



HAL
open science

Consommation d'alcool pendant la grossesse : le syndrome d'alcoolisation foétale

Juliette Marschall

► **To cite this version:**

Juliette Marschall. Consommation d'alcool pendant la grossesse : le syndrome d'alcoolisation foétale. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04347264

HAL Id: dumas-04347264

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04347264>

Submitted on 15 Dec 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License



UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Consommation d'alcool pendant la grossesse : le syndrome d'alcoolisation fœtale

THÈSE

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Juliette MARSCHALL

soutenue le 22 septembre 2023

Président du jury : Pr. PEYRIERE Hélène - PU-PH, Docteur en pharmacie

Assesseurs : Mr JAY Fabien - Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine
Mr CHEYSSIAL Guillaume - Docteur en pharmacie, Pharmacien
d'officine

Sommaire

Sommaire	1
Table des illustrations	1
Liste des abréviations.....	1
Remerciements.....	1
Introduction.....	1
I. Généralités	2
I.1. Physiologie de la grossesse	2
I.1.A. Période péri-implantatoire	2
I.1.B. Embryogénèse.....	3
I.1.C. Organogénèse.....	4
I.1.D. Fœtogénèse	5
I.1.E. Rôle du placenta et produits tératogènes	6
I.2. L'alcool.....	8
I.2.A. Epidémiologie de l'usage.....	8
I.2.A.a. Dans la population française.....	8
I.2.A.b. Chez la femme	10
I.2.A.c. Chez la femme enceinte.....	11
I.2.A.d. Seuils de consommation et dépistage de l'alcoolisme.....	12
I.2.B. Propriétés pharmacocinétiques	18
I.2.B.a. Absorption	19
I.2.B.b. Distribution.....	20
I.2.B.c. Métabolisation	20
I.2.B.d. Elimination	22
I.2.B.e. Chez le fœtus	22
I.2.C. Toxicologie de l'alcool	23
I.2.C.a. Mécanisme d'action toxique central.....	23

I.2.C.b.	Effets toxiques sur les organes	28
I.2.C.b.1.	Conséquences hépatiques	28
I.2.C.b.2.	Autres conséquences sur l'organisme	32
I.2.D.	Poly-intoxications chez la femme enceinte.....	36
II.	Syndrome d'alcoolisation fœtale	40
II.1.	Physiopathologie.....	40
II.2.	Clinique.....	45
II.2.A.	Ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale	45
II.2.B.	Le syndrome d'alcoolisation fœtale	45
II.3.	Evolution de l'enfant.....	47
II.4.	Prise en charge	49
II.4.A.	De la mère	49
II.4.A.a.	Durant la grossesse	49
II.4.A.b.	En post-partum	50
II.4.B.	De l'enfant.....	57
II.5.	Prévention	59
II.5.A.	Objectifs de prévention	59
II.5.A.a.	En santé publique.....	59
II.5.A.b.	Enjeux financiers	59
II.5.B.	Prévention primaire contre l'alcool.....	60
II.5.C.	Prévention secondaire durant la grossesse	61
II.5.D.	Prévention tertiaire	63
II.5.E.	A l'officine : rôle du pharmacien.....	64
Conclusion	67
Annexes.....		68
Bibliographie.....		72

Table des illustrations

Figure 1 : variations hormonales lors d'un cycle menstruel	2
Figure 2 : étapes d'implantation embryonnaire	3
Figure 3 : début d'organogénèse.....	4
Figure 4 : gastrulation	5
Figure 5 : échanges placentaires	6
Figure 6 : campagne d'information du Ministère des Solidarités et de la Santé et de Santé Publique France	9
Figure 7 : consommation d'alcool quotidienne moyenne (Santé Publique France)	10
Figure 8 : journée de sensibilisation et prévention de l'alcool au féminin	11
Figure 9 : fréquence de consommation d'alcool après avoir appris sa grossesse.....	12
Figure 10 : verre standard	13
Figure 11 : biomarqueurs indicateurs d'une exposition alcoolique	18
Figure 12 : pharmacocinétique de l'éthanol à jeun ou après un repas	19
Figure 13 : métabolisme oxydatif de l'éthanol	21
Figure 14 : effet de l'alcool sur les canaux chlore des récepteurs GABA.....	24
Figure 15 : effet de l'alcool sur le système glutaminergique selon le type d'intoxication	26
Figure 16 : stades d'hépatopathies alcooliques.....	29
Figure 17 : corps de Mallory.....	31
Figure 18 : vulnérabilité fœtale aux effets tératogènes de l'alcool selon la période de développement	40
Figure 19 : représentation clinique du SAF	46
Figure 20 : recommandations de prise en charge de l'alcoolodépendance (VIDAL)	51
Figure 21: rôle de la Naltrexone dans le maintien de l'abstinence.....	54
Figure 22 : effet du Disulfarme.....	55
Figure 24 : Pictogramme « pas d'alcool pendant la grossesse ».....	61
Figure 25: exemple d'affiche de prévention du SAF retrouvé en pharmacie.....	65

Liste des abréviations

ADH : Alcool déshydrogénase

ALDH : Aldéhyde déshydrogénase

ALAT : Alanine-Amino-Transférase

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASAT : Aspartate-Amino-Transférase

AUDIT : Alcohol Use Disorder Identification Test

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BFP : Barrière Foëto-Placentaire

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

Ca²⁺ : ion calcium

CAMSP : Centre d'Action Médico-Sociale Précoce

CDT : Carboxy Deficient Transferrine (ou Transferrine Carboxy-Déficiente)

CIA : Communication Inter-Auriculaire

CIV : Communication Inter-Ventriculaire

Cl⁻ : ion chlorure

EPA : Exposition Prénatale à l'Alcool

EPP : Effet de Premier Passage

ERK1/2 : signal Extracellulaire Régulateur de Kinases 1 et 2

ETCAF : Ensemble des Troubles Causés par l'Alcoolisation Foëtale

EtG : Ethylglucuronide

FAEE : Fatty Acid Ethyl Esters

FACE : Formule pour Apprécier la Consommation par Entretien

GABA : Gamma Amino Butyric Acid

GDNF : Facteur Neurotrophe Dérivé de la Glie

γGT : Gamma Glutamyl Transférase

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : High-Density Lipoprotein

HTA : Hypertension artérielle

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KC : cellules de Kupffer

LDL : Low-Density Lipoprotein

MEOS : Microsomal Ethanol Oxydizing System

Na⁺ : ion sodium

NAC : Noyau Accumbens

NIAAA : National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism

NMDA : N-methyl-D-aspartate

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEth : Phosphatidyléthanol

PON-1 : Paraoxonase-1

RC3P : Réunion Pluridisciplinaire en Périnatalité et Parentalité

RR : Risque Relatif

SAF : Syndrome d'Alcoolisation Fœtale

SAFp : Syndrome d'Alcoolisation Fœtale partiel

SREBP-1 : Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1

SNC : Système Nerveux Central

SNE : Système Nerveux Entérique

TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention et / ou Hyperactivité

THC : delta-9-tétrahydrocannabinol

TGF : Transforming Growth Factor (facteur de croissance transformant)

TNLA : Trouble Neurodéveloppemental Lié à l'Alcool

TSA : Trouble du Spectre Autistique

VGM : Volume Globulaire Moyen

VTA : Aire Tegmentale Ventrale

Remerciements

Merci au Professeur Hélène Peyrière de m'avoir épaulé dans l'écriture de cette thèse. Merci pour votre réactivité, vos remarques toujours pertinentes et votre implication. Vous avez été un maître de thèse à l'écoute et toujours à la recherche de nouvelles sources et études me permettant d'approfondir mes recherches. Merci pour tout.

Merci à Fabien Jay pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de me supporter 35 heures par semaine. Merci pour votre pédagogie avec Bertrand tout au long de mon stage et pour tout ce que vous continuez de m'apprendre au quotidien. Aux prochains mois à la pharmacie qui continueront de se faire dans la bonne humeur et aux retours de nos mercredis soirs spécial course !

Merci à Guillaume, d'une part d'avoir accepté de porter une toge pour ma soutenance de thèse et d'autre part d'être présent depuis maintenant 7 ans. A toutes nos soirées pharmas, au ski et ta dent manquante, aux ferias et à ta bonne humeur en toute circonstance. Merci d'avoir été un soutien sans faille depuis toutes ses années. A notre amitié pour les années à venir !

Papa, Maman, merci pour tout ce que vous m'avez apporté depuis le début. Sans vous tout ça n'aurait pas pu se faire. Merci de m'avoir épaulé durant ces (longues) années et de m'avoir permis de m'épanouir. Merci d'être là quoiqu'il arrive, à n'importe quelle heure du jour et de la nuit. Papa, merci pour tout ce que tu fais pour moi, pas besoin de mots les actions suffisent ! Maman merci pour tous tes mots doux et ton soutien. Vous êtes des parents en or. Merci pour tout.

Charlotte et Mathis, les grumeaux, loin des yeux près du cœur ! Merci de m'avoir supporté pendant toutes ses années avec mon caractère de cochon. Au retour de nos voyages aux 4 coins du monde pour se retrouver. Continuez de vous épanouir dans vos vies !

A Papé et Mamé, merci d'avoir été mes deuxièmes parents. Vous m'avez fait grandir et m'avez soutenu sans limite depuis le début. Merci pour tous les moments passés à Sète et à Marseillan, mais aussi d'avoir été là dans les périodes moins faciles. Papé, merci pour tes tielles maison et tes chansons. Mamé, à tous nos futurs combats de regards (que je vais gagner) et à nos discussions autour de la table. A tout ce qu'il nous reste à vivre ensemble !

Papé Hubert, merci pour ton soutien dans mes études pendant toutes ses années. Je sais que tu attendais ce moment avec impatience, et même avec tes petites coups de pression qui voulaient ma réussite, c'est en partie grâce à toi que j'ai fini ces études. A tous nos câlins (tant attendus et souhaités) à venir ! Mayette, merci pour ta gentillesse et ton écoute. Pour ta qualité d'expression et tes connaissances grammaticales : merci pour ton aide dans l'écriture de cette thèse.

Françoise, merci pour ton soutien, ton écoute et tous tes conseils au fil des années.

Estelle, Franck, Cécilia, Jules et Antoine, à tous nos moments passés ensemble et mes souvenirs d'enfance avec vous. A Camille et Cédric, hâte de devenir la meilleure des TATAS.

Rapha, merci pour tous tes tips dès que j'en ai besoin. Au futur lancement de notre compagnie « jefaismavalise.com » et à nos retrouvailles prochaines sous les cocotiers de ton île !

A tous les membres de la famille que je ne peux pas citer : merci pour les bons moments passés ensemble et merci d'avoir cru en moi !

A ma Debucq, merci pour ces 9 années passées avec toi. Tu as été un véritable soutien du premier jour jusqu'à aujourd'hui, en passant par nos années PACES et nos moments plus difficiles. A nos soirées du sheitan à 2, nos (nombreuses) séances à la salle et nos moments passés. A toutes les futures années qu'il nous reste à partager ensemble (et à toutes nos futures embuscades mutuelles).

A mes amis de pharma :

Guigui, merci pour tous nos petits goûters potins dès que tu redescends sur Montpellier (et tes vocaux-reportages de 3 min).

Lulu, à toutes nos disputes rituelles et nos réconciliations tout aussi rapides (et à ta future réussite au concours).

Léa, à nos années de colocation, nos apéros de Tartidoux et nos festivals (pluvieux mais heureux).

Charôn, à nos moments Emily in Paris pendant mes séjours parisiens et à notre nouvel an de folie.

Nathou, à mon duo de repêches préféré pendant le mois de juin et à notre passion pour Avignon.
Pierre, merci pour ton soutien depuis le début et la découverte de la plus belle île de l'océan Indien.

Agathe, merci pour ces soirées à 2, nos moments à la pharmacie des Pins et nos férias chez toi.
Julie, à toutes nos années passées ensemble, ton prêt de culottes quand il neige pendant 3 jours et nos moments à deux. Merci d'être mon double pour le côté chat noir (le bon karma viendra).
Beuch, merci pour ta folie communicative, fais nous de belles dents !

Lucile, à tous nos repas chez moi et à nos lendemains de soirées pilou pilou.

Charlotte, à ta bonne humeur à toute épreuve et ta joie de vivre. J'ai hâte de vous voir sceller votre amour avec Guillaume.

Romain, à toutes nos soirées P2 jamais égalées et à ton acharnement contre moi au loup-garou (ma vengeance approche).

A Clem, Zaza, Igor, Ninou, Pierrick et Marin : merci pour tous les moments de rigolade passés ensemble.

Aux garçons : Quentin, Moti, Alex, Samy et Max. Vous avez été un soutien depuis le premier jour. Merci pour tous les moments passés ensemble, merci d'avoir été là pendant les dures années de PACES et quel que soit le moment. A toutes nos soirées, nos après-midis piscine chez Max, nos voyages dans la Doblo, nos repas au RU, notre road trip sur Moutarde city, à votre humour de gros lourdeaux et à toutes les années qu'il nous reste pour nous supporter. Je sais que je peux compter sur vous quoiqu'il arrive. A ma Cacance préférée aussi, qui malgré vents et marées est toujours là : à tous nos goûters avignonnais et nos moments ensemble.
Merci d'avoir été ma deuxième famille. Gros cœur sur vous.

A mes chicas : Bouboush, Rulia, Foflo, Loulou et Marie. Plus de 10 ans passés avec vous, à nos retrouvailles annuelles et à tous nos souvenirs de lycéennes : je suis contente d'avoir rencontré des amies comme vous. Peu importe le temps, rien ne change quand on se retrouve et je sais que vous êtes un soutien sans faille. A toutes les belles choses pour lesquelles on va continuer de se retrouver !

A toute l'équipe de la pharmacie du Soleil : merci pour tous ces mois passés à m'apprendre et à me supporter. Je n'aurais pas pu rêver mieux comme équipe pour finir mes études et entamer ma vie professionnelle. Merci pour votre aide au quotidien et votre humour face à mon aura de Miss Cata.

A Quentin, ma plus jolie rencontre cette année. Merci de me soutenir quoiqu'il arrive et d'être là au quotidien. Merci pour tous nos fous rires et nos soirées cocoon. A tous nos moments passés et à tout ce qu'il nous reste à vivre ensemble.

Introduction

L'alcool fait partie intégrante de la culture et des traditions françaises. De par son aspect socio-culturel, il est ancré dans le quotidien des Français : il est perçu comme un élément de célébration et de convivialité par les consommateurs. C'est pourquoi il est relativement difficile d'en percevoir les dangers sociaux et sanitaires qu'il implique, même si les campagnes d'information et de prévention ont peu à peu modifié les perceptions au cours des dernières années. Sa dimension symbolique peut être un obstacle à l'acceptation des risques lors d'une consommation excessive ou inadaptée.

Il est conseillé de consommer de l'alcool avec modération : durant la grossesse, l'abstinence totale est même recommandée. A fortes doses, il a été démontré que l'alcool pouvait potentialiser l'incidence de nombreuses pathologies : hépatites, cirrhose, maladies cardiovasculaires, cancers, ... Sa consommation et les conséquences qui en découlent deviennent donc de vrais enjeux de santé publique, quel que soit l'âge de la personne atteinte. Parmi les objectifs à atteindre, une diminution de la consommation d'alcool globale mais aussi du binge drinking (phénomène de société notamment retrouvé dans la population jeune) sera primordial. En effet, environ 5 millions de personnes subiraient des effets nocifs sur la santé et près de 50 000 décès seraient imputables à l'alcool.¹

Au-delà de ses effets chez l'adulte, les conséquences d'une consommation d'alcool durant la grossesse peuvent être sévères chez l'enfant à naître. Durant plusieurs années, des recherches ont été menées afin de comprendre les effets à court et long terme d'une exposition prénatale à l'alcool. Aucun seuil de consommation n'a été déterminé : chaque verre d'alcool peut avoir un impact direct sur le développement du fœtus. Des campagnes de prévention visant à promouvoir une abstinence totale durant cette période ont progressivement été mises en place : le but est d'informer les futures mères des risques qu'elles encourent mais aussi ceux encourus par leur enfant. Ces campagnes ont pris une ampleur croissante au fil des ans et dans de nombreux pays.

La place du pharmacien d'officine sera prépondérante dans le dépistage d'une consommation chronique d'alcool et des pathologies pouvant en découler. De par ses compétences, il va pouvoir orienter le patient vers son médecin généraliste ou vers une structure de soutien psycho-social afin de mettre en place des mesures pour arriver à gérer sa dépendance. L'objectif sera de déterminer quelles mesures pourront être mises en place à l'officine afin d'aider au mieux les patientes.

I. Généralités

I.1. Physiologie de la grossesse

Chez les femmes en âge de procréer, un cycle menstruel dure en moyenne 28 jours. L'ovulation a lieu autour du 14^{ème} jour entraînant ainsi une potentielle fécondation.

L'âge de procréer est défini par la période durant laquelle une femme possède des cycles ovulatoires, il est compris entre l'âge des premières menstruations (environ 15 ans) et s'étend jusqu'à la ménopause (environ 50 ans). Cependant cette tranche d'âge reste un indicateur approximatif et possède des variations inter-individuelles : l'âge de la puberté tout comme celui de l'épuisement de la réserve ovarienne varient selon les femmes.²

Durant cette période, une grossesse peut avoir lieu. Elle comprend 3 grandes parties : l'embryogénèse et l'organogénèse (qui constituent la période embryonnaire), puis la fœtogénèse.

I.1.A. Période péri-implantatoire

L'embryogénèse correspond aux 4 premières semaines de la grossesse, elle est constituée de plusieurs phases : la fécondation, la segmentation, la nidation et la gastrulation.

Lors d'un rapport sexuel entre un homme et une femme, des spermatozoïdes vont être libérés dans le vagin avant de débiter une migration vers le col utérin de la femme. En dehors de la période ovulatoire, la glaire cervicale va être hostile à leur passage au niveau du col utérin grâce à son importante viscosité, son maillage étroit et un pH plus acide.³

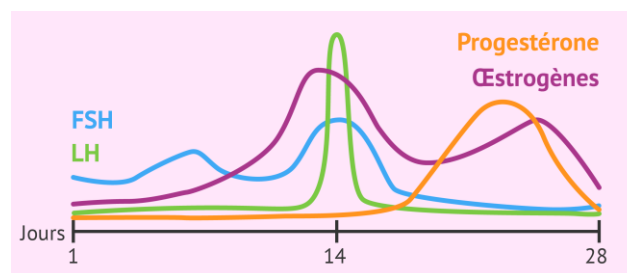


Figure 1 : variations hormonales lors d'un cycle menstruel

Sous l'influence des œstrogènes, la période péri-ovulatoire entraînera une diminution de la viscosité et une alcalinisation du pH du mucus du col de l'utérus. Ce changement de ces propriétés physiques engendrera une meilleure perméabilité de la glaire mais aussi une protection des spermatozoïdes vis-à-vis de l'acidité vaginale. Ceux-ci vont y être stockés et subiront un processus de maturation permettant à terme l'acquisition de leur pouvoir fécondant

(appelée « capacitation »). La glaire va de plus jouer un rôle de filtre grâce à son maillage : seuls les spermatozoïdes les plus mobiles et aptes à la fécondation arriveront à terme à réussir leur ascension jusqu'à l'ovule. Cela représente environ 1% de leur quantité initiale.⁴

Les spermatozoïdes survivent environ 3-4 jours dans les voies génitales féminines. Pour qu'une fécondation ait lieu, l'ovulation doit donc se produire durant ce délai. La fécondation est alors induite par la pénétration de l'ovule par un spermatozoïde ; ceci a lieu au niveau de l'extrémité ovarienne de la trompe de Fallope (appelée « ampoule »). L'ovule fécondé est alors appelé « zygote ». Celui-ci va débiter un processus de division cellulaire et descendre le long de la trompe jusqu'à atteindre la cavité utérine après 3 à 5 jours.

Le zygote va continuer sa division dans l'utérus jusqu'à atteindre le stade de blastocyste. Il va ensuite subir un phénomène d'éclosion (ou « hatching ») entraînant une sortie de l'embryoblaste de sa zone pellucide. Celui-ci va alors orienter son pôle embryonnaire vers la muqueuse utérine et s'implantera dans la paroi 6 jours après la fécondation de l'ovule. Un processus d'invasion et d'enfouissement dans le stroma utérin va prendre alors place : c'est la nidation.⁵

Si cette implantation se fait ailleurs, on parlera de grossesse extra-utérine : cela impliquera une interruption médicale de grossesse (IMG) car il y a un risque vital pour la mère.

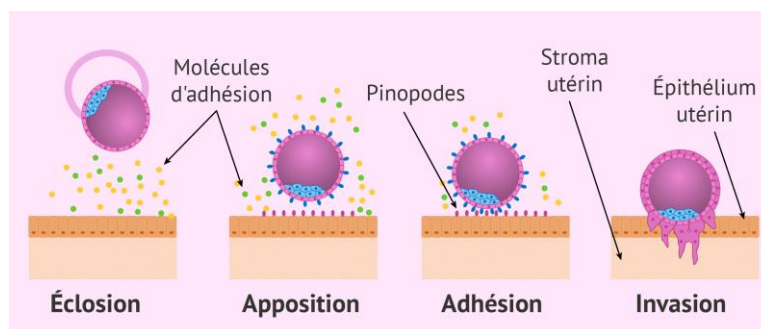


Figure 2 : étapes d'implantation embryonnaire

I.1.B. Embryogénèse

Après la phase d'implantation et au cours de la deuxième semaine de développement, le blastocyste va se différencier en 2 feuillets fondamentaux : l'ectoderme (origine des tissus embryonnaires et de l'enveloppe amniotique) et l'endoderme (origine du sac vitellin primitif).

Lors de la troisième semaine, plusieurs phénomènes vont avoir lieu.⁶ On va tout d'abord voir un troisième feuillet faire son apparition (le mésoderme), ceci marquant l'étape de gastrulation. La corde, ébauche du squelette axial, découlera de ce feuillet. L'embryon se présente à ce moment-là en disque embryonnaire à 3 feuillets.

La neurulation débutera aussi : l'ectoderme va s'épaissir et former au niveau de sa partie médiane la gouttière neurale qui sera l'ébauche du système nerveux central. Les crêtes neurales apparaîtront ensuite (à l'origine de la majorité du système nerveux périphérique).

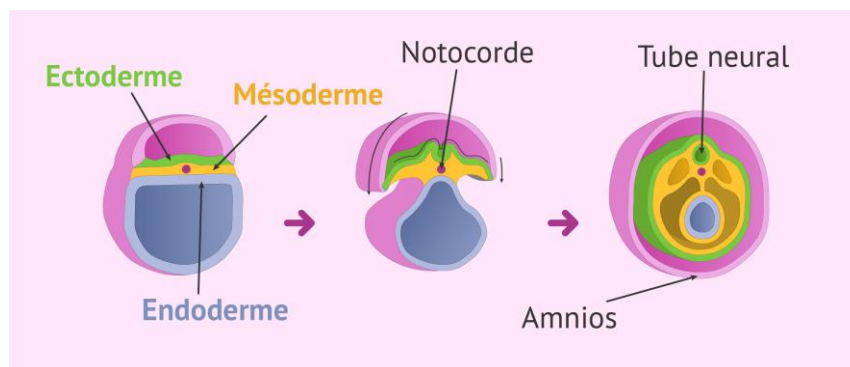


Figure 3 : début d'organogénèse⁷

La quatrième semaine marquera la délimitation de l'embryon (avec l'augmentation de la cavité amniotique, l'apparition du cordon ombilical et des bourgeons des membres) mais aussi le début de la formation des organes : l'organogénèse.

I.1.C. Organogénèse

L'organogénèse indique la période durant laquelle les organes de l'embryon vont se mettre en place. Elle débute dès la quatrième semaine de grossesse et s'étend jusqu'à la fin de la huitième semaine. Durant cette période, le risque tératogène est maximal. Plusieurs facteurs exogènes peuvent être la cause d'une fausse couche spontanée ou de malformations congénitales : substances chimiques, médicaments, pathologies infectieuses, ...

L'organogénèse se produit à partir des 3 feuillets formés précédemment : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme. Ceux-ci vont respectivement se différencier et à terme donner différents types d'organes.

L'ectoderme va former les couches externes : les dents, la peau, les muqueuses, le système nerveux, ... L'endoderme va être à l'origine des appareils respiratoire, digestif, hépatique et pancréatique. Le mésoderme donnera quant à lui le squelette, les organes génitaux et urinaires, l'appareil cardiovasculaire ainsi que le sang.

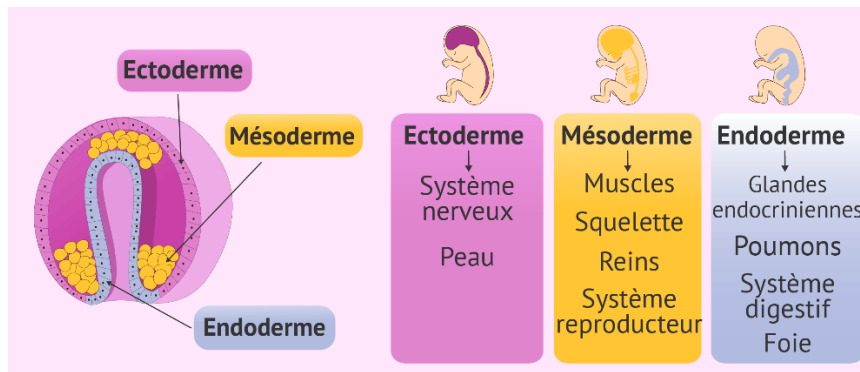


Figure 4 : gastrulation⁸

C'est durant cette période que le risque tératogène est le plus important. L'exposition in utero à un facteur exogène pourra avoir un impact sur la bonne mise en place de certains organes si ceux-ci ne sont pas totalement formés. Par exemple, un médicament tératogène pouvant provoquer des anomalies de fermeture du tube neural n'aura plus d'incidence si celui-ci est déjà fermé. Des malformations pourront cependant être observées si les processus de formation n'ont pas encore été mis en place.⁹

I.1.D. Fœtogénèse

La fœtogénèse débute dès la huitième semaine et se poursuit jusqu'à la naissance de l'enfant. Durant cette période, on assiste à la maturation et à la différenciation des organes et tissus qui avaient déjà débuté durant l'organogénèse. La 22^{ème} semaine d'aménorrhée marque la limite de viabilité fœtale : on estime qu'à partir de ce moment, le fœtus possède un organisme assez mature pour pouvoir survivre en cas d'accouchement prématuré.

La période fœtale est beaucoup moins susceptible d'induire des malformations structurales chez l'enfant. Plus la grossesse est avancée, plus les facteurs environnementaux auront un effet semblable à celui d'un nouveau-né voire d'un adulte. Ceci est dû à la croissance progressive du fœtus mais aussi à la mise en place d'une barrière fœto-placentaire dès la dixième semaine d'aménorrhée. Cependant des effets fœtotoxiques peuvent survenir : ceux-ci auront pour conséquence des malformations structurales (et non fonctionnelles) avec des atteintes majoritairement axées sur le système nerveux central et les organes génitaux. Les répercussions peuvent être repérées in utero lors d'échographies, à la naissance ou bien plus tard au cours de l'enfance.¹⁰

I.1.E. Rôle du placenta et produits tératogènes

La période embryonnaire est la période gestationnelle la plus à risque. Ceci peut d'autant plus être accentué par le fait que de nombreuses femmes ignorent leur grossesse à ce moment-là de par sa précocité. Bien que cette période soit la plus sensible aux facteurs exogènes, il faut savoir que moins de 10% des malformations congénitales seraient dues à des facteurs environnementaux. Dans plus de 20% des cas, elles seraient dues à une cause multifactorielle ou à une cause génétique qui représente le même pourcentage.¹¹

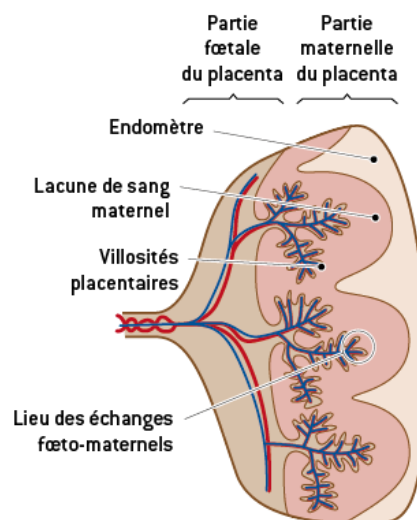


Figure 5 : échanges placentaires¹²

Le placenta est le médiateur des échanges physiologiques entre la mère et l'enfant. C'est un organe transitoire d'origine fœtale nécessaire au bon déroulement de la grossesse.

Il va constituer ce qu'on appelle communément la « barrière foeto-placentaire (BFP) » et aura plusieurs fonctions :

- Echanges gazeux : il permet l'apport d'oxygène au fœtus et la sortie de dioxyde de carbone. Le sang artériel maternel est riche en oxygène tandis que le sang artériel ombilical est un mélange de sang artériel et veineux. Le sang ombilical est donc pauvre en oxygène mais il possède de l'hémoglobine fœtale qui a une grande affinité pour l'oxygène : cela facilite les apports en oxygène du fœtus.

- Apports nutritionnels :
 - Glucose : c'est la principale source d'énergie fœtale
 - Protéines : les protéines maternelles ne passent pas la BFP, elles sont donc au préalable dégradées en acides aminés afin d'être ensuite synthétisées par le fœtus lui-même. Seules la transferrine (permettant le transport actif du fer) et les immunoglobulines (Ig) G passent la barrière en fin de grossesse, permettant au fœtus d'obtenir une immunité passive vis-à-vis de certaines pathologies infectieuses.
 - Lipides : les lipides et les triglycérides sont dégradés au niveau du placenta. Celui-ci (en collaboration avec le foie fœtal) synthétisera alors ses propres acides gras à partir des glucides. Seuls les acides gras essentiels maternels passent la BFP afin de permettre le développement du système nerveux du fœtus.
 - Eau et électrolytes : les échanges d'eau atteignent progressivement les 3,5L/j jusqu'à la 35^{ème} semaine d'aménorrhée avant de redescendre à 1,5 L/j jusqu'au terme.
 - Vitamines : les vitamines hydrosolubles vont passer aisément la barrière fœtale contrairement aux vitamines liposolubles (A, D, E, K).
- Endocrine : le placenta est une glande endocrine produisant des hormones nécessaires au bon déroulement de la grossesse dont l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) et l'hormone de croissance (GH). Il va aussi produire des hormones stéroïdiennes comme une partie de la progestérone mais aussi la majorité des œstrogènes à partir de la 8^{ème} semaine d'aménorrhée : la combinaison des 2 va permettre d'inhiber la lactation durant la grossesse et de favoriser la croissance de l'endomètre.

Initialement, on pensait que le placenta avait un rôle protecteur vis-à-vis de tous les agents exogènes, que ce soit les médicaments ou des toxiques. Cependant on s'est rendu compte que celui-ci avait un rôle de protection sélective par rapport à ces composés. Leur passage dépend en effet de plusieurs paramètres : les propriétés physico-chimiques du facteur exogène mais aussi les variations physiologiques fœto-maternelles (trimestre de grossesse, flux sanguin, métabolisme, ...).

Quant aux agents infectieux, leur passage va dépendre du type d'agent et du moment de la grossesse :

- Les virus passent facilement la BFP : une contamination virale peut induire des conséquences lourdes selon la période durant laquelle il est contracté (fausse couche spontanée ou malformations graves en début de grossesse, fœtopathies et autres infections en fin de grossesse et durant l'accouchement).
- Les bactéries et parasites vont le plus souvent passer la barrière fœtale lors d'épisodes septicémiques. Le placenta s'affinant en fin de grossesse, leur passage est généralement facilité : des conséquences parfois importantes peuvent alors affecter le fœtus (méningite néonatale à *Listeria cytogenes*, décès in utero, ...).

Le placenta est donc un élément primordial dans le bon déroulement de la grossesse. Il a un rôle de filtre mais aussi d'échange materno-fœtal, permettant ainsi au fœtus de se développer correctement. Cependant certains facteurs exogènes peuvent diffuser à travers le placenta engendrer des conséquences directes pour le fœtus.¹³

I.2. L'alcool

I.2.A. Epidémiologie de l'usage

I.2.A.a. Dans la population française

Historiquement, l'alcool a toujours fait partie du quotidien de la population française, notamment de par la consommation de vin aux repas. Cependant, suite à des mesures de prévention sur les risques encourus par une consommation excessive d'alcool, le volume global d'alcool ingéré par les français a diminué au fil des années. La France reste malgré tout parmi les plus grands consommateurs d'alcool dans le monde : elle se situe en 6^{ème} position parmi les 34 pays de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques) d'après l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).

Ainsi, une étude de Santé Publique France (2017)¹⁴ a permis l'obtention des données suivantes :

- 11,7 L d'alcool pur ingéré par an et par personne de plus de 15 ans,
- 41 000 décès attribuables à l'alcool par an,
- 23,6% des personnes de 18 à 75 ans dépassent les repères de consommation.

→ les dernières recommandations sont basées sur le principe suivant : « 2 verres par jour et pas tous les jours ».

Plus récemment, l'Observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT) a dressé un bilan de l'année 2021¹⁵ :

- 6 millions d'hectolitres d'alcool pur ont été mis en vente en France : 54% concernent des vins, 23% des bières et 21% des spiritueux,
- Cela représente 10,5 L d'alcool pur par habitant de plus de 15 ans et par an, soit 2,3 verres standards d'alcool par jour et par personne,
- 58% de l'alcool dit consommé l'est par 10% des 18-75 ans.

Une diminution du volume d'alcool pur par habitant est observée par rapport aux données relevées par l'étude de Santé Publique France en 2017. Toujours d'après l'OFDT, ce volume est en diminution de 8% par rapport à 2019.

En France, on compte 47 millions de consommateurs d'alcool en 2021 : 43 millions d'usagers dans l'année, 9 millions en consommant de manière régulière et 5 millions quotidiennement.¹⁶



Figure 6 : campagne d'information du Ministère des Solidarités et de la Santé et de Santé Publique France

La prévalence de consommation quotidienne d'alcool en France est la plus élevée en Occitanie et Nouvelle-Aquitaine et la plus basse dans les DROM (Départements et Régions d'Outre-Mer). A l'échelle nationale la prévalence est en moyenne à 10%.

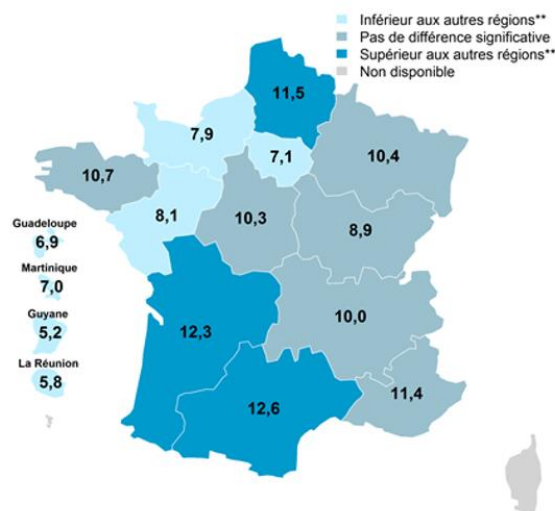


Figure 7 : consommation d'alcool quotidienne moyenne (Santé Publique France)

Les alcoolisations ponctuelles importantes (API) mensuelles représentent une consommation de 6 verres ou plus en une seule occasion. Leur prévalence est la plus forte en Bretagne et restent en dessous de la moyenne nationale dans les DROM.¹⁷

Les API sont majoritairement observées chez les jeunes qui participent à ce phénomène de « binge-drinking ». Les jeunes ont tendance à boire de manière moins régulière mais plus excessive. Cependant, l'OFDT a noté une diminution de la proportion d'élèves de troisième ayant déjà bu de l'alcool : entre 2019 et 2021, celle-ci est passée de 16,8% à 35,9%.

La place de l'alcool dans la culture française reste donc prédominante, engendrant ainsi certains comportements à risque de par son côté addictif mais aussi vis-à-vis des pathologies pouvant découler de sa consommation (carcinome hépato-cellulaire, cirrhose, maladies cardiovasculaires ...).

I.2.A.b. Chez la femme

Au fil des décennies, la place de la femme dans la société a évolué. Dans ce contexte, des comportements auparavant considérés comme « masculins » sont apparus aussi chez la femme : la consommation excessive d'alcool est aujourd'hui considérée comme plus socialement acceptable qu'auparavant. Les ivresses chez les femmes ont par conséquent augmenté au fil des ans.

D'après le Baromètre santé 2017 (mené sur 4169 femmes de 18 à 39 ans), on estime à 21,5% le pourcentage de femmes buvant au moins 1 verre d'alcool par semaine. Concernant les alcoolisations ponctuelles importantes (API) par mois, ce chiffre passe à 13,2%.¹⁸

Cependant une différence existe avec les hommes : plus la femme aura un niveau d'études et un statut professionnel dit « élevé », plus sa relation avec l'alcool est considérée comme à risque. Une hypothèse soulevée pour expliquer cette corrélation serait un niveau de stress plus élevé.

Une différence physiologique existe aussi : les femmes auront plus de risques de développer des pathologies liées à la surconsommation d'alcool que les hommes.¹⁹

Le 9 novembre 2019, la première « journée de sensibilisation et de prévention de l'alcool au féminin » a été organisée par l'association Addict'elles. Cette journée consistait en plusieurs ateliers animés par des professionnels de santé, du social, des journalistes, ... Elle avait 2 objectifs principaux :

- Pallier le manque de prévention auprès de la population féminine
- Casser les tabous personnels et sociaux que l'alcoolisme chez la femme peut engendrer

Le rapport des femmes à l'alcool devient donc peu à peu un sujet important de sensibilisation et de prévention.



Figure 8 : journée de sensibilisation et prévention de l'alcool au féminin²⁰

I.2.A.c. Chez la femme enceinte

Les études épidémiologiques sur la consommation d'alcool chez la femme enceinte restent assez restreintes. En effet, les femmes participant à ce type d'études auront tendance à minimiser leur consommation par crainte de conséquences ou de jugement. Les professionnels de santé ont aussi leur part de responsabilité dans ce manque d'informations : en effet, d'après l'Enquête Nationale Périnatale de 2016 la question d'une potentielle consommation d'alcool

aurait été posées à seulement 67% des femmes enceintes interrogées. Une recommandation de non consommation aurait été donnée à moins de 30% d'entre elles.²¹

D'après une étude du Baromètre Santé datant de 2017, 12% des femmes enceintes déclaraient une consommation d'alcool durant la grossesse en très faibles quantités et pour une grande occasion.

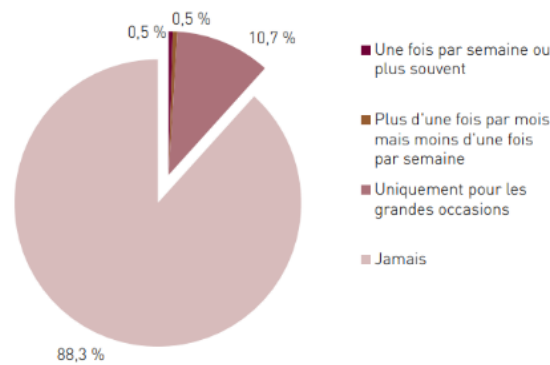


Figure 9 : fréquence de consommation d'alcool après avoir appris sa grossesse²²

Certaines caractéristiques augmentent le risque de consommer de l'alcool durant la grossesse. Parmi elles on retrouve : l'avancement de l'âge, un niveau d'études et des revenus élevés, le tabagisme, un IMC pre-partum inférieur à 18 kg/m² ainsi que des difficultés psychologiques antérieures à la grossesse. Ces critères étaient maintenus après éviction des biais de confusion de l'étude.²²

Il est primordial d'évaluer la consommation d'alcool avant le début d'une grossesse afin d'avoir un indicateur plus fiable vis-à-vis du risque de conséquences sur le fœtus.

I.2.A.d. Seuils de consommation et dépistage de l'alcoolisme

Seuils limites de consommation :

Par définition, il n'y a pas de consommation d'alcool sans risque. Les dernières recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définissant les seuils limites de consommation de l'alcool quel que soit le sexe sont :

- Ne pas dépasser plus de 10 verres d'alcool par semaine
- Ne pas consommer plus de 2 verres par jour pour les femmes et 3 verres par jour pour les hommes
- Ne pas boire d'alcool au moins 2 jours par semaine^{23 24}

Un verre d'alcool standard contient 10 grammes d'alcool, quel que soit le type d'alcool.²⁵



Figure 10 : verre standard ²⁶

L'usage d'alcool est classé en 5 catégories :

- Le non usage (ou abstinence) : primaire (enfants ou choix durable) ou secondaire (après une période de mésusage).
- L'usage à faible risque : asymptotique et inférieur aux seuils recommandés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).
- Le mésusage comprenant
 - L'usage à risque : supérieur aux seuils recommandés par l'OMS et susceptible d'entraîner des conséquences sur la santé.
 - L'usage nocif : consommation préjudiciable pour la santé sans dépendance.
 - L'usage avec dépendance : consommation préjudiciable pour la santé avec dépendance.

Les 3 premières catégories constituent l'usage asymptotique : il n'y aura pas de conséquences manifestes à ces usages. Cependant dans le cas de l'usage à risque des dommages pourront apparaître : ils seront cumulatifs (augmentation de la morbidité et de la mortalité lors du dépassement des seuils recommandés) ou immédiats (conduite de véhicule, binge-drinking, grossesse, ...). Il est important d'intervenir dès le dépistage de ce type d'usage et non d'attendre l'apparition des premiers signes d'appel.

Le dépistage est défini par la Haute Autorité de Santé (HAS) comme : « une action visant à détecter la présence d'une condition à un stade précoce chez des personnes a priori en bonne santé et ne présentant pas encore de symptômes apparents ».²⁷

Le dépistage d'un mésusage peut être effectué par tout professionnel du corps médical mais plus particulièrement les médecins généralistes, les addictologues mais aussi les gynécologues dans le cadre de comportements à risques durant la grossesse. Le National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) recommande d'établir ce dépistage dans les situations suivantes :

- Examen de routine
- Prescription d'un médicament présentant des interactions avec l'alcool
- Grossesse ou désir de grossesse
- Personnes à risque d'excès : fumeurs, adolescents, ...
- Antécédents personnels de pathologies à risque vis-à-vis de l'alcoolisme (HTA, arythmies, hépatopathies, ...)
- Passage aux urgences

Le premier indicateur d'un mésusage est souvent l'indicateur social (situation personnelle et professionnelle, violences, ...). Les indicateurs cliniques sont quant à eux non spécifiques : anxiété, dépression, troubles gastro-intestinaux, ...²⁸

Dépistage par questionnaire :

Lors d'une évaluation de consommation d'alcool, l'utilisation de questionnaires standardisés est privilégiée avant tout autre test : on va notamment recourir aux questionnaires AUDIT-C, l'AUDIT et FACE proposés par l'OMS. Débuter ainsi ce type d'évaluation permet d'ouvrir une discussion avec le patient et de pouvoir l'encadrer dans les conditions adéquates. L'AUDIT comprend 10 questions pouvant mettre en évidence un usage nocif de l'alcool (**Annexe 1**).²⁹ L'AUDIT-C est constitué des 3 premières questions de l'AUDIT et permet quant à lui de dépister un usage à risque.³⁰

Le questionnaire FACE est une version simplifiée de l'AUDIT, il est basé sur 5 questions permettant de repérer un usage nocif de l'alcool en population générale.³¹

Ces questionnaires disposent d'un score établi pour chaque sexe déterminant un possible mésusage.

Une consommation d'alcool doit être systématiquement recherchée lors du suivi de la grossesse, et ce le plus précocement possible. Cet interrogatoire doit se faire dans le cadre d'une relation de confiance établie entre le praticien et la patiente afin de limiter au maximum les biais.

Chez la femme enceinte, toute consommation d'alcool même minime est considérée comme un mésusage : l'abstinence est recommandée durant cette période. La question d'un usage d'alcool doit systématiquement être posé dès la première consultation de suivi de grossesse. Les marqueurs biologiques indirects étant tardifs et moins spécifiques durant cette période, un questionnaire similaire à celui posé à la population générale sera utilisé.

Il est important de connaître la quantité ainsi que la fréquence de consommation de la femme enceinte, y compris lorsqu'il s'agit d'alcools « non forts » (c'est-à-dire ayant un degré d'alcool inférieur à 18°). Une intervention brève et précoce chez les femmes les plus susceptibles de consommer peut être nécessaire. Les résultats de ces questionnaires reposant uniquement sur les dires de la femme enceinte, de nombreux biais existent : sous-estimation de la consommation, crainte du jugement, ... De plus le manque de formation et de temps des praticiens peut s'y ajouter. Il est donc difficile de déterminer avec précision la consommation d'alcool chez la femme enceinte.³²

Afin de pallier ceci autant que possible, des solutions existent : par exemple, l'utilisation d'un auto-questionnaire peut être préconisée. Celui-ci permet de lever la crainte du jugement par le praticien grâce au fait que la patiente y répond seule.

Le plus utilisé est le T-ACE, il est basé sur 4 critères (**Annexe 2**) :³³

- Tolérance : combien de verres d'alcool sont nécessaires avant d'en ressentir les effets ?
 - 1 ou 2 verres : 1 point
 - > 2 verres : 2 points
- Agacement : vous est-il arrivé d'être agacée par quelqu'un vous demandant de diminuer votre consommation d'alcool ?
 - Non : 0 point
 - Oui : 1 point
- Cessation : avez-vous déjà pensé que vous devriez diminuer votre consommation ?
 - Non : 0 point
 - Oui : 1 point

- Eveil : vous arrive-t-il de boire au réveil pour vous aider à démarrer la journée ou pour pallier les conséquences d'une soirée trop arrosée ?
 - Non : 0 point
 - Oui : 1 point

Un score ≥ 2 indique un potentiel mésusage de la patiente, une évaluation plus poussée ainsi qu'un accompagnement seront nécessaires.³⁴

Dépistage biologique :

La consommation d'alcool peut dans un second temps être déterminée de manière biologique, ceci permettant une approche objective de la consommation.

Selon les marqueurs utilisés, on effectuera leur dosage biologique à partir de :

- Sang et urine pour les consommations récentes chez la mère
- Cheveux pour les consommations chroniques chez la mère (moins utilisé en routine)³⁵
- Placenta ou liquide amniotique chez la mère et le fœtus durant la grossesse
- Sang de cordon, méconium, cheveux, urines ou sérum chez le nouveau-né

Le méconium (premières selles du nouveau-né) et les cheveux sont les 2 matrices les plus intéressantes vis-à-vis du prélèvement : ils sont le reflet de la consommation sur plusieurs mois (et donc d'une possible exposition durant la grossesse). Cependant les nouveau-nés ne possèdent pas forcément de cheveux à la naissance et le méconium reste difficile à prélever car celui-ci se retrouve expulsé au moment de l'accouchement. De plus ces analyses permettent de dépister une consommation d'alcool durant la grossesse de manière rétrospective, or on cherche avant tout à faire de la prévention chez la femme enceinte.³⁶

En routine, on utilisera des marqueurs indirects tels que la transferrine carboxy-déficiente (CDT), les transaminases, le volume globulaire moyen (VGM) ou la gamma-glutamyl-transférase (γ GT). Aucun de ces marqueurs n'a une très bonne spécificité et sensibilité, c'est la combinaison de leur dosage qui va permettre de les améliorer.

La **CDT** est une enzyme très spécifique (97%) de la consommation chronique excessive d'alcool. Son taux n'est pas influencé par d'autres pathologies ou par une prise médicamenteuse. Il augmente malgré tout d'1 unité / L toutes les 5 semaines de grossesse après le premier trimestre.

Les **transaminases** sont composées de l'Alanine Amino Transférase (ALAT) et de l'Aspartate Amino Transférase (ASAT). Elles sont peu spécifiques de l'alcoolisme chronique et sont majoritairement utilisées dans le diagnostic de pathologies hépatiques. De plus les taux de ces enzymes se trouvent perturbés durant la grossesse, elles ne peuvent donc pas être dosées durant cette période. Le ratio ASAT/ALAT est malgré tout utilisé pour déterminer une étiologie alcoolique lorsqu'il est supérieur à 2.

Le **VGM** peut être augmenté dans le cadre d'une alcoolisation chronique et n'est pas influencé par une ingestion ponctuelle : son taux augmente après 2 mois de consommation. Cependant il peut être modifié durant la grossesse notamment dans le cadre de carence en folates ou en vitamine B12 par exemple.

Les **γ GT** augmentent en 8-10 jours après une consommation excessive et régulière. Leur taux diminue de moitié tous les 15 jours à l'arrêt ou à la réduction de l'ingestion d'alcool. D'autres facteurs peuvent être la cause de leur augmentation : obésité, diabète, médicaments inducteurs enzymatiques, ...

Les marqueurs indirects possèdent donc une faible spécificité et sensibilité vis-à-vis de l'alcool. Ces biomarqueurs étant tardifs et encore moins spécifiques durant la grossesse, un questionnaire similaire à celui posé à la population générale sera utilisé en priorité.³⁷

Cependant l'utilisation de marqueurs directs permet d'obtenir une meilleure sensibilité et spécificité en les associant aux marqueurs indirects précédemment cités. Malgré le fait qu'ils soient peu utilisés en pratique, l'éthylglucuronide (**EtG**) et le phosphatidyléthanol (**PEth**) seront les plus adaptés. Ce sont des métabolites directs de l'éthanol fréquemment dosés dans un cadre médico-légal ou avant une transplantation hépatique. Leur utilisation est aussi recommandée dans des situations cliniques nécessitant un traitement optimal et dont le suivi se fait par valeurs biologiques.

Le dosage se fera de 2 manières différentes :

- Pour l'EtG, il se fera dans les cheveux de la patiente car la fenêtre de détection est de 6 mois.
- Le PEth sera dosé au niveau sanguin avec une fenêtre de détection comprise entre 2 et 4 semaines après la prise d'alcool (selon la fréquence et la quantité).³⁸

Chez la femme enceinte, on pourra donc doser l'EtG capillaire si un doute subsiste suite aux résultats des questionnaires. Cela reste cependant très peu pratiqué en routine.

On pourra aussi mesurer le taux de Fatty Acid Ethyl Esters (**FAEE**) qui sont produits par les glandes séborrhées. Ce groupe d'acides gras est composé de 7 molécules retrouvées au niveau des cheveux : la plus spécifique et sensible d'une intoxication alcoolique est le linoléate d'éthyl.³⁹

Ces marqueurs ne seront donc pas dosés en première intention mais permettront d'orienter voire de confirmer une hypothèse diagnostique s'ils sont associés à d'autres éléments cliniques et biologiques.

Marqueur	Tissu	Nature du marqueur
Éthanol	Sang, urine, haleine	Direct
Esters éthyliques d'acides gras (FAEE)	Méconium, cheveux, placenta, plasma	Direct interaction de l'éthanol avec acides gras, triglycérides, etc.
Éthylglucuronide (EtG)	Méconium, cheveux, urine, placenta, ongles	Direct interaction de l'éthanol avec l'acide glucuronique
Éthyl sulfate (EtS)	Méconium, urine, placenta	Direct métabolite de l'éthanol
Phosphatidyléthanol (PEth)	Sang	Direct effet de la phospholipase D sur l'éthanol
Gamma glutamyl transférase (- GT)	Sérum, plasma	Indirect souffrance hépatique
Transaminases (ALAT, ASAT)	Sérum, plasma	Indirect souffrance hépatique
Transferrine déficiente en carbohydrates (CDT)	Sang, sérum	Indirect atteinte d'une protéine hépatique
Volume globulaire moyen (VGM)	Sang	Indirect atteinte des érythrocytes

Figure 11 : biomarqueurs indicateurs d'une exposition alcoolique⁴⁰

I.2.B. Propriétés pharmacocinétiques

L'éthanol est la substance retrouvée dans les boissons alcoolisées, elle est responsable des effets liés à leur consommation. Sa formule est C_2H_5OH , c'est un produit totalement miscible dans l'eau mais peu soluble dans les graisses.

Afin de comprendre les effets de l'éthanol sur l'organisme, nous allons étudier sa pharmacocinétique.

I.2.B.a. Absorption

Après son ingestion, l'absorption de l'éthanol se fait par simple diffusion majoritairement au niveau du duodénum et du jéjunum proximal (75 à 80 %). Une petite portion est quant à elle absorbée au niveau stomacal (20 à 25 %).

L'absorption se fait généralement en quelques minutes et sera influencée par plusieurs facteurs : l'alimentation, le mode de consommation, la quantité d'éthanol ingérée, ...

La prise alimentaire va ralentir l'absorption d'éthanol. Chez un individu à jeun la concentration plasmatique maximale en éthanol sera atteinte en 30 à 45 minutes tandis que chez un individu ayant mangé, elle sera atteinte en 90 minutes environ. Ceci est dû au ralentissement de la motricité gastrique en présence d'aliments, entraînant ainsi une durée de séjour prolongée de l'éthanol dans l'estomac et donc la diminution de sa vitesse d'absorption. Des médicaments ayant le même mécanisme sur la vitesse de vidange gastrique entraîneront potentiellement le même effet.⁴¹

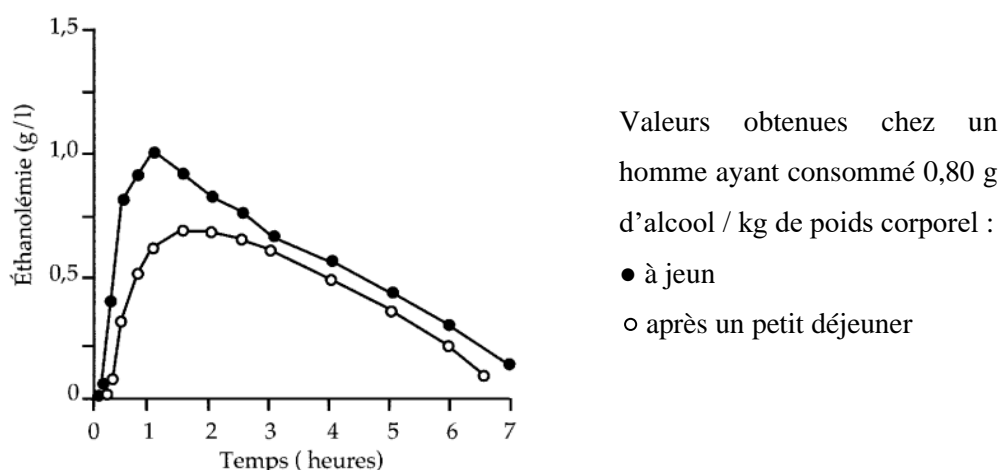


Figure 12 : pharmacocinétique de l'éthanol à jeun ou après un repas ⁴²

Une différence entre les 2 sexes est également observée : les femmes présenteraient un allongement du temps de vidange gastrique par rapport aux hommes. Cela serait dû à l'effet des hormones féminines : l'œstradiol et la progestérone auraient une action inhibitrice sur les contractions antrales. Cependant aucune étude ne démontre formellement cette supposition.

La prise d'alcools forts (ayant une concentration en éthanol supérieure à 20%) entraîne un spasme pylorique, ralentissant ainsi la motricité gastrique.⁴³

I.2.B.b. Distribution

Avec une demi-vie plasmatique de 7 minutes environ, la distribution de l'éthanol est très rapide. Celle-ci l'est d'autant plus vers les organes très vascularisés tels que le cerveau, le foie et les poumons.

Sa distribution dans les graisses et les os reste négligeable car l'éthanol ne se lie pas à des protéines plasmatiques. Ainsi plus le rapport masse grasse/masse maigre sera élevé, plus la concentration plasmatique en éthanol sera augmentée. Ceci peut expliquer le fait que pour un même verre d'alcool standard les femmes auront un pic plasmatique supérieur à celui des hommes. En effet le corps des femmes est physiologiquement composé de moins d'eau et de plus de graisse que celui des hommes : le volume de distribution est donc diminué et l'éthanolémie augmentée.

Il en va de même pour les différences observées entre un sujet jeune et un sujet âgé. Au fil de l'âge la proportion de masse maigre a tendance à diminuer au profit de la masse grasse, impliquant ainsi une moins bonne tolérance à l'alcool.

I.2.B.c. Métabolisation

Le métabolisme de l'alcool va principalement se faire au niveau hépatique (90 à 95%) mais d'autres organes vont y participer dans une moindre mesure (5 à 10%) : reins, estomac, intestins, ...

On estime que le foie va permettre d'éliminer 80% de l'alcool ingéré. Les 20% restants vont être amenés jusqu'au foie grâce à la veine porte. Ils vont alors subir un effet de premier passage (EPP) hépatique et seront métabolisés avant même d'atteindre la circulation systémique. Ce phénomène aura lieu via 2 oxydations successives :

1. L'éthanol va être transformé en acétaldéhyde selon 3 voies enzymatiques : la voie de l'alcool déshydrogénase (ADH) qui est la voie principale, la voie microsomale (ou du MEOS) impliquant une isoenzyme du cytochrome P450 et la voie de la catalase (accessoire).

La voie de l'ADH intervient lorsque l'alcool est consommé à faible dose.

Dans le cadre d'une consommation chronique ou impliquant de fortes doses, la voie microsomale sera la plus sollicitée : elle est inductible par l'alcool et représente 30 à 50% de l'oxydation alcoolique.

La voie de la catalase représenterait 2% du métabolisme oxydatif de l'éthanol, elle reste une voie minime.

2. L'acétaldéhyde sera ensuite oxydé en acétate via l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH).

A terme, l'acétate se liera au coenzyme A dans la circulation avant de participer au cycle de Krebs mitochondrial. De l'eau et du dioxyde de carbone seront alors produits.

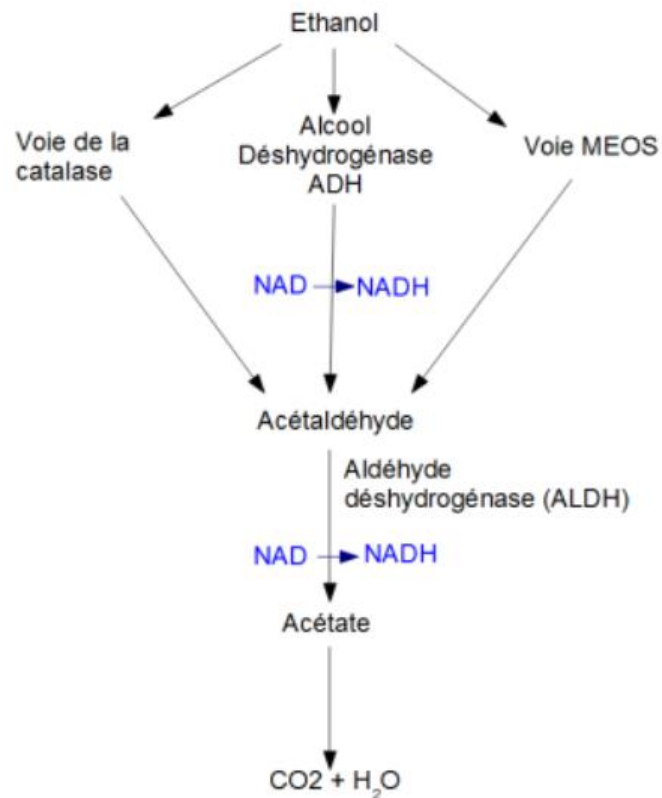


Figure 13 : métabolisme oxydatif de l'éthanol⁴⁴

L'acétaldéhyde est le produit toxique majoritaire des 3 voies citées précédemment : son accumulation est responsable des veisalgies (nausées, vomissements, céphalées, ...) et des troubles neuropsychiatriques induits par la consommation d'alcool. Il sera aussi responsable de l'effet antabuse retrouvé chez les sujets en sevrage alcoolique traités par Disulfirame et consommant de l'alcool.^{41 45}

Une partie de la population asiatique (environ 35%) possède un déficit en activité de l'ALDH : ceci va entraîner une accumulation d'acétaldéhyde pour une faible quantité d'alcool ingérée. Cela sera la cause du syndrome du rougissement asiatique (ou Asian flush syndrom) caractérisé par un rougissement facial, des nausées ainsi qu'une tachycardie.⁴⁶

I.2.B.d. Elimination

L'élimination de l'éthanol s'effectue via 2 mécanismes :

- Via la métabolisation hépatique (90 à 95%) comprenant aussi l'EPP : comme dit précédemment, il sera détoxifié après plusieurs étapes en acétate et dioxyde de carbone.
- Via l'excrétion rénale et pulmonaire sous forme inchangée (5 à 10%) : c'est sur la mesure de l'air expiré que repose l'estimation de l'éthanolémie. En effet le rapport entre la concentration d'éthanol dans l'air expiré et celle dans le sang est constant.

L'élimination se fera dans un premier temps rapidement avant d'ensuite ralentir. Pour des concentrations sanguines supérieures à 0,5 g/L, l'élimination de l'éthanol sera en moyenne de 0,15 g/L/heure. Cela dépendra évidemment de variabilités inter-individuelles.⁴²

I.2.B.e. Chez le fœtus

L'éthanol passe par diffusion passive la barrière foëto-placentaire pour se retrouver dans le sang foëtal et le liquide amniotique. Sa concentration y est identique voire 10 fois plus élevée que dans le sang maternel. En effet, le système de détoxification alcoolique du foëtus apparaît seulement à partir de 2 mois de grossesse et sera donc immature durant toute la gestation. L'activité de l'alcool déshydrogénase chez le foëtus étant faible, celui-ci sera exposé plus longtemps à l'éthanol et à ses métabolites toxiques : le foëtus sera donc d'autant plus sensible aux effets tératogènes en découlant.

L'élimination de l'éthanol chez le foëtus se fera à partir de 3 mécanismes :

- Par métabolisation hépatique de la mère. C'est le processus d'élimination majoritaire : l'alcool va retourner dans la circulation sanguine maternelle via le placenta et être détoxifié grâce au système hépatique de la mère. Cependant dans le cadre d'alcoolisation chronique ou massive ce processus pourra être dépassé.

- Par passage dans le liquide amniotique. La concentration en éthanol sera inférieure à celle dans le placenta mais un risque de réabsorption par ingestion existe, augmentant ainsi l'exposition fœtale à ce toxique. Le fœtus se retrouvera alors dans un réservoir d'alcool.
- Par métabolisation fœtale. Ce système étant très peu actif chez le fœtus, l'oxydation de l'éthanol en acétate restera minoritaire.^{47 48}

I.2.C. Toxicologie de l'alcool

Comme vu précédemment, l'éthanol passe les membranes cellulaires de manière passive : son passage aisé de la barrière hémato-encéphalique (BHE) sera alors responsable de troubles neurologiques lors d'intoxications.

I.2.C.a. Mécanisme d'action toxique central

Le cerveau est constitué de milliards de neurones. Ces entités vont avoir un rôle dans la transmission d'informations sous forme de signal électrique : l'influx nerveux. Celui-ci sera déclenché par un stimulus. Une fois arrivé au niveau de la terminaison nerveuse du neurone, l'influx nerveux va déclencher la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Ceux-ci se lieront ensuite à des récepteurs de cellules spécifiques (la plupart du temps d'autres neurones) et déclencheront à terme une réaction au niveau central ou périphérique (contraction d'un muscle, production d'un nouveau potentiel d'action, ...).^{49 50}

Bien que n'ayant pas de récepteurs propres au niveau du système nerveux central (SNC), l'alcool va agir sur différents systèmes de neurotransmission centrale. Il se liera de manière directe à plusieurs récepteurs neuronaux tels que les récepteurs de l'acétylcholine, du GABA, de la sérotonine et NMDA du glutamate.

Voie du GABA :

Le système GABAergique sera le plus touché : le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur majeur au niveau central et l'alcool serait un agoniste indirect de ses récepteurs GABA_A. Les récepteurs GABA appartiennent à une famille de canaux ioniques transmembranaires ligand-dépendants dont font aussi partis les récepteurs nicotiques et 5-HT₃. Ce sont des récepteurs pentamériques situés au niveau de la membrane post-synaptique qui, dans des conditions standards et sans prise d'alcool, vont permettre le passage modéré d'un courant ionique chlorure par ouverture du canal. Les ions chlorures vont alors diminuer l'excitabilité du neurone lors de leur passage. La prise d'alcool causera une suractivation des récepteurs GABA diminuant ainsi l'excitabilité neuronale par passage excessif d'ions chlorures en post-synaptique.

Lors d'une exposition aiguë, l'éthanol aura donc tendance à potentialiser l'effet inhibiteur du GABA : lors de prises modérées, il aura des propriétés relaxantes. Dans le cas de prises excessives ses propriétés deviendront même sédatives, pouvant alors aller jusqu'au coma éthylique.⁵¹

Dans le cas d'une intoxication chronique, on observera une désensibilisation des récepteurs GABA à l'alcool associée à une surstimulation des récepteurs glutamates et autres neurotransmetteurs excitateurs. Un nouvel équilibre se crée alors entre ces différents systèmes. Celui-ci sera perturbé lors du sevrage alcoolique causant alors des symptômes incommodants chez le patient.⁵²

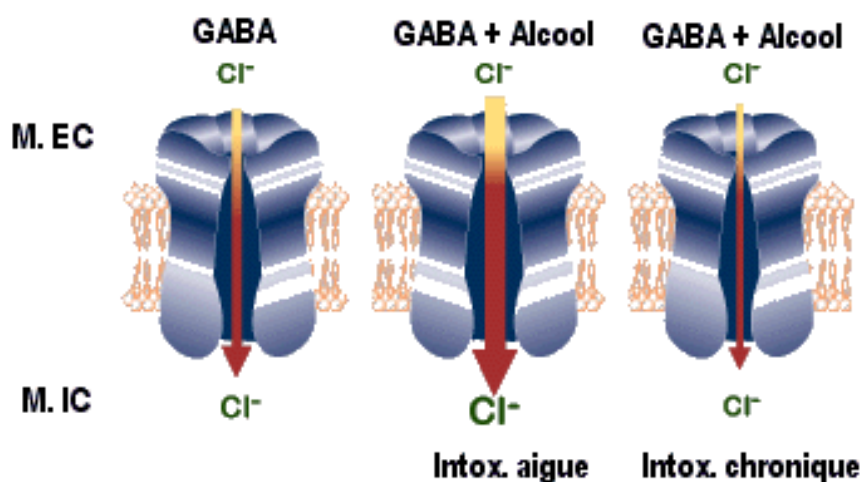


Figure 14 : effet de l'alcool sur les canaux chlore des récepteurs GABA⁵³

Voie glutamatergique :

L'éthanol va aussi avoir un effet sur le système glutamatergique. Le glutamate est le neurotransmetteur exciteur majeur du SNC dont les récepteurs sont appelés N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ces récepteurs sont des canaux composés de 4 sous-unités fermés à l'état basal. La fixation de glutamate au canal va permettre son ouverture puis le passage de 2 types de cations : les ions sodium (Na^+) et plus majoritairement les ions calcium (Ca^{2+}). L'entrée de ces ions dans le neurone post-synaptique va finalement produire un potentiel d'action exciteur.

Le système glutamatergique est à lui seul responsable de 70% des transmissions synaptiques. Celles-ci se font en partie avec les neurones dopaminergiques impliqués dans le système de la récompense et seront donc stimulés par le glutamate.⁵⁴

Lors d'une intoxication aiguë, l'alcool va inhiber sa libération par antagonisme des récepteurs NMDA. Dans ce contexte, la transmission glutamatergique au niveau du lobe médian temporal sera ralentie : on observera une diminution du taux de glutamate extracellulaire au niveau du striatum. Cette région contrôlant la mémoire, les souvenirs créés lors de l'ingestion d'alcool peuvent être altérés conduisant ainsi à des « trous de mémoire ». ⁵⁵

La combinaison des actions de l'alcool sur les voies GABAergique et glutamatergique aura pour résultat un effet apaisant chez le sujet ingérant l'alcool. Cependant, le déséquilibre créé par la prise d'éthanol entre ces 2 systèmes sera à terme compensé pouvant alors causer un sentiment d'anxiété le lendemain de la prise.

Lors de l'intoxication chronique, on observera chez l'adulte une augmentation du nombre de récepteurs NMDA. Cela est dû à une action compensatrice de la part du SNC face à l'inhibition excessive de ces récepteurs, menant à terme une surstimulation du système glutamatergique lors du sevrage. Cette hyperexcitabilité aura pour résultat les symptômes retrouvés dans le cadre du syndrome de sevrage (tremblements, crises d'épilepsie, hallucinations, ...), pouvant aller jusqu'au delirium tremens. ^{52 56}

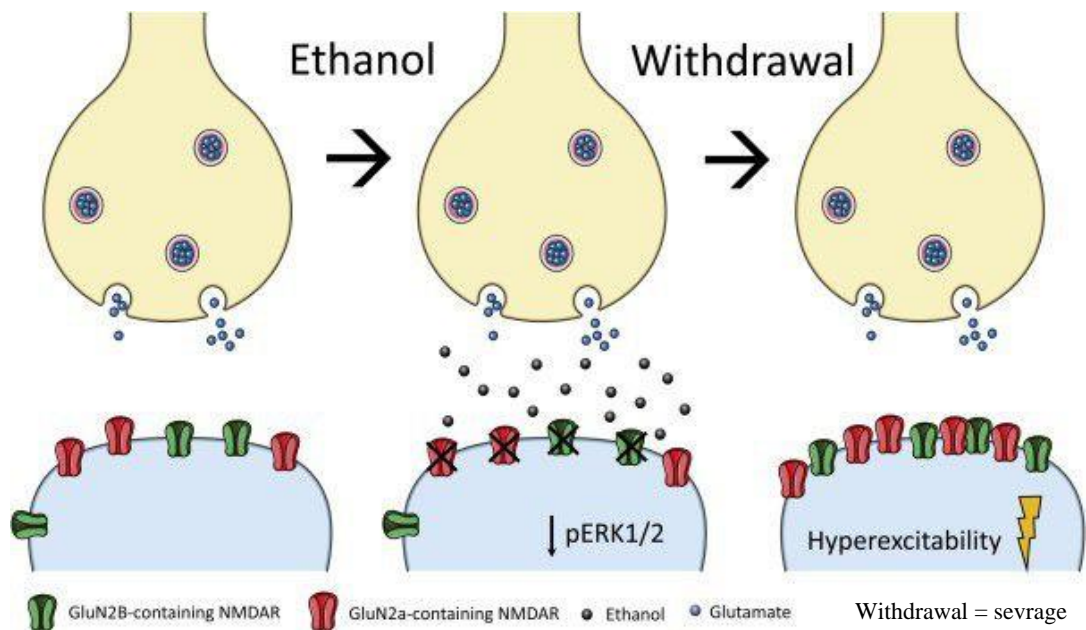


Figure 15 : effet de l'alcool sur le système glutaminergique selon le type d'intoxication

Voie dopaminergique et opioïde :

La dopamine est un neuromodulateur impliqué dans la motivation et le système de la récompense, elle est notamment libérée par les neurones dopaminergiques du noyau accumbens. Elle est synthétisée par le cerveau à partir de la tyrosine, un acide aminé produit par notre appareil digestif et retrouvé dans notre alimentation. La dopamine va être stockée dans les neurones pré-synaptiques et ira se fixer au niveau des récepteurs post-synaptiques une fois libérée. Elle sera à terme majoritairement recapturée et restockée dans la membrane pré-synaptique grâce à un transporteur.

La dopamine va emprunter 3 voies majoritaires :

- La voie mésolimbique impliquée dans le système de récompense.
- La voie nigro-striée qui joue un rôle dans l'exécution de mouvements volontaires. Elle sera par exemple touchée dans le cadre de la maladie de Parkinson.
- La voie mésocorticale pour la mémoire à court terme et l'attention.⁵⁷

Elle se fixera sur 2 familles de récepteurs : les récepteurs D₁ et D₂.

Comme toutes les substances psychoactives induisant une dépendance, l'alcool va augmenter la libération de dopamine via la stimulation de peptides opioïdes lors de la prise aiguë. La consommation d'éthanol va alors être associée à des stimuli motivationnels, conséquence d'un effet de renforcement positif, et des prises incitatives seront peu à peu observées chez le patient.

Le système opioïde endogène dont sont issus ces peptides va être impliqué dans 3 fonctions majeures : la récompense et le renforcement des comportements addictifs, la réponse aux stimuli douloureux et aux facteurs de stress ainsi que la régulation homéostatique (de la température par exemple). Chacune de ces voies va être le précurseur d'un type d'endorphines : dans le cadre d'une consommation d'alcool, la β -endorphine sera la plus touchée au niveau du système hypothalamo-hypophysaire. Cette endorphine aurait des propriétés analgésiques dix fois supérieures à celles de la morphine et serait celle qui produit la plus grande sensation d'euphorie.⁵⁸

Des études *in vitro* ont démontré que l'ingestion d'alcool à faible concentration stimulera plus la libération de β -endorphines par rapport à des fortes concentrations. Ainsi une consommation prolongée et répétée d'éthanol va induire une carence centrale en peptides opioïdes endogènes associée à une diminution hypothalamo-hypophysaire de β -endorphines. Cela causera alors une faible stimulation des récepteurs opioïdes μ , essentiels dans le système de récompense : c'est ainsi que s'installe la tolérance et la dépendance à l'alcool.^{59 60}

Cette diminution de β -endorphines aura pour conséquence un taux de dopamine abaissé : le consommateur aura alors tendance à réitérer les prises ou à en augmenter les proportions afin de ressentir les effets agréables des débuts.

Une dimension génétique semble aussi être présente : les sujets alcooliques dont les parents étaient des consommateurs chroniques auront une carence centrale en β -endorphines plus marquée que les patients dont les parents ne l'étaient pas.⁶¹

En conclusion, l'alcool va stimuler les peptides opioïdes endogènes qui viendront à terme activer les neurones dopaminergiques et donc les systèmes de récompense et de dépendance.

Lors du sevrage alcoolique, on observera un taux anormalement élevé de β -endorphines. Celui-ci mettra plusieurs semaines avant de retrouver un taux normal.

I.2.C.b. Effets toxiques sur les organes

L'alcool va donc avoir une action majeure au niveau du système nerveux central en altérant la perception, la capacité de discernement et l'attention. En plus de ces effets centraux, il va agir sur des fonctions physiologiques fondamentales telles que la respiration ou la régulation thermique du corps humain. De par sa pharmacocinétique l'alcool va être rapidement absorbé et diffusé dans tous les organes : il aura donc un réel impact sur l'ensemble du corps humain.

I.2.C.b.1. Conséquences hépatiques

Après le virus de l'hépatite C, l'éthanol est la cause la plus fréquente d'hépatopathie chronique dans les pays développés.

Le foie va être l'organe le plus impacté par une consommation alcoolique de par ses fonctions de métabolisation et de détoxification. Celui-ci aura alors un effet cytotoxique direct de l'acétaldéhyde sur les hépatocytes. L'acétaldéhyde va provoquer une inflammation et favoriser la fibrogénèse en stimulant le facteur de croissance transformant (TGF). Une modification du rapport NADH/NAD⁺ aura lieu lors de la métabolisation excessive d'alcool provoquant une dégradation plus importante du NADH par les mitochondries. Une quantité d'oxygène supplémentaire absorbé par les hépatocytes à partir du sang artériel sera alors nécessaire. Toutes les régions hépatiques ne pourront pas être correctement approvisionnées en oxygène : les hépatocytes péri-veineux se retrouveront ainsi en situation d'hypoxie.⁶²

Cependant, c'est la quantité d'alcool ingérée et sa fréquence qui vont généralement déterminer le risque et la gravité de l'atteinte hépatique. Plus un consommateur va consommer d'alcool, plus le risque de lésions hépatiques sera élevé.

Au départ, l'hépatopathie alcoolique sera asymptomatique. C'est lorsque l'atteinte du foie sera sévère que les symptômes apparaîtront : perte de poids et d'appétit, ictère cutané et conjonctival, œdèmes des membres inférieurs (majoritairement au niveau des chevilles) et abdominal, confusion, ... Cette pathologie sera le plus souvent diagnostiquée suite à l'émergence de ces symptômes, lorsque les dommages hépatiques seront déjà conséquents.⁶³

L'hépatopathie alcoolique se distingue alors en 3 stades :

- La stéatose alcoolique
- L'hépatite alcoolique
- La cirrhose

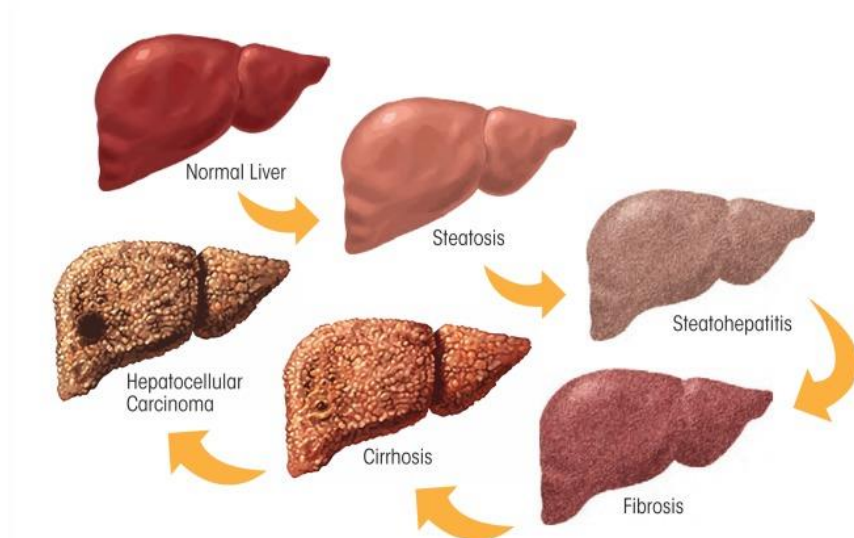


Figure 16 : stades d'hépatopathies alcooliques ⁶⁴

Stéatose alcoolique :

La stéatose correspond au stade le plus précoce de l'atteinte hépatique alcoolique dans le cadre d'ingestions modérées, importantes ou chroniques d'éthanol. Longtemps considérée comme une conséquence bénigne de ce type de consommation, des études ont récemment montré qu'elle augmenterait la sensibilité du foie à des pathologies plus graves : fibrose hépatique, cirrhose voire carcinome hépatocellulaire.⁶⁵

La stéatose est caractérisée par un dépôt de graisse microscopique sous forme de gouttelettes lipidiques touchant les hépatocytes périportaux.

La protéine SREBP-1 (Sterol Regulatory Element Binding Protein 1) est physiologiquement impliquée dans le contrôle du métabolisme hépatique du cholestérol. Lors de consommations excessives ou chroniques d'éthanol une suractivation de SREBP-1 va être observée, favorisant ainsi la lipogenèse. Le stockage hépatique d'acide gras et de triglycérides sera alors majoré.⁶⁶

Le tissu adipeux va aussi jouer un rôle majeur dans l'installation de la stéatose. Initialement, le tissu adipeux a une fonction de stockage : il va stocker les calories alimentaires sous forme de graisses (dans les adipocytes) afin de répondre aux besoins énergétiques de l'organisme. Les graisses alimentaires (notamment à haute valeur énergétique) seront ensuite utilisées lors de période de jeûne ou d'efforts intenses.⁶⁷ Cependant, dans le cadre d'une consommation alcoolique chronique, la lipolyse adipeuse va être favorisée : les acides gras libérés seront alors absorbés par le foie puis estérifiés en triglycérides. La masse de tissu adipeux aura donc tendance à diminuer aux dépens d'une accumulation lipidique hépatique.⁶⁴

La stéatose est une affection réversible à bon pronostic dans le cas d'un arrêt de consommation. Cependant, dans le cas d'une consommation chronique, la présence de ces gouttelettes lipidiques va provoquer un risque accru de peroxydation lipidique et de stress oxydatif : on aura alors un risque accru d'aggravation en hépatite alcoolique ou de cirrhose.

Hépatite alcoolique :

L'hépatite alcoolique survient dans environ 30 à 40% des cas de consommation alcoolique chronique et est associée à un risque de mortalité important. C'est le plus souvent une association entre une stéatose (coexistant avec l'hépatite à des niveaux de sévérité variable), une inflammation diffuse et une nécrose hépatique.

Trois symptômes peu spécifiques sont rencontrés :

- La présence de neutrophiles infiltrants
- La ballonnisation des hépatocytes avec des corps de Mallory-Denk
- Une fibrose

Physiologiquement, un recrutement de macrophages immatures va avoir lieu au niveau de la moelle osseuse. Ces macrophages, appelés cellules de Kupffer (KC), vont s'infiltrer au niveau des hépatocytes et s'y différencier. Ils constitueront la première ligne de défense hépatique et pourront se dissocier en 2 états fonctionnels : les macrophage M1 (pro-inflammatoires) ou M2 (anti-inflammatoires).

De par sa métabolisation via les cytochromes P2E1, l'éthanol va créer un stress oxydatif au niveau hépatique : on observera alors la production de cytokines pro-inflammatoires. Les hépatocytes seront exposés à une mort par apoptose exacerbée par la libération de ces médiateurs inflammatoires. Une exposition continue et excessive à l'alcool va donc avoir

tendance à favoriser la mise en place du phénotype M1 : le foie étant déjà en situation d'inflammation aiguë, les macrophages M1 vont devenir des potentialisateurs et libérer de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (TNF α , interleukines et chimiokines) lors de leur rencontre avec un facteur exogène ou endogène.

Un œdème cellulaire dû à l'atteinte membranaire sera alors observé chez les hépatocytes lésés : ce phénomène est connu sous le nom de ballonisation des hépatocytes.

Les corps de Mallory-Denk correspondent à des inclusions cellulaires éosinophiles causée par une désorganisation structurale des hépatocytes. Ils sont directement dus à la toxicité des métabolites de l'éthanol ce qui en fait des marqueurs de l'hépatite alcoolique. Ils ne sont néanmoins pas indispensables au diagnostic.⁶⁸

De par son caractère pro-inflammatoire, le traitement de première intention de l'hépatite alcoolique consiste en l'association d'une corticothérapie et d'un sevrage alcoolique. Cependant cette prise en charge ne reste efficace que dans 60% des cas

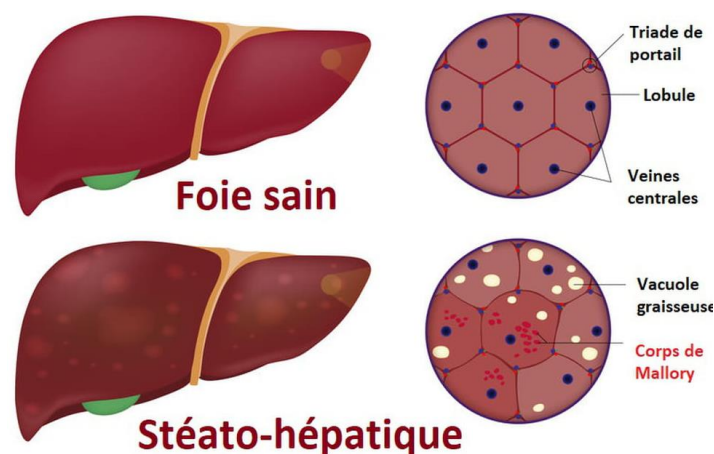


Figure 17 : corps de Mallory⁶⁹

Cirrhose :

La surconsommation d'alcool va à long terme entraîner une inflammation chronique du foie. Cette inflammation associée à un excès d'acétaldéhyde et au stress oxydatif constant va à terme accentuer la fibrose hépatique déjà présente lors de la phase d'hépatite. Cette fibrose aggravée sera caractérisée par une destruction cellulaire hépatique : les hépatocytes lésés tenteront par la suite de se régénérer de manière anarchique sous forme nodulaire et perdront alors leur fonction.⁷⁰

La fibrose intervient dès le début de l'inflammation et va se diviser en 4 stades : le stade F1 désignera une fibrose légère tandis que le stade F4 marquera la cirrhose. A ce stade, elle va essentiellement se concentrer autour des veines hépatiques et le long des sinusoides.⁷¹

Les lésions hépatiques sont dans ce cas irréversibles et entraîneront des complications telles que l'hypertension portale. Celle-ci est principalement causée par la perte de souplesse du foie et la nécessité d'augmenter l'apport de volume sanguin par la veine porte. Cela va entraîner l'apparition de varices œsophagiennes et une mauvaise vascularisation hépatique : à terme, une insuffisance hépatocellulaire apparaîtra.

Dans le cas de cirrhose compensée, le diagnostic peut se faire de manière fortuite suite à un bilan biologique montrant des taux anormaux de marqueurs hépatiques. On peut y associer une échographie abdominale afin d'observer l'aspect du foie et une endoscopie digestive haute pour rechercher d'éventuelles varices œsophagiennes.⁷² La cirrhose peut ensuite évoluer vers une décompensation, laissant apparaître certaines complications : hémorragies digestives (notamment si des varices œsophagiennes se sont formées), ascite, infections bactériennes, encéphalopathie hépatique (causée par l'incapacité hépatique à éliminer l'ammoniac), insuffisance rénale, carcinome hépatocellulaire (dans le cas de cirrhoses anciennes), ...⁷³

La cirrhose est une pathologie majoritairement irréversible : cependant, elle peut être stabilisée en cas de prise en charge précoce et de l'arrêt de prise d'alcool. Le seul traitement curatif d'une cirrhose décompensée sera la transplantation hépatique. Elle sera envisagée selon la gravité de la pathologie et devra être associée à un sevrage alcoolique ainsi que d'autres mesures hygiéno-diététiques.

I.2.C.b.2. Autres conséquences sur l'organisme

Le cerveau :

L'alcool a de nombreuses répercussions sur le système nerveux central, notamment au niveau des voies dopaminergiques, glutamatergiques, GABAergiques et opioïdes. De manière plus globale, sa consommation aura un impact sur les échanges cellulaires et neuronaux : un ralentissement de l'influx nerveux aura alors lieu.

Au long terme, cela pourra être la cause d'amnésies, de confusion mais aussi de troubles du comportement. Cela est dû à la perte de tissu cérébral causée par la toxicité de l'acétaldéhyde

sur les cellules cérébrales. Une diminution de 10 à 15% du volume du cerveau pourra être observée en cas de consommation journalière d'au moins 6 verres après 10 à 15 ans. L'hippocampe a un rôle majeur dans la constitution de la mémoire et des souvenirs. Lors d'une consommation ponctuelle excessive, un phénomène de « black-out » peut avoir lieu : les informations de la mémoire à court terme ne passent pas au long terme. Si ces phénomènes se répètent trop, des lésions cérébrales peuvent être la cause de troubles de la mémoire sur le long terme et d'amnésies importantes.⁷⁴

L'éthanol a aussi une action considérable sur le cortex frontal : celui-ci est impliqué dans le comportement social, le raisonnement et la maîtrise de soi. Une altération de cette partie du cerveau provoquera des troubles du comportement mais aussi une diminution des capacités intellectuelles. Ce phénomène est d'autant plus observé chez les consommateurs jeunes : en effet, le cerveau atteint sa maturité à 23 ans environ. Avant cela il sera très sensible aux substances toxiques : des dommages irréversibles pourront être plus fréquemment observés que chez des sujets plus âgés en cas de consommation régulière et excessive.

La plupart du temps, les consommateurs chroniques vont souffrir de malnutrition. Cela est dû à l'action de l'alcool mais aussi à une modification concomitante des habitudes alimentaires. L'éthanol va à fortes doses causer une malabsorption de vitamines (notamment les vitamines D et K) et minéraux. L'accélération de l'élimination rénale de minéraux accentuera aussi ces carences. Une surconsommation des vitamines B1 et B6, essentielles au bon fonctionnement de l'organisme sera aussi observée.⁷⁵

Habituellement, une alimentation équilibrée suffit à satisfaire aux besoins en vitamine B1 de l'organisme. Dans le cas de consommations chroniques associées à un dérèglement alimentaire, cette carence vitaminique va causer des amnésies et des névrites. Une complémentation en vitamine B1 peut suffire à pallier cette carence, cependant si ce déficit est maintenu sur le long terme les lésions cérébrales pourront atteindre le stade de syndrome de Korsakoff. Cette pathologie s'apparente à une démence avec une altération des mémoires à court et long terme. D'autres troubles tels qu'un défaut d'orientation spatio-temporelle, des troubles de l'humeur (angoisse, panique, euphorie, ...) et de l'apathie peuvent aussi y être associés. L'arrêt de l'alcool permettra une amélioration nette de ce syndrome dans 20% des cas. Dans 60% des cas, des progrès avec quelques symptômes résiduels seront observés tandis que dans 20% cas aucune observation ne sera observée.⁷⁶

Une supplémentation en vitamine B1 associée à un sevrage alcoolique reste donc primordial pour maintenir un bon fonctionnement cérébral.

Le système cardiovasculaire :

Même légère et ponctuelle, la consommation alcoolique va avoir un impact sur le système cardiovasculaire : modification de la pression artérielle, de la coagulation, de la contraction myocardique, ... Des études ont montré qu'une consommation modérée aurait des effets bénéfiques sur la prévention de maladies coronariennes et notamment ischémiques. L'éthanol aurait tendance à prévenir la formation de caillots sanguins et à renforcer le myocarde. Cependant en cas d'ingestion chronique à fortes doses, l'alcool pourra contribuer au développement de pathologies cardiaques. L'éthanol aurait ainsi des propriétés cardioprotectrices chez les buveurs légers à modérés (environ 1 verre par jour) comparé aux abstinents et aux consommateurs excessifs. Ces résultats sont d'autant plus importants dans le cas de consommations de vins rouges : en plus des propriétés de l'éthanol, ils possèdent des polyphénols tels que le resvératrol et la quercétine qui ont un fort pouvoir cardioprotecteur et antioxydant. Cet effet est notamment observé dans le French Paradox.⁷⁷

En quantité modérée, l'éthanol améliorera la sensibilité de l'organisme à l'insuline et au cholestérol HDL (high-density lipoprotein). Cela serait dû à sa capacité à augmenter l'activité de la paraoxonase 1 (PON-1), une enzyme anti-athérogène associée aux HDL. Elle va dégrader les lipides oxydés dans les LDL (low-density lipoprotein), et donc l'excès de cholestérol. Au contraire, une consommation excessive d'alcool va engendrer une diminution de l'activité de la PON-1 via le stress oxydatif induit. Dans ce cas-là, une augmentation de la prévalence d'accidents ischémiques sera observé par l'action pro-athérogène de ce type de consommation.

Les 4 principales atteintes cardiovasculaires induites par une consommation chronique d'alcool seront l'arythmie cardiaque, la cardiomyopathie, l'hypertension et l'accident vasculaire cérébral (AVC).⁷⁸

Le tractus gastro-intestinal :

L'œsophage va être un des premiers organes exposés à l'alcool lors de sa consommation. Des études ont montré que même lors d'ingestions aiguës, le sphincter inférieur de l'œsophage va être altéré : un reflux gastro-œsophagien pourra alors se produire. Des œsophagites (avec ou sans érosions de la muqueuse) seront également observées chez les consommateurs réguliers avec dans 10 à 20% des patients atteints de l'œsophage de Barrett. Cette affection consiste en une atteinte de l'épithélium œsophagien provoquant une surproduction d'acide gastrique.

D'après certaines études, l'ingestion de boissons à faible teneur alcoolique (allant jusqu'à 5%) induirait une surproduction d'acide gastrique et la libération de gastrine, une hormone amplifiant aussi cette production. Cependant, les alcools dits forts (dont la teneur est supérieure à 5% d'éthanol) n'auraient aucun impact sur cette sécrétion.^{79 80}

Les consommateurs chroniques seront plus susceptibles de présenter une atrophie de la muqueuse gastrique : l'alcool est connu comme étant un irritant pour l'estomac. Il pourra alors créer une inflammation de la muqueuse pouvant aller jusqu'à des lésions hémorragiques. Ces effets peuvent être observés dès une consommation aiguë importante mais ils sont dans ce cas réversibles. Une exposition prolongée pourra néanmoins causer des lésions au long terme via l'accroissement de la perméabilité de la muqueuse et son inflammation constante, provoquant chez les sujets concernés une gastrite chronique. L'apparition de ces dommages pourrait être due à la sous-production de prostaglandines, des hormones connues pour leurs propriétés protectrices de la muqueuse gastrique.

Le pancréas :

La consommation chronique d'alcool est responsable de 25% des pancréatites aiguës et 40 à 70% des pancréatites chroniques diagnostiquées dans le monde. Bien que mal compris, le mode d'action de l'alcool sur le pancréas est soumis à plusieurs hypothèses. Il agirait sur les cellules acineuses mais aussi sur les petits canaux pancréatiques en y provoquant des précipitations et une augmentation de la viscosité de ces sécrétions. Des bouchons protéiques font alors leur apparition et formeront progressivement des calculs dans ces canaux : une inflammation et une fibrose vont alors s'installer induisant la perte de cellules acineuses et canalaire.

De plus, le pancréas va métaboliser une partie de l'alcool via un processus oxydatif et non oxydatif. La voie oxydative va générer de l'acétaldéhyde, reconnu comme étant le métabolite toxique de l'alcool, causant alors une production accrue de cytokines pro-inflammatoires. La voie non oxydative va quant à elle produire des esters éthyliques d'acide gras (FAEE) en grandes quantités, ajoutant une nouvelle source de lésions cellulaires au pancréas.⁸¹

L'éthanol va aussi activer de manière prématurée des enzymes pancréatiques telles que le trypsinogène. Cette activation précoce va accroître l'inflammation pancréatique en provoquant une autodigestion.

La pancréatite aiguë est caractérisée par différents symptômes : douleurs abdominales irradiant dans le dos, troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation), fièvre, ... Pour la pancréatite chronique, les symptômes seront plutôt orientés vers une perte de poids, des douleurs abdominales et des stéatorrhées. Ces symptômes étant peu spécifiques, d'autres éléments doivent être rajoutés au diagnostic : le dosage d'une enzyme pancréatique spécifique (la lipase), une échographie abdominale afin de visualiser des calculs biliaires et un scanner afin de visualiser les atteintes éventuelles. Le traitement principal de la forme aiguë consiste en l'arrêt de l'agent déclencheur, dans ce cas-là l'alcool, associé à un jeûne, des antalgiques et des perfusions de solutés. Dans le cas où des calculs biliaires sont présents, une ablation de la vésicule biliaire peut être envisagée afin de prévenir les récives. Pour la pancréatite chronique, un apport en enzymes pancréatiques sera nécessaire.⁸²

I.2.D. Poly-intoxications chez la femme enceinte

La consommation fréquente d'alcool chez la femme enceinte sera dans quelques cas prise de manière concomitante avec d'autres substances. Peu d'études ont été menées sur ce sujet de par la problématique éthique qu'elles poseraient, cependant le Center for Disease Control (CDC) aux Etats-Unis s'est basé sur des données de l'Enquête nationale sur la consommation de drogues et la santé (NSDUH). Ces données ont permis d'avoir une estimation de la consommation d'alcool passée (sur les 30 derniers jours et les 12 derniers mois), actuelle et excessive chez les femmes enceintes âgées de 12 à 44 ans entre 2015 et 2018.

Cette étude a montré que 19,6% des femmes interrogées avaient bu au moins 1 verre au cours du dernier mois au premier trimestre de grossesse contre 4,7% au second trimestre. Concernant la consommation excessive (au moins 4 verres ou plus en une seule occasion), ce pourcentage passe de 10,5% au premier trimestre à 1,4% au second et troisième trimestre.

Concernant les femmes enceintes consommant actuellement de l'alcool, 38,2% d'entre elles ont déclaré utiliser au moins une autre substance à côté. Les drogues les plus associées à ce type de consommation seront le tabac et le cannabis. Parmi ces consommatrices, on retrouve en termes de co-utilisation :

- 19,6% ayant aussi consommé du tabac
- 14,2% pour le cannabis
- 4,5% pour les opioïdes

Ces résultats sont cependant soumis à plusieurs biais : tout d'abord, celui de la désirabilité sociale peut être évoqué. En effet, cette étude est basée sur une auto-déclaration, un risque de sous-déclaration de sa consommation est donc présent à cause d'une pression sociale notamment. La taille de l'échantillon (n = 3006 femmes enceintes) ne permet pas non plus d'avoir une réelle visibilité sur la prévalence réelle des femmes consommatrices d'alcool. Enfin, la question de la consommation a été posée sur les 30 derniers jours ainsi que les 12 derniers mois, ce qui ne permet pas une représentation précise de la consommation d'alcool tout au long de la grossesse.⁸³

La poly-consommation est donc une pratique courante chez les femmes enceintes buvant de l'alcool. Bien que l'effet précis de ces usages concomitants ne soit pas connu, chaque substance prise aura des répercussions sur la santé et le développement du fœtus.

Le tabac est la substance la plus utilisée en association avec l'alcool au cours de la grossesse. Au-delà de ses répercussions sur la grossesse, le tabac diminue la fertilité de ses consommateurs. Durant la grossesse, le risque sera augmenté et double : pour la mère et pour l'enfant. La probabilité de grossesse extra-utérine, de fausse couche, d'accouchement prématuré mais aussi d'hématome rétro placentaire sera augmentée, impliquant alors des grossesses plus à risque que chez les non consommatrices. De plus, des anomalies du développement fœtal pourront apparaître à cause du passage fœto-placentaire du monoxyde de carbone inhalé par la mère. En cas de tabagisme passif, les conséquences chez l'enfant seront plus modérées.⁸⁴

Le cannabis est une substance souvent utilisée sous forme de feuilles séchées et fumée avec du tabac. Il peut aussi être retrouvé sous forme concentrée solide (résine ou haschich) ou liquide (huile). Il contient des composés dits cannabinoïdes dont les effets seront variés. Les deux composés principalement retrouvés seront le THC (delta-9-tétrahydrocannabinol) et le CBD (cannabidiol). Le THC est un agent devenant psychoactif une fois chauffé. De par sa forte capacité lipophile il passe aisément la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour s'accumuler au niveau cérébral. Au-delà de l'aspect relaxant et récréatif pouvant être ressenti, le THC pourra provoquer de l'anxiété, un manque de motivation, de la panique voire des hallucinations pouvant aller jusqu'à des pertes de mémoire, une diminution de la concentration et du quotient intellectuel (QI) au long terme. Contrairement à lui, le CBD ne possède pas de caractéristique psychoactive et pourra être utilisé pour ses capacités myorelaxantes et apaisantes.⁸⁵

Au cours de la grossesse, le cannabis a montré des effets doses-dépendants lors de sa consommation régulière (de l'ordre de 6 fois par semaine ou plus) : il accroît le risque d'accouchement prématuré, de retard de croissance intra-utérin (ayant pour conséquence des bébés avec un poids inférieur à la moyenne) mais aussi des impacts au long terme pour l'enfant. Des troubles mentaux et comportementaux pourront notamment être observés avec la présence d'un TDAH (Trouble du Déficit de l'Attention et / ou Hyperactivité), d'un retard mental ou du développement par exemple.⁸⁶ De plus, le cannabis retarderait les sensations de nausées chez les femmes consommatrices, retardant ainsi la découverte de la grossesse en en cachant les premiers symptômes.⁸⁷

L'héroïne (ou diacétylmorphine) est un analogue semi-synthétique de la morphine pouvant être consommée par voie intraveineuse, orale ou en inhalation. Elle fait partie de la famille des opiacés et sera à terme transformée en morphine dans l'organisme. Au niveau cardiovasculaire, elle stimulera le système nerveux parasympathique provoquant des bradycardies et autres troubles du rythme qui seront à terme compensés par des activités réflexes (tachycardie, fibrillation auriculaire, hypertension artérielle...). La prévalence d'endocardites est aussi fortement augmentée chez les consommateurs par voie intraveineuse.

Les effets cardiovasculaires rencontrés auront un réel retentissement sur le fœtus. En plus de ces symptômes, la prise d'opiacés tels que l'héroïne va aussi provoquer les effets précédemment rencontrés dans la prise d'autres substances : retard de croissance fœtal, retard du développement psychomoteur de l'enfant, accouchement prématuré, placenta praevia (implantation du placenta au niveau du col et non sur la partie haute de l'utérus), ... Les jours

suyvants la naissance, un syndrome de sevrage pourra être observé chez le nouveau-né : agitation, convulsions, vomissements, polypnée, ... La durée de ces symptômes dépend de la demi-vie de l'opioïde consommé (codéine, tramadol, morphine, ...) et peuvent être améliorés grâce à une prise en charge adaptée. Le traitement de première intention est appelé le nursing : cela consiste à mettre l'enfant en contact rapproché avec la mère et à mettre en place des techniques de bercements dans une atmosphère calme et tamisée. Cela permet de diminuer l'irritabilité de l'enfant et de limiter les stimuli sonores et lumineux auxquels il pourrait être exposé. ⁸⁸

Dans le cadre du suivi de la consommation d'alcool chez la femme enceinte, la notion de poly-intoxication doit être évoquée. Une prise en charge adaptée devra alors être mise en place afin d'en limiter les retentissements sur le fœtus : substituts nicotiques, traitement de substitution aux opioïdes, ...

II. Syndrome d'alcoolisation fœtale

II.1. Physiopathologie

L'alcool passe aisément la barrière fœto-placentaire (BFP) : sa concentration dans le sang maternel et dans le sang fœtal sera équivalente. Une fois la BFP passée, il va s'accumuler dans le liquide amniotique provoquant alors une exposition majorée pour le fœtus via sa déglutition. Sa toxicité sera exacerbée par une exposition prolongée et le déficit en enzymes de détoxification chez l'enfant. En effet en raison de son immaturité hépatique, l'éthanol ne sera que très peu éliminé par le fœtus et son élimination se fera par retour placentaire dans la circulation maternelle.⁸⁹ L'alcool est un agent tératogène à toutes les étapes de la grossesse, sa toxicité sera directe (via l'éthanol) ou indirecte (via son métabolite, l'acétaldéhyde). Selon le stade de développement du fœtus, le risque de malformations touchera différents organes de manière plus ou moins sensible.⁹⁰

Pour des raisons évidentes, peu d'études existent sur l'impact exact qu'a l'éthanol sur le fœtus au cours de l'organogénèse et de la fœtogénèse. Cependant certaines études menées chez des animaux et des observations faites chez des femmes enceintes ont permis de mener à plusieurs hypothèses.

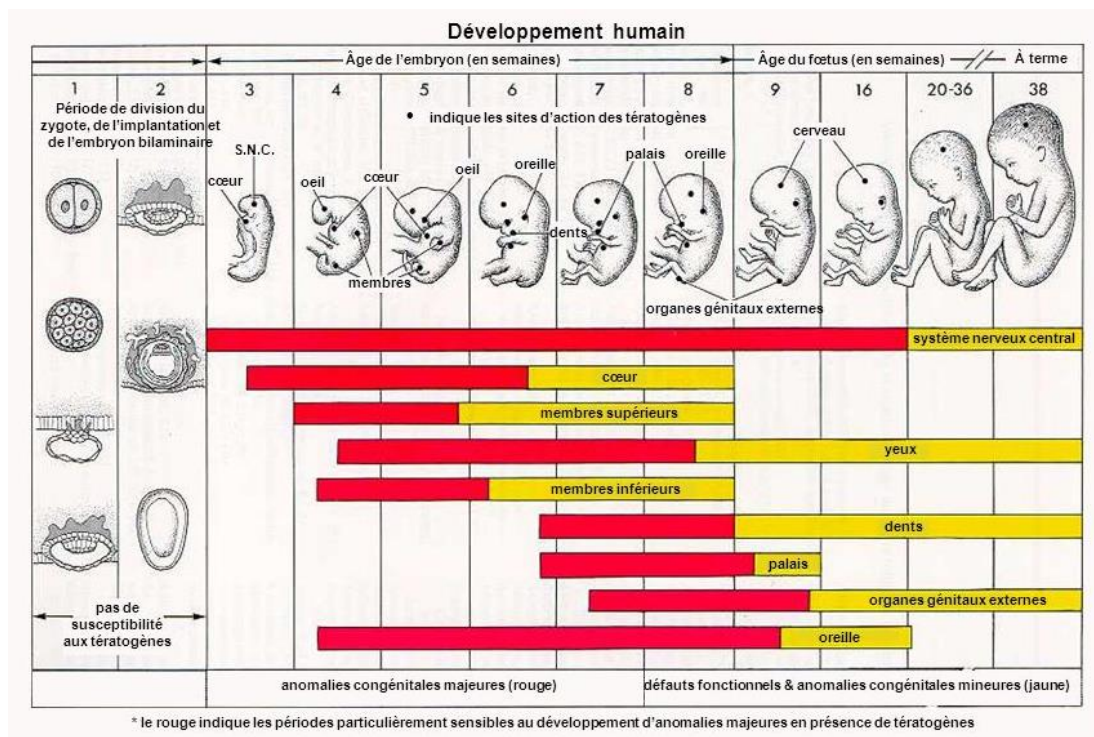


Figure 18 : vulnérabilité fœtale aux effets tératogènes de l'alcool selon la période de développement

L'alcool reste le seul produit tératogène à pouvoir engendrer des malformations congénitales à tous les stades de l'organogénèse. Les principaux organes atteints sont le cœur, le cerveau et la morphologie faciale de l'enfant. Quand on passe à la période de développement fœtal, l'alcool aura surtout une toxicité semblable à celle retrouvée chez l'adulte : les effets fœtotoxiques de l'alcool ne seront plus des malformations d'organes spécifiques mais il aura à terme pour conséquence des dysfonctionnements mentaux et comportementaux. Il reste un agent hautement neurotoxique pour l'enfant tout au long du développement intra-utérin.⁹¹

Plusieurs hypothèses existent quant aux différents impacts de l'éthanol au cours de la grossesse. Au premier trimestre, la consommation d'alcool engendrerait une malformation crânio-faciale en altérant la formation de la crête neurale. Au second semestre, elle serait la cause d'une diminution de la capacité de réponse des cellules fœtales aux facteurs de croissance et perturberait la prolifération et la migration neuronale. En effet, durant cette période les neurones vont se développer au niveau du cerveau primitif avant de migrer au niveau du cortex cérébral. Dans le cadre d'une consommation fréquente d'alcool on pourra donc retrouver certains neurones ectopiques dans la région corticale, altérant le bon fonctionnement cérébral et provoquant une mauvaise distribution des cellules. Au troisième trimestre, l'alcool va diminuer la connexion synaptique, induire une destruction neuronale partielle (associée à une glieuse réactionnelle, c'est-à-dire la multiplication de cellules gliales compensant cette perte) et retarder la myélinisation chez le fœtus.

Les trois zones cérébrales les plus touchées seraient l'hippocampe, le cortex cérébral et le cervelet. L'hippocampe est le siège des processus de mémorisation et d'apprentissage. Le cortex cérébral permet quant à lui l'analyse de propriétés sensorielles et motrices impliquées dans le langage, le raisonnement, la motricité volontaire et la perception. Enfin, le cervelet sera impliqué dans l'acquisition de capacités motrices telles que l'équilibre ou le tonus musculaire. Ainsi, une consommation d'alcool durant la grossesse pourra être la cause d'une déficience dans chacun de ces domaines de manière plus ou moins marquée.⁹²

De plus, une hypothèse avancerait que la consommation d'alcool chez la femme enceinte serait la cause d'une diminution des échanges fœto-maternels : en effet des spasmes au niveau des vaisseaux sanguins ombilicaux auraient lieu. Il en résulterait une hypoxie, une souffrance fœtale voire une mort in-utero.

Le risque d'accouchement prématuré serait aussi décuplé lors de consommation d'alcool par la mère. En effet, une étude regroupant plus de 40 000 femmes enceintes au Pays-Bas a été

réalisée afin de déterminer le risque relatif de prématurité selon le nombre de verres consommés par semaine durant la grossesse. Le risque relatif (RR) correspond à la probabilité de survenue d'un événement : elle sera accrue si $RR > 1$ et minime dans le cas où $RR < 1$. Ainsi, cette étude a montré qu'en cas d'ingestion de 4 à 7 verres d'alcool par semaine le RR de prématurité (entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée) était égal à 1,15 contre 0,80 pour les femmes buvant moins de 4 verres hebdomadaires. Dans le cas de la grande prématurité (en dessous de 32 semaines d'aménorrhée), le RR passe à 1,53 lors de la consommation de 4 à 7 verres et à 3,26 pour 7 verres et plus.⁹³

Aucune dose-seuil n'a été établie quant au risque d'impact fœtal lors de consommation d'alcool durant la grossesse. On estime donc que toute ingestion d'alcool de la conception à l'accouchement comporte un risque pour l'enfant.

Impact du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, levures, ...) composant notre intestin. De nombreuses études ont montré aujourd'hui son rôle dans les fonctions digestives, immunitaires, métaboliques mais aussi neurologiques. C'est l'une des raisons pour laquelle il est communément appelé « le deuxième cerveau du corps humain », en lien avec la présence de millions de neurones composant le système nerveux entérique (SNE). Il possède par ailleurs un lien direct et bidirectionnel avec le système nerveux central, constituant ainsi « l'axe cerveau-intestin ».

Chaque flore intestinale est propre à son hôte : cet écosystème se met en place dès la naissance grâce à la flore vaginale et fécale de la mère lors d'accouchement par voie basse ou via des micro-organismes environnementaux en cas de césarienne. La colonisation intestinale va ensuite se faire progressivement tout au long de la vie de l'enfant et sera ensuite influencée par différents facteurs environnementaux (alimentation, hygiène, environnement, traitements médicaux, ...).

Lors de dysbioses, l'axe cerveau-intestin peut être perturbé ; les métabolites issus du microbiote pourront moduler le SNE mais aussi le SNC. De plus, ces métabolites ont la capacité de moduler des cellules appelées entéro-endocrines situées dans la paroi intestinale : celles-ci assurent un lien direct avec le SNC par le biais de voies endocrines ; une modulation de leur fonction pourra alors directement altérer les fonctions cérébrales. Ces hypothèses ont été

soutenues par de nombreuses études montrant notamment le lien entre des dysbioses intestinales et certaines maladies neuro-dégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson. Un lien a aussi été montré avec la présence de pathologies telles que des troubles du spectre autistique (TSA), la dépression ou encore l'anxiété.⁹⁴ Le microbiote produirait des métabolites microbiens qui seraient en partie responsables de ces pathologies.

Une étude a été menée afin de déterminer si ces métabolites pouvaient permettre d'aider au diagnostic d'une exposition prénatale à l'alcool. Les métabolites peuvent se présenter sous différentes formes : acides gras volatiles ou indoles (issus du métabolisme microbien), acides biliaires secondaires (par l'action microbienne sur les métabolites de l'hôte) ou encore produits phytochimiques libérés par la digestion microbienne de l'alimentation. En quantité physiologique, ces produits microbiens vont agir comme des ligands dans le sang et permettre la modulation de nombreuses fonctions : synthèse des acides biliaires, sensibilité à l'insuline, modulation immunitaire et de l'intestin, ...L'alcool va avoir tendance à diminuer la fonction immunitaire et les jonctions serrées au niveau de la muqueuse intestinale. Il en résultera un passage plus important de métabolites microbiens, qui en quantités pathologiques vont perturber la modulation des fonctions impliquées. De plus, l'alcool favorise la prolifération de bactéries anaérobies Gram négatif : ces bactéries produisent des exotoxines qui vont stimuler l'inflammation et l'apoptose cellulaire.⁹⁵

L'étude décrite a ainsi essayé de déterminer si l'impact de l'alcool sur le microbiote maternel avait une conséquence similaire sur celle du fœtus. Elle a été menée sur des souris gestantes à qui on a administré de l'éthanol et dont le plasma a ensuite été analysé. Celui-ci était beaucoup plus riche que celui des souris gestantes témoins (qui n'ont pas ingéré d'alcool) en termes de produits microbiens. Ils ont en partie été retrouvés dans le placenta, suggérant ainsi un échange possible de ces métabolites entre la mère et le fœtus. Cette étude pourrait donc être une piste vis-à-vis du fait que l'ingestion d'alcool durant la grossesse aurait un impact direct sur le microbiote intestinal maternel. Des métabolites microbiens seraient alors libérés dans le sang en grande quantité et passeraient la BFP, provoquant ainsi une inflammation et une altération des fonctions immunitaires fœtales. Cette dysbiose serait donc l'une des causes possibles de l'atteinte du développement fœtal par l'alcool.

Une autre perspective amenée par cette étude serait l'utilisation de ces métabolites comme marqueurs d'une exposition prénatale à l'alcool. En effet leur spécificité en ferait des biomarqueurs intéressants dans le diagnostic d'une consommation d'alcool durant la grossesse,

permettant ainsi au corps médical d'avoir une approche plus adaptée dans le suivi de la patiente et de son enfant. Ils seraient un complément à l'utilisation de marqueurs tels que le phosphatidyléthanol et l'éthyl-glucuronide.

Une autre hypothèse a vu le jour ces dernières années avec l'implication du microbiote intestinal dans l'apparition du SAF. Contrairement aux pathologies précédemment citées (Alzheimer, dépression, troubles du spectre autistique, ...), celle-ci n'a pas fait partie d'études visant à montrer un lien avec la flore intestinale notamment à cause des problèmes éthiques (dans le cas où l'on cherchait à démontrer l'impact in utero de l'alcool sur le microbiote). Cet axe a néanmoins été étudié sur des souris : 32 souris femelles gestantes ont participé à l'étude, 16 d'entre elles ont été attribuées à un régime liquide à base d'éthanol (groupe d'exposition prénatale à l'alcool ou EPA) tandis que les 16 autres ont reçu un régime liquide classique (groupe contrôle). Chaque portée a ensuite été réduite à un mâle et une femelle lorsque cela été possible, les souriceaux étant sevrés au bout de 21 jours de vie. Au bout de 80 jours, des échantillons fécaux ont été prélevés afin d'en analyser la composition du microbiote.⁹⁶

Les résultats de cette études ont montré plusieurs éléments : tout d'abord, les souris du groupe EPA présentaient une diversité de leur flore intestinale supérieure à celle du groupe contrôle. Les genres bactériens retrouvés en nombre significativement supérieurs étaient les *Bacteroides*, les *Roseburia* et les *Proteus*. Cette différence a surtout été observée entre les souris mâles des 2 groupes tandis que celle-ci restait relativement négligeable chez les femelles. Cette étude permettrait donc d'ouvrir l'hypothèse que l'exposition prénatale à l'alcool mais aussi le sexe serait 2 facteurs possédant un impact durable sur le microbiote.⁹⁶

II.2. Clinique

II.2.A. Ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale

Lors d'une consommation d'alcool durant la grossesse, les effets observés sur l'enfant seront regroupés dans une classification diagnostique appelée « ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtal » (ETCAF). Elle regroupe 3 atteintes diagnostiquées chez des individus dont la mère a ingéré de l'alcool durant la grossesse : le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF), le syndrome d'alcoolisation fœtale partiel (SAFp) et le trouble neurodéveloppemental lié à l'alcool (TNLA).

Le diagnostic du **syndrome d'alcoolisation fœtale partiel** sera posé lorsque les patients présenteront les symptômes suivants :

- Des troubles de la croissance ou un faciès caractéristique du SAF.
- Une atteinte au niveau du système nerveux central.
- Une exposition prénatale à l'alcool.

Le patient aura donc quelques caractéristiques du SAF sans en posséder la totalité.

Le trouble neurodéveloppemental lié à l'alcool (TNLA) sera quant à lui caractérisé par les 2 derniers points présentés dans le SAFp : l'atteinte du système nerveux central associée à une consommation d'alcool durant la grossesse. Les enfants touchés par ce trouble auront la plupart du temps des difficultés d'apprentissage, de mémoire et du comportement.⁹⁷

II.2.B. Le syndrome d'alcoolisation fœtale

L'affection la plus sévère rapportée dans l'ETCAF sera le syndrome d'alcoolisation fœtale. Les symptômes évoqués ne seront pas présents de manière uniforme chez tous les patients et seront distingués en 2 catégories : les incapacités primaires et secondaires.

Les incapacités primaires sont directement causées par l'atteinte du système nerveux central de l'enfant, elles constituent une lésion cérébrale directe apparaissant dès la naissance. Elles sont présentées sous la forme de troubles de la mémoire et de l'attention, de difficultés d'interprétation et de jugement, d'impulsivité, de retard de compréhension, ... Ces effets sont aussi retrouvés au niveau social par des difficultés à s'adapter à des situations (sociales ou scolaires) ou à créer des liens émotionnels. Les incapacités secondaires vont quant à elle se

manifester plus tard dans la vie de l'enfant, elles sont la conséquence des incapacités primaires. Elles sont beaucoup plus axées sur l'impact sociétal de la maladie avec une probabilité plus élevée d'échec scolaire, de problèmes judiciaires, de comportements addictifs (jeux, alcool, drogues, sexe, ...), de difficultés à l'autonomie, ... Cependant il est important de noter que tous les individus atteints de SAF ne présenteront pas de manière systématique d'incapacités secondaires.⁹⁸

Pour que le diagnostic du SAF soit posé, plusieurs critères doivent être présents :

- Une consommation d'alcool avérée de la mère durant la grossesse
- Une dysmorphie crânio-faciale de l'enfant
- Un retard de croissance
- Une atteinte du système nerveux central

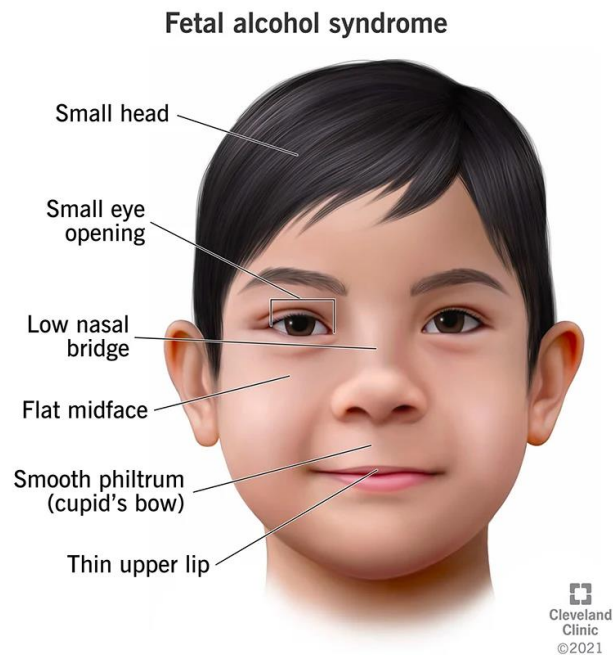


Figure 19 : représentation clinique du SAF⁹⁹

La dysmorphie crânio-faciale est caractérisée par plusieurs éléments. Tout d'abord, une microcéphalie sera observée : elle correspond à un diamètre crânien compris entre -2 et -7 par rapport aux déviations standards et serait une valeur pronostique quant au déficit intellectuel de l'enfant. Au niveau oculaire, les symptômes présents pourront être le ptosis bilatéral, c'est-à-dire la chute de la paupière supérieure sur l'œil, et de petites fentes palpébrales. Un hypertélorisme (écartement excessif des deux yeux) pourra aussi être noté. Le philtrum lisse

associé à une lèvre supérieure mince sera aussi des indicateurs cliniques du SAF. Quant au nez, il sera souvent court et en trompette.

D'autres atteintes pourront être représentés chez les patients atteints de SAF. La majorité seront dues à son impact sur le système nerveux central durant la grossesse et seront observées en termes anatomiques par la présence de spina bifida, d'anomalies cérébelleuses, d'hydrocéphalie, ...

Des malformations cardiaques retrouvées sous forme de communication inter-auriculaire (CIA) ou inter-ventriculaire (CIV) seront aussi des symptômes potentiellement présents chez les patients. Ces 2 pathologies congénitales sont définies par la persistance d'une communication entre les 2 oreillettes ou les 2 ventricules cardiaques et seraient dues à un défaut de cloisonnement des septums lors de l'embryogénèse. Selon l'importance de cette malformation, la CIA et la CIV pourront être totalement asymptomatiques ou induire une dyspnée d'effort, une asthénie et des palpitations.¹⁰⁰

Des malformations du squelette pourront aussi être observées de manière plus ou moins importante, notamment des scoliooses, une clinodactylie (déviation latérale des doigts et orteils), une synostose radio-ulnaire, une fente labio-palatine, un thorax en entonnoir...L'atteinte osseuse touchera principalement les os longs et le périmètre crânien.¹⁰¹

II.3. Evolution de l'enfant

A la naissance, l'apport d'alcool chez l'enfant exposé durant la grossesse sera brutalement arrêté : cela pourra alors causer un syndrome de sevrage. En effet, une exposition prolongée à l'alcool provoquera une dépendance chez la mère mais aussi chez le fœtus in utero. L'arrêt brutal d'un apport d'alcool provoquera alors l'apparition de symptômes de sevrage dans les 48 premières heures de vie du nourrisson. Ces symptômes seront caractérisés par :

- Des pleurs accentués,
- Des troubles du sommeil,
- Une hypertonicité et une difficulté de succion,
- Une fièvre et une sudation excessive,
- Une tachypnée,
- Des troubles digestifs : vomissements, diarrhées, ...

Ils s'atténueront généralement au bout d'1 à 3 semaines de vie.¹⁰²

Un trouble moteur plus ou moins marqué selon l'exposition pourra aussi être présent. Les enfants atteints de SAF auront tendance à avoir une hypotonie lors de leurs premiers mois de vie, provoquant ainsi un certain retard dans l'apprentissage psychomoteur. En moyenne, ils tiendront leur tête seuls à environ 6 mois, tiendront assis à 1 an et marcheront aux alentours des 20 mois. La persistance d'une difficulté de succion rendra aussi compliqué la bonne alimentation de l'enfant.

De plus, l'apprentissage du langage pourra aussi être retardé, allant d'une dysarthrie (trouble de l'élocution lié à l'atteinte neurologique fœtale) à un trouble sévère du langage et une inintelligibilité. Ce retard sera souvent corrélé avec un trouble de l'apprentissage de la lecture et de l'écriture, induisant à terme une prévalence d'échec scolaire plus importante que chez les enfants non exposés.¹⁰³

L'atteinte du système nerveux central aura pour conséquence un quotient intellectuel (QI) diminué chez plus de la moitié des enfants atteints de SAF. En effet, plusieurs études ont montré une diminution de QI d'environ 7 points chez ces enfants par rapport aux enfants non exposés à l'alcool. De plus, à l'adolescence et l'âge adulte, une déficience légère à modérée a été observée chez près de la moitié d'entre eux avec un QI ne dépassant pas 69. Des troubles de l'apprentissage et de l'élocution seront aussi présents et pourront être associés à des retards voire des échecs scolaires. Dans le cadre de SAF graves, seuls 4% des adultes seront autonomes. Le déficit intellectuel serait corrélé au niveau d'exposition prénatale à l'alcool : plus l'exposition sera importante, plus le retard mental sera profond.

Des troubles de l'humeur et du comportement pourront également y être associés, avec des tendances et des normes sociales différentes. Cela se caractérisera notamment par une impulsivité, un comportement d'opposition, une hyperactivité et un défaut de prise de conscience de certains actes. Ils auront tendance à être plus sensibles aux stimuli sonores et visuels, pouvant alors créer des distractions et expliquer leur trouble de l'attention. Une étude menée par Claude Lejeune montre qu'un trouble de la sociabilisation serait observé de manière quasi constante à partir de l'adolescence et 58% de personnes souffrant du SAF montreront des problèmes judiciaires à partir de 21 ans. Cela est accentué dans le cas de mères alcooliques chroniques à cause de l'altération du lien mère-enfant, limitant alors le soutien familial de l'enfant.

Le retard de croissance va avoir tendance à s'atténuer aux alentours des 18 mois tandis que la microcéphalie se verra plutôt accentuée au fur et à mesure. A l'âge adulte ces caractéristiques s'accroîtront et le visage sera allongé avec un menton proéminent et vers l'avant. ¹⁰⁴

II.4. Prise en charge

II.4.A. De la mère

II.4.A.a. Durant la grossesse

Afin de limiter l'impact de l'alcool sur le fœtus, une prise en charge maternelle devra être mise en place. La première étape de cette prise en charge consiste à dépister la consommation d'alcool durant la grossesse afin de mettre en place les outils nécessaires à un sevrage. Ensuite, l'instauration d'un dialogue avec la patiente deviendra primordiale. En effet, la consommation durant la grossesse étant un sujet parfois tabou, certaines femmes auront tendance à la minimiser ou la cacher, retardant ainsi leur prise en charge. L'utilisation d'auto-questionnaires pourra alors être indiquée tout comme la détection de nouveaux biomarqueurs spécifiques. De plus, des progrès en termes d'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent désormais d'observer de potentielles lésions cérébrales chez le fœtus et donc d'orienter le diagnostic d'alcool-dépendance lorsqu'il est lié à d'autres éléments contextuels. Afin d'optimiser la prise en charge, une échographie sera réalisée afin de déterminer le niveau d'atteinte de l'enfant. Celle-ci permettra de mettre en évidence (en plus de possibles malformations) 4 critères : la tonicité, la respiration, les mouvements fœtaux et le volume de liquide amniotique.

Lorsque le diagnostic d'alcool-dépendance est posé, la grossesse sera catégorisée comme « à risque » et nécessitera un suivi pluridisciplinaire renforcé. Pour cela, des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire en Périnatalité et Parentalité (RC3P) devront être mises en place afin d'y présenter le dossier de la patiente et d'optimiser sa prise en charge au sein de chaque spécialité. L'accord de la patiente est nécessaire.

Le traitement de première intention de la femme enceinte consommatrice d'alcool sera l'abstinence. En effet, celle-ci permet de limiter au maximum les effets néfastes observés sur le fœtus lors d'une consommation d'alcool. Afin d'atteindre cet objectif, une stratégie d'accompagnement et d'encadrement de la mère sera nécessaire afin de limiter le risque de

récidive. Dans ce cadre-là, un traitement pharmacologique sera prohibé à cause de sa tératogénicité. La prise en charge sera alors axée sur l'écoute, le non-jugement et le suivi psychologique et addictologique de la mère en milieu hospitalier. En effet, l'hospitalisation sera préférée afin de sortir la patiente de son cadre de vie pouvant être favorable à la consommation d'alcool. L'objectif sera alors d'obtenir une prise de conscience des impacts de cette consommation par la mère afin d'à terme arriver à une abstinence totale.

Une prise en charge médicamenteuse est donc contre-indiquée chez la femme enceinte, une hospitalisation pour aider à la désintoxication sera privilégiée. Cependant, cela pourra être réévaluer en fonction du rapport bénéfice-risque apporté par la prise de médicaments, notamment dans le cadre de syndrome de sevrage de la femme enceinte qui peut à terme avoir des conséquences graves pour le fœtus.¹⁰⁵

II.4.A.b. En post-partum

Après l'accouchement, la prise en charge de la mère sera multidirectionnelle et basée sur l'association d'un accompagnement psychologique individuel et collectif, d'un traitement médicamenteux et d'un suivi social. Qu'il soit mis en place pendant la grossesse et ou en post-partum, le traitement de première intention de l'alcool-dépendance restera l'abstinence.

La première étape dans le processus de sevrage de la patiente sera la mise en place d'ateliers adéquats et motivationnels. Ils seront souvent associés à des entretiens de prévention visant à comprendre les effets de l'alcool sur son organisme, mais aussi sur l'impact social et psychologique qu'il aura. Le but de ces entretiens sera d'accompagner la patiente dans son processus de désintoxication dans un cadre basé sur le non-jugement et la volonté de valoriser les efforts de la patiente. L'étape suivante sera ensuite d'évaluer le niveau de dépendance de la mère ainsi que le risque de survenue d'un syndrome de sevrage afin de mettre en place une prise en charge adéquate.

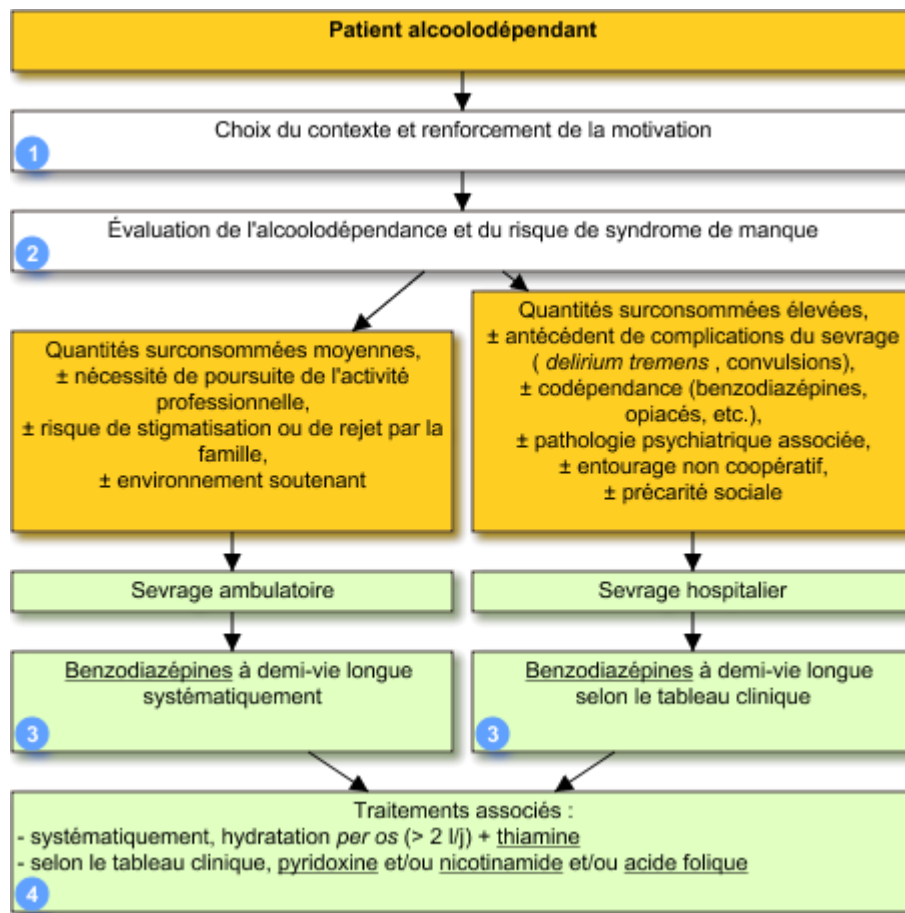


Figure 20 : recommandations de prise en charge de l'alcoolodépendance (VIDAL) ¹⁰⁶

Les premiers jours d'abstinence, la patiente pourra ressentir les effets d'un syndrome de sevrage. En effet, une consommation répétée et fréquente d'alcool va avoir tendance à désensibiliser les récepteurs GABA et augmenter le nombre de récepteurs au glutamate. Ainsi, lorsque le processus d'abstinence va être lancé, les récepteurs GABA resteront peu sensibles aux stimuli tandis que les effets excitateurs du glutamate seront potentialisés. Un déséquilibre se créera alors en faveur d'une hyperexcitabilité neuronale caractéristique du sevrage alcoolique.¹⁰⁷

Les symptômes couramment observés seront des tremblements, une agitation, une irritabilité, de l'anxiété, une hypersudation excessive mais aussi des maux de tête, des nausées et des vomissements. Une hypervigilance du patient associée à des insomnies fréquentes seront aussi notées, tandis que le signe majeur sera un besoin impérieux d'ingérer une boisson alcoolisée. Cette symptomatologie restera la plus fréquente et sera le plus souvent spontanément résolutive au bout de 48 heures à une semaine environ.

Dans des cas plus sévères, des manifestations plus importantes pourront apparaître. La patiente présentera alors des hallucinations, des crises d'épilepsies voire un delirium tremens. Les deux premiers symptômes seront généralement observés dans les 48 premières heures d'abstinence avant de disparaître. Concernant le delirium tremens, il est observé chez seulement 5% des patients présentant un syndrome de sevrage. Il pourra durer 3 à 4 jours et constitue une urgence. En plus de convulsions et d'une confusion profonde, il sera caractérisé par une désorientation spatio-temporelle accrue du patient mais aussi des symptômes cardiovasculaires tels qu'une tachycardie et une hypertension artérielle. Ceux-ci pourront être accompagnés de fièvre, d'une déshydratation sévère, de malaises vagues, d'une hypersensibilité aux stimuli extérieurs et de tous les autres symptômes retrouvés de manière plus classique dans le syndrome de sevrage. Les cas de delirium tremens nécessitent une prise en charge rapide hospitalière : en effet, il peut engager le pronostic vital en créant des complications telles que des arythmies, une septicémie, des difficultés respiratoires et un déséquilibre métabolique.¹⁰⁸

Des variations inter-individuelles persistent malgré tout et montrent que le syndrome de sevrage n'est pas une constante lors d'une abstinence chez les patients alcoolodépendants. De nombreux facteurs tels que le mode de consommation, des facteurs génétiques, le processus de fonctionnement individuel du SNC entrent en compte dans l'apparition du syndrome de sevrage.

La prise en charge du syndrome de sevrage sera basée sur un suivi médical et psychologique ainsi que la prise d'anxiolytiques permettant au patient de mieux en supporter les symptômes. Le traitement médicamenteux de première intention se fera par la prise per os de benzodiazépines à demi-vie de longue durée. Par exemple, le diazépam sera utilisé afin de limiter le risque de crises convulsives et de delirium tremens en plus de son action sur l'anxiété. Cependant, il y a un risque d'accumulation avec cette molécule, notamment en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Dans ce cas-là, on se tournera préférentiellement vers l'Oxazépam qui possède les mêmes capacités anxiolytiques que le diazépam mais n'interférera pas au niveau du métabolisme hépatique. Des conseils associés à ce type de prise en charge sont aussi recommandés : une hydratation adaptée (sans tomber dans l'hyperhydratation) ainsi qu'une complémentation en thiamine et en pyroxidine (vitamine B6). La thiamine est aussi connue sous le nom de vitamine B1. Lors de sevrage alcoolique, une carence va se créer pouvant alors provoquer des troubles cardiovasculaires et neurologiques graves. Afin de prévenir cela, un apport per os de 500 mg par jour de thiamine est conseillé chez le patient en sevrage.¹⁰⁹

Une fois la période de sevrage passée, l'objectif de prise en charge sera le maintien de l'abstinence. En France, 3 médicaments présentent une AMM pour cette indication : l'acomprostate et la naltrexone (utilisés en première ligne) et le disulfirame (utilisé en seconde intention). D'autres médicaments seront quant à eux utilisés dans le but de diminuer la consommation d'alcool chez les patients à risque. Les médicaments indiqués dans ce cas-là seront le nalméfène et le baclofène.

L'acamprostate est un dérivé de la taurine possédant une similarité structurale au GABA, il est trouvé sous le nom d'acétylhomotaurinate. L'acétylation présente sur sa structure lui permet de passer la barrière hémato-placentaire et d'agir comme un neurotransmetteur. Il va antagoniser les récepteurs NMDA au glutamate et stimuler les récepteurs GABA, amorçant ainsi un rééquilibrage au niveau de l'influx neuronal. L'hyperexcitabilité retrouvée dans le cas de l'abstinence sera donc contrebalancée par cette molécule. Il est retrouvé à un dosage de 330 mg et doit être pris en 3 prises de 2 comprimés par jour pour les patients de plus de 60 kg et 4 comprimés en 3 prises pour ceux de moins de 60 kg pendant 1 an. Ses effets indésirables sont relativement légers avec la présence majoritaire de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, ...) et de troubles de la libido. Cependant, la fréquence élevée de ces troubles digestifs nécessite une bonne information du patient : en effet, ils peuvent être contraignants et pourraient engendrer une diminution de l'observance voire un arrêt de traitement par le patient. Les seules contre-indications absolues existantes lors de la prise de ce médicament sont l'allaitement et l'insuffisance rénale. Dans le cadre d'un suivi d'alcoolodépendance post-partum, la possibilité d'un allaitement par la mère doit donc être pris en compte par les encadrants médicaux.¹¹⁰

La naltrexone est initialement un médicament utilisé dans le cadre de sevrage aux opiacés. C'est un inhibiteur compétitif de la morphine et d'autres opiacés sur les récepteurs morphiniques. Chez le sujet alcoolique, une production d'opioïdes endogènes aurait été démontré lors d'une étude effectuée sur des rats. Ainsi, ces opioïdes inhiberaient le système GABA permettant alors la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens. Cette hypothèse permettrait de mieux comprendre l'action de la naltrexone sur le maintien de l'abstinence : l'inhibition des récepteurs opioïdes μ empêcherait l'inhibition des récepteurs GABA permettant ainsi de diminuer le taux de dopamine relâché et court-circuitant le circuit de la récompense induit par l'ingestion d'alcool. Dans le cadre d'une dépendance alcoolique, la naltrexone devra être prise pendant au moins 3 mois à raison de 50 mg en une prise par jour. Le traitement est à poursuivre jusqu'à disparition des symptômes. Par rapport à l'acamprostate,

la naltrexone possède de nombreux effets indésirables : en plus des signes digestifs, des céphalées, des insomnies, une anxiété, des douleurs musculaires et articulaires peuvent être retrouvées. De plus, ses contre-indications seront un peu plus exhaustives de par son action sur le système opioïde. Ce médicament ne devra pas être prescrit en cas de dépendance à des opiacés mais aussi en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère.¹¹¹ L'utilisation de naltrexone durant la grossesse est autorisée si le risque de consommation d'alcool par la mère est trop élevé. De plus, le passage de cette molécule dans le lait maternel resterait minime voire nul, permettant ainsi une possibilité d'allaitement concomitant à la prise de ce traitement.¹¹²

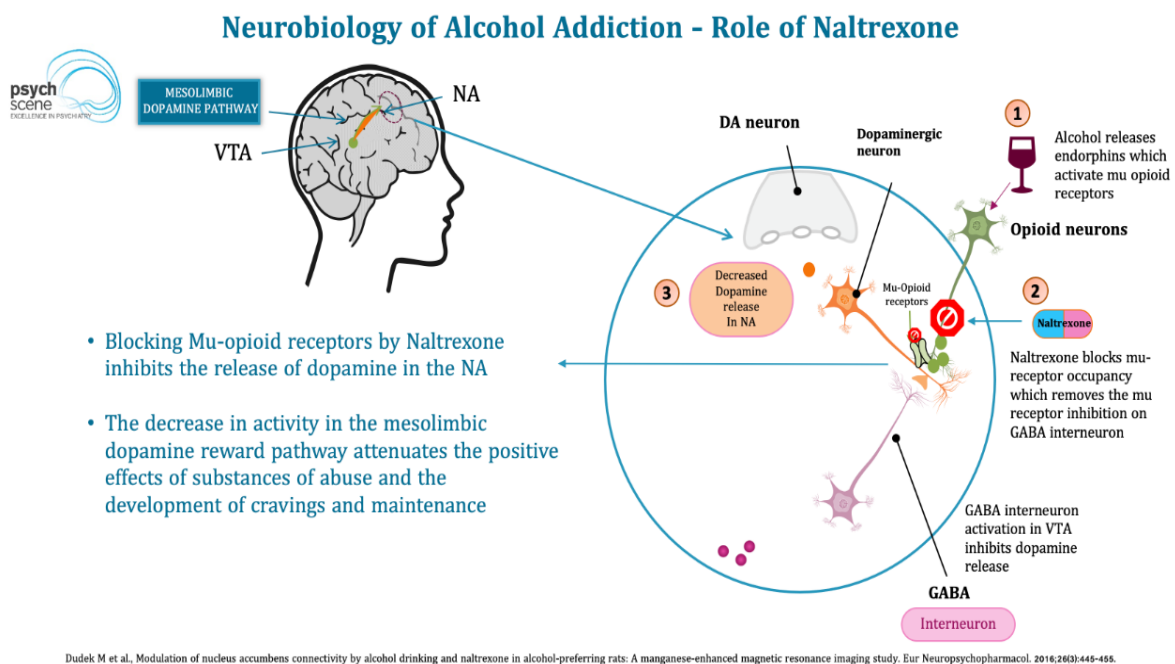


Figure 21: rôle de la Naltrexone dans le maintien de l'abstinence¹¹³

En deuxième intention, le disulfirame pourra être utilisé. Ce médicament va inhiber l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH), stoppant ainsi la détoxification de l'acétaldéhyde en acétate. Une accumulation d'acétaldéhyde aura lieu, provoquant ainsi un effet antabuse lors de la consommation du moindre verre d'alcool. Le patient aura une sensation violente basée sur des nausées, vomissements, maux de tête et tachycardie.

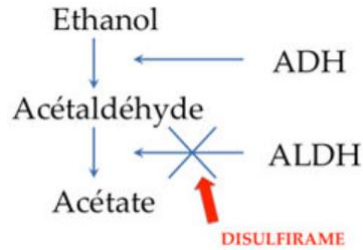


Figure 22 : effet du Disulfirame ¹¹⁴

Ce traitement est utilisé en seconde intention dans le cas de patients en échec face à l’acamprosate ou la naltrexone et dont l’alcoolodépendance est profonde. En effet, le but du disulfirame est de provoquer une réaction forte et dissuasive lors de la prise d’alcool. Cela implique donc une consommation alcoolique par le patient, ce qui donnera lieu à de nombreuses interactions et effets indésirables. Parmi les effets indésirables pouvant être retrouvés, une dysgueusie, une asthénie, des céphalées et une somnolence seront les plus fréquents. Certains peuvent cependant être plus graves à cause de la prise simultanée d’alcool et pourront aller dans certains cas jusqu’au collapsus, à la dépression respiratoire, des accidents neurologiques voire une mort subite. Les contre-indications seront celles normalement retrouvées lors de consommation d’alcool : insuffisance hépatique, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, diabète, maladies cardiovasculaires et épilepsie.

L’effet antabuse provoquant une forte sensation désagréable pour le patient il va être important de mettre en place une supervision dans la mise en place de ce protocole. Elle pourra se faire par un membre de l’entourage du patient (ayant préalablement suivi des entretiens thérapeutiques) ou un personnel médical afin d’assurer sa bonne observance. La première prise de disulfirame doit se faire au moins 24 heures après la dernière prise d’alcool et son effet pourra perdurer jusqu’à 2 semaines après son arrêt. La posologie usuelle sera d’un comprimé de 500 mg le matin durant le repas. Les 3 premiers mois, un bilan hépatique régulier sera nécessaire afin d’écarter le risque de survenue d’hépatite fulminante.¹¹⁵

Chez les patientes dont la consommation d’alcool est considérée comme « à risque », ne présentant pas de syndrome de sevrage et ne nécessitant pas de sevrage immédiat, une thérapie visant à diminuer leur consommation pourra être mise en place. Pour cela, le nalméfène sera utilisé en première intention.¹¹⁶ Ce traitement devra être initié si une consommation à risque persiste 2 semaines après l’évaluation initiale. C’est un modulateur du système opioïde qui va agir sur les récepteurs μ , δ et κ . Il aura un rôle de ligand antagoniste sur les récepteurs μ et δ mais sera agoniste partiel le récepteur κ . Son action concrète sur la

consommation d'alcool reste encore une hypothèse, mais c'est sa modulation des fonctions cortico-mésolimbiques qui serait impliquée. L'observance du traitement est un des critères majeurs de réussite de ce protocole. Il est donc important d'associer la mise en place du traitement à un suivi psychosocial et de prévenir la patiente des effets indésirables possibles afin de mieux les appréhender : hyperhidrose, asthénie, perte de poids, vertiges, nausées, céphalées, insomnie, anxiété, ... De par son action sur le système opioïde, le nalméfène présentera plusieurs contre-indications, notamment la consommation d'opiacés, une insuffisance hépatique ou rénale sévère et un sevrage alcoolique. Il sera aussi important de notifier tout personnel médical consulté de la prise de ce médicament et de rester précautionner quant à la prise concomitante de médicaments opiacés.¹¹⁷ Ce médicament devra être pris à raison d'un comprimé de 18,06 mg par jour de préférence en dehors des repas. La patiente devra le prendre environ 1 à 2 heures avant la consommation potentielle d'alcool : ce sera donc à elle d'estimer les jours dits « à risque de consommation » afin de mieux appréhender ses envies de boire. En cas de consommation d'alcool sans prise de nalméfène, le comprimé devra être ingéré le plus tôt possible.¹¹⁸

En seconde intention et après échec du nalméfène, un traitement par baclofène pourra être mis en place. Cette molécule possède une analogie structurale avec le GABA (elle en est plus précisément un dérivé p-chlorophényle). Bien que son mécanisme d'action reste à ce jour encore incertain, le baclofène stimulerait les récepteurs pré et post-synaptiques du GABA ; potentialisant ainsi une activité inhibitrice au niveau central. Son action permettrait d'augmenter l'effet du GABA qui dans le cas d'alcoolodépendance va avoir tendance à être inhibé. L'action inhibitrice étant ainsi potentialisée, les envies de consommer de l'alcool seraient diminuées. Il est aussi utilisé pour son action myorelaxante centrale dans le cadre de spasticités d'origine centrale.¹¹⁹ Ces effets indésirables les plus fréquents seront une asthénie, un prurit, des acouphènes, des vertiges, des troubles du sommeil, une agitation, des douleurs musculaires et articulaires, des nausées ainsi que des troubles de l'humeur, de l'attention et de la mémoire. Il existe néanmoins peu de contre-indications absolues avec ce médicament : une hypersensibilité à un des composants, un âge inférieur à 6 ans et une insuffisance rénale sévère. Afin d'optimiser ce traitement, une augmentation progressive des doses devra être instaurée afin de trouver la dose minimale efficace. La dose initiale sera d'un demi comprimé trois fois par jour, soit 15 mg par jour. Une augmentation tous les 3 jours à raison d'un demi- à un comprimé par pallier pourra être mise en place jusqu'à trouver la dose optimale pour la patiente. Jusqu'en 2021, la posologie maximale était limitée à 80 mg par jour. Cependant, une révision

de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) a permis d'augmenter ce pallier jusqu'à 300 mg par jour si nécessaire.¹²⁰ Tout comme son instauration, un arrêt de traitement nécessitera une diminution progressive des doses. Le protocole ne devra pas dépasser 12 mois.

II.4.B. De l'enfant

Le SAF est une pathologie non guérissable provoquant des effets à long terme chez l'enfant. La prise en charge des enfants doit être précoce et poursuivie sur le long terme : cela permettrait de favoriser l'amélioration de la plasticité cérébrale et de limiter les conséquences de ce syndrome. La première étape sera un diagnostic précoce : la consommation d'alcool de la mère devra donc être détecté le plus tôt possible tout comme le niveau d'impact qu'a eu cette consommation sur l'enfant.

Après la naissance de l'enfant et afin qu'elle soit optimale, la prise en charge devra être pluridisciplinaire, tant sur le plan médical que sur le plan psycho-social : selon le niveau d'atteinte l'enfant devra être encadré par des pédiatres, des psychiatres, des kinésithérapeutes, des psychologues, des psychomotriciens, ... L'enfant sera suivi par un centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP) afin d'assurer la mise en place d'une aide spécialisée. Ce centre permet aussi d'améliorer l'intégration scolaire de l'enfant en travaillant de manière conjointe avec les établissements scolaires dès la petite enfance.¹²¹ La participation active de la mère est fortement conseillée afin de renforcer le lien mère-enfant et d'optimiser l'évolution de l'enfant. Cette relation est essentielle dans les 2 sens : elle permet à l'enfant d'avoir de meilleurs résultats dans sa prise en charge s'il est entouré par sa famille et à la mère de limiter le risque de rechute dans sa consommation d'alcool. Quatre critères majeurs seront considérés comme des facteurs dits « protecteurs » dans l'évolution du SAF :

- Un diagnostic précoce (avant l'âge de 6 ans),
- Un entourage stable et aimant (notamment durant la période scolaire de l'enfant),
- L'absence de violence dans la vie de l'enfant,
- Un suivi psychologique et médical accru, ainsi qu'un encadrement scolaire spécialisé.¹²²

La place de l'entourage reste donc primordiale tout au long du développement de l'enfant. Une réelle coopération entre les parents et le personnel accompagnant devra être maintenu. En effet,

ce rapport peut permettre à l'enfant d'optimiser son développement mais surtout de limiter certains problèmes sociaux pouvant en découler : délinquance, chômage, ... De plus, un accompagnement scolaire adapté devra aussi être mis en place afin d'aider l'enfant à améliorer ses facultés de compréhension et d'apprentissage. Pour cela, un encadrement spécialisé et individuel au sein d'une école classique pourra être mis en place en alternance avec une éducation dans des écoles spécialisées. La sociabilisation du patient avec des enfants de son âge reste importante et fait partie intégrante de son développement. Le suivi psychologique de l'enfant avec par exemple des ateliers de renfort de confiance en soi, l'apprentissage décisionnel ou la promotion de l'indépendance seront aussi déterminants dans son bon développement.

Aucun traitement spécifique n'a été à ce jour mis au point afin d'aider les patients à guérir de ce syndrome. Cependant, certains traitements pourront être initiés chez les enfants atteints de SAF afin d'en limiter les symptômes. Par exemple, de par sa similarité avec certains troubles cognitifs comme le TDAH, des thérapies pourront être mises en place afin d'en limiter les répercussions sur le quotidien des personnes en étant atteinte. En effet, plus de 50% des patients atteints de SAF répondraient aux critères diagnostiques du TDAH. Cependant, les résultats obtenus sur les patients atteints de SAF et présentant un TDAH semblent bien moins concluant que chez les patients exemptés du SAF. Le rapport bénéfice / risque doit donc bien être étudié pour chaque cas avant de mettre en place ce traitement car le patient sera tout de même susceptible de connaître les mêmes effets indésirables.¹²³

Une molécule fait malgré tout l'objet d'études dans le cadre de la prise en charge du SAF : l'atomoxétine. Cette molécule est un inhibiteur très sélectif de la recapture de la noradrénaline utilisé dans le traitement du TDAH. C'est un médicament non psychostimulant augmentant le taux de noradrénaline dans le cerveau. Un essai clinique est actuellement en cours afin de déterminer si l'effet de l'atomoxétine pourrait être plus bénéfique que le méthylphénidate chez les patients atteints de SAF et de TDAH.¹²⁴

Les thérapies pharmacologiques doivent néanmoins être initiées en seconde intention dans le cas où le suivi psycho-social et médical ne suffisent pas.

II.5. Prévention

II.5.A. Objectifs de prévention

II.5.A.a. En santé publique

L'OMS définit la prévention en 1948 comme étant « l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps ». Elle a été distinguée en 3 types :

- La prévention primaire (visant à diminuer l'incidence et le risque de survenue d'une maladie),
- La prévention secondaire (visant à limiter la prévalence d'une maladie dans une population et son développement au stade précoce),
- La prévention tertiaire (qui agit sur les complications et le risque de récurrence de la pathologie).¹²⁵

La consommation d'alcool durant la grossesse est un véritable enjeu de santé publique. En effet, les impacts qu'elle peut avoir notamment à cause de sa fœtotoxicité et de ses conséquences sur le long terme restent un problème majeur. Aucune valeur seuil n'étant déterminée pour évaluer une consommation dite « à risque », l'axe majeur de prévention sera tourné vers un objectif d'abstinence totale. Cette campagne de prévention devra être orientée vers les femmes en âge de procréer, qu'elles consomment déjà de l'alcool ou non. En effet le but sera de limiter les effets sur le fœtus au maximum mais aussi de dépister de manière la plus précoce possible les comportements à risque afin d'en optimiser la prise en charge. Les professionnels de santé devront donc tenir un discours clair et ouvert avec la patiente afin de détecter au plus tôt un possible risque.

II.5.A.b. Enjeux financiers

La prévalence du SAF restant encore assez méconnue de par sa difficulté de diagnostic, le coût induit par cette pathologie en France reste encore flou. Seule une étude menée par le groupe hospitalier du Havre a tenté de répondre à cette question. Celle-ci montre que le coût impliqué dans la prise en charge globale (sociale, médicale, scolaire, ...) d'un enfant atteint de SAF sévère, de sa naissance à ses 20 ans serait de 520 000€ environ. Sur les 6 premières années

de vie, ce coût est estimé à 120 000€ environ. Peu d'études ont été menées en France sur ces enjeux de par la politique d'une « santé qui n'a pas de prix », ce sujet reste donc tabou.

Cependant, d'autres cohortes ont été menées au Canada et aux Etats-Unis dans le même cadre. Au Canada, une étude a été menée sur les porteurs du syndrome d'alcoolisation fœtale de manière globale. Le coût annuel de tous les patients porteurs de SAF de la naissance à 53 ans en 2009 serait de 5,3 milliards de dollars canadiens environ, soit 22 500 \$ par personne environ (pour une moyenne de 236 000 patients atteints de SAF). Aux Etats-Unis, c'est le coût des soins tout au long de la vie d'un patient atteint de SAF qui a été estimé à 2 millions de \$ environ.

Ces études comportent cependant de nombreux biais, avec notamment l'implication financière quotidienne de la famille du patient qu'il est difficile d'estimer, la difficulté à diagnostiquer les patients atteints de SAF et à intégrer certains coûts (perte de productivité, ...), ...¹²⁶

II.5.B. Prévention primaire contre l'alcool

Dans le cadre du SAF, la prévention primaire va avoir pour but de sensibiliser les femmes enceintes ou en âge de procréer aux dangers que l'alcool peut avoir sur le fœtus. Afin de la mettre en avant, des campagnes de sensibilisation ont été lancées par le gouvernement à travers la presse écrite, des spots publicitaires, des affiches, ... En 2004, suite à la mise en lumière de cas de SAF à Roubaix, la notion de risque pour le fœtus lors de consommation d'alcool durant la grossesse a émergé. Le 9 août 2004, une loi relative à la politique de santé publique est parue. Elle a eu pour but de diminuer la consommation moyenne d'alcool par habitant de 20% d'ici 2008 et de limiter l'usage à risque et nocif de l'alcool.¹²⁷ De plus, elle rend obligatoire plusieurs mesures :

- La mise en place de campagnes d'informations et de prévention relatives au SAF visant la population générale et les professionnels de santé,
- L'instauration de campagnes informatives sur le risque de la consommation d'alcool durant la grossesse dès le collège afin de sensibiliser les femmes en âge de procréer le plus tôt possible,
- La formation continue de professionnels de santé et du médico-social sur les risques encourus par le fœtus lors de consommation d'alcool.¹²⁸

Le 3 octobre 2007, la suite de la campagne de prévention a été mise en place : depuis cette date, toutes les boissons alcoolisées se doivent de faire apparaître un pictogramme déconseillant leur ingestion durant la grossesse ou la mention suivante « la consommation de boissons alcoolisées pendant la grossesse, même en faible quantité, peut avoir des conséquences graves sur la santé de l'enfant ». ¹²⁹ Depuis 2018, une campagne a été lancée afin de reformater ces pictogrammes, parfois jugés peu visibles sur certains conditionnements.



Figure 23 : Pictogramme « pas d'alcool pendant la grossesse »

Ce type de prévention passe aussi par la présentation de la Journée mondiale de sensibilisation au SAF qui a lieu depuis quelques années le 9 septembre. Lors de cette journée, des évènements sont organisés avec notamment des ateliers. Ceux-ci seront animés par des professionnels du médical et du social afin de répondre au mieux aux questions des participantes. Créée en 1999, cette journée tournée vers la prévention est de plus en plus mise en lumière au fil des années. Cette journée permet aussi d'établir une première approche préventive auprès des femmes en âge de procréer et devra être complétée par des informations données par leur médecin traitant en cas de projet de grossesse.

De nombreux sites tels qu'« Alcool Info Service »¹³⁰ ou « SAF France »¹³¹ permettent aussi d'informer au mieux les patientes sur les risques encourus lors que l'on associe alcool et grossesse. Depuis 2007, des chapitres et mentions supplémentaires sont aussi apparus dans des guides délivrés aux femmes enceintes par l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) : le carnet de santé maternité et le guide nutritionnel de la grossesse.¹³²

Le risque lié à la consommation d'alcool pendant la grossesse n'ayant pas de seuil, l'objectif premier de ces actions préventives restera la politique dite « zéro alcool pendant la grossesse ».

II.5.C. Prévention secondaire durant la grossesse

Le dépistage de femmes en âge de procréer dites « à risque », c'est-à-dire ayant une consommation d'alcool élevée, doit aussi être le plus précoce possible afin de limiter les impacts en cas de grossesse et de prendre en charge une potentielle alcoolodépendance. Cela

pourra aller de la mise en place d'un suivi psychologique, de groupes de soutien (alcooliques anonymes par exemple) et d'entretiens personnalisés au traitement médicamenteux dans le but de sevrer la patiente. Ces procédés devront être instaurés avant que tout projet de grossesse soit envisagé.

Lorsque la grossesse est déjà en cours, des entretiens plus poussés devront être mis en place par les professionnels de santé. Ceux-ci permettront de dépister si la femme enceinte a un comportement à risque, cela s'appliquera de la consultation prénatale à l'accouchement.

La première étape consiste donc à instaurer un dialogue assez clair et de confiance avec la patiente afin d'optimiser la probabilité de dépistage et l'accompagner au mieux dans la prise en charge de sa consommation. Ces entretiens sont basés sur la mise en place de questionnaires (AUDIT-C, FACE, ...), la stratégie T-ACE mais aussi sur la communication d'informations relatives aux risques encourus pour le fœtus lors de la prise d'alcool par la femme enceinte. En plus de l'optimisation de dépistage, l'objectif de ces entretiens sera de conscientiser la femme enceinte ou souhaitant l'être. Ces mesures peuvent donc être instaurées lors de consultations anténatales mais aussi pré-conceptionnelles, dès qu'une femme en âge de procréer exprime son souhait de concevoir un enfant à un professionnel médical.

Une relation de confiance entre le personnel médical et la patiente est donc déterminant. Pour cela, un apprentissage continu est nécessaire afin de former au mieux les professionnels du secteur médical. Ils devront apprendre à repérer les femmes évoluant dans un mode de vie dit « à risque de consommation » mais aussi à établir un lien avec elles afin d'optimiser l'observance et la communication de la patiente.¹³³

L'utilisation de marqueurs biologiques et cliniques pourront aussi être utilisés pour étayer un possible dépistage. L'association de plusieurs biomarqueurs sera privilégiée : durant la grossesse, les γ GT, la CDT et le VGM pourront être dosés. Cependant ils restent assez peu spécifiques et possèdent une demi-vie relativement courte : elle sera par exemple de 3 semaines pour les γ GT. A la naissance, de nouveaux marqueurs pourront être recherchés après un prélèvement au niveau du sang du cordon ombilical, du méconium ou des cheveux : différents types de marqueurs (FAEE, EtG et PEth) pourront orienter le diagnostic. Cependant leur sensibilité relativement basse limite leur utilisation en pratique, mais ils pourront appuyer une hypothèse diagnostique.³⁸

Un autre élément auquel le médecin devra être attentif sera l'imagerie médicale. En effet, il est primordial de surveiller l'apparition d'un possible retard de croissance intra-utérin ou toutes

autres malformations (dysmorphie crânio-faciale, malformation cardiaque, ...). Un suivi régulier et attentif sera donc nécessaire.

II.5.D. Prévention tertiaire

La prévention tertiaire va permettre la mise en place de programmes d'accompagnement et de prise en charge des enfants atteints de SAF. L'objectif majeur sera de dépister de possibles retards mentaux ou psychomoteurs le plus précocement possible afin d'apporter une prise en charge adaptée aux atteintes engendrées par cette pathologie. Cela permettra au personnel médical de mieux adapter les traitements et le suivi de l'enfant et de les mettre en place au plus tôt afin de les optimiser.¹³⁴

Elle pourra ainsi encadrer les parents de l'enfant grâce à des ateliers et interventions. Ils seront utilisés dans le but de limiter leur consommation d'alcool, surtout si elle est excessive. Cela permettra d'éviter une possible récurrence en cas de nouvelle grossesse pour la mère : il est donc très important d'impliquer les parents dans cette prise en charge afin de prévenir l'apparition de nouveaux cas de SAF et des conséquences d'une alcoolodépendance. Pour cela les entretiens seront tournés vers les conséquences à court et long terme de cette consommation pour l'enfant mais aussi pour la mère. Le but sera de sensibiliser la mère aux risques encourus pour son enfant à naître lors d'une consommation d'alcool ; il sera néanmoins important de ne pas la culpabiliser et créer un lien de confiance avec elle afin d'optimiser son observance et son sevrage. Les professionnels de santé ou socio-médicaux doivent être considérés comme un système de soutien en qui la mère peut avoir confiance. L'allaitement sera aussi conseillé dans ce cas-là afin de renforcer le lien entre la mère et l'enfant mais aussi de motiver la mère à diminuer sa consommation d'alcool. Un suivi sera évidemment nécessaire afin d'aider au mieux la mère à stopper sa consommation d'alcool.¹³⁵

Pour ces familles et les aidants de l'enfant, des guides pourront leur être procurés afin de leur donner les outils nécessaires au bon développement de l'enfant.¹³⁶ Un encadrement médico-social pluridisciplinaire accru sera lui aussi indispensable à la prévention du risque de nouveau SAF chez les enfants à venir.

II.5.E. A l'officine : rôle du pharmacien

Le pharmacien fait partie des professionnels de santé. Il est donc une partie intégrante de la prise en charge et de la prévention du syndrome d'alcoolisation fœtale. Cela commence par exemple par une nécessité d'informer et de sensibiliser les femmes des potentiels risques d'une consommation d'alcool dès l'achat d'un test de grossesse. En effet, la prévention fait partie des missions obligatoires et déontologiques du pharmacien en officine.

De par sa proximité avec les patients, le pharmacien va avoir un rôle prépondérant dans l'encadrement de la femme enceinte. En effet, des études récentes ont montré que près de 9 français sur 10 estimaient avoir confiance en leur pharmacien.¹³⁷ Cette relation privilégiée avec les patients va permettre d'établir un dialogue avec les femmes en projet de grossesse ou enceintes. Il va alors faire partie intégrante du parcours du soin des patientes mais aussi de l'instauration d'une éducation thérapeutique. Lorsqu'une communication s'installe, il va être important de conseiller à la patiente de ne pas consommer d'alcool mais aussi de privilégier un arrêt complet du tabac, un exercice physique adapté, une alimentation équilibrée, la prise d'acide folique... Ces conseils seront proposés afin d'optimiser le développement du fœtus tout au long de la grossesse, mais aussi de limiter les impacts de facteurs potentiellement tératogènes.

Afin d'ouvrir le dialogue, l'installation d'affiches de prévention pourra être un atout. Ainsi, même dans le cas où le sujet resterait tabou avec la patiente, l'affichage de messages de prévention lui permettra tout de même de prendre conscience des potentiels effets qu'une consommation d'alcool peut avoir sur son enfant. La distribution de brochures d'information et de prévention du SAF et d'autres comportements à risque lors de la vente de tests de grossesse pourra aussi être proposé.¹³⁸



Figure 24: exemple d'affiche de prévention du SAF retrouvé en pharmacie ¹³⁹

Souvent, les affiches de prévention porteront la mention « parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien », permettant ainsi de renforcer le lien avec les patients.

Depuis 2013, une nouvelle campagne de prévention a fait son apparition en Angleterre : le Dry January, lancé par Alcohol Change UK, consiste à ne pas consommer d'alcool durant tout le mois de janvier après les excès liés aux fêtes de fin d'année. Ce challenge a été lancé afin de mettre en avant les effets bénéfiques d'une abstinence sur le long terme. Le Dry January a officiellement été lancé en 2020 en France : Santé Publique France a alors mené une étude afin d'observer les freins et les leviers de cette campagne. Cette étude a tout d'abord cherché à déterminer quels étaient les éléments motivationnels des participants : questionnement sur sa propre consommation, soutien d'un proche dont la consommation est jugée comme excessive, défi personnel, ... L'objectif optimal serait une abstinence totale mais une diminution de la consommation avec quelques écarts reste une amélioration non négligeable qui permet aussi d'impliquer certains participants. Au contraire, la crainte de ne pas arriver à atteindre ses objectifs et la pression sociale peuvent être des limites pour certaines personnes.¹⁴⁰ De plus, une étude menée par le Royal Free Hospital publiée en 2018 a montré qu'un mois d'abstinence avait de nombreux effets sanitaires bénéfiques : diminution de la pression artérielle, du risque de diabète, du taux de cholestérol, ...¹⁴¹ Les effets observés sur le long terme montrent que le Dry January permet à ses participants d'avoir une consommation d'alcool plus saine et modérée tout au long de l'année.¹⁴² Une application a aussi été lancée afin de rajouter une source de motivation aux participants en leur permettant de déterminer l'argent économisé ainsi que les bénéfices sanitaires liée à leur abstinence.¹⁴³ Ainsi, de nombreuses affiches et prospectus sont

retrouvés dans les officines durant cette période, permettant ainsi la promotion de l'abstinence alcoolique et ouvrant un nouveau dialogue avec les patients sur leur consommation d'alcool.

Il sera important de rappeler à la patiente les notions suivantes :

- L'alcool peut être toxique pour le fœtus quel que soit le type d'alcool et la quantité ingérée, il n'y a pas de dose seuil minimale,
- L'alcool passe du sang maternel au sang fœtal. Contrairement à nous, le fœtus ne pourra pas évacuer cet apport d'alcool ce qui pourra perturber son développement,
- En cas de difficultés d'arrêt, une orientation vers des spécialistes de l'addiction pourra être envisagée afin d'optimiser l'encadrement de la patiente et l'aider à posséder les outils nécessaires à son sevrage,
- Avoir un système de soutien est primordial ; dans le cas où le contexte familial est compliqué un soutien professionnel psychologique pourra être proposé,
- Un sevrage même tardif durant la grossesse restera toujours bénéfique à l'enfant,
- La consommation d'alcool durant l'allaitement est déconseillée.

Le pharmacien joue donc un rôle essentiel dans le processus de prévention chez la femme enceinte. Il sera important de maintenir cette relation de confiance afin d'aider au mieux la patiente et son enfant à naître.

Conclusion

L'alcool garde une place prépondérante dans la société française. Cependant depuis le début des années 1990, une prise de conscience collective s'est peu à peu mise en place concernant les effets néfastes de l'alcool sur la santé.


De plus, le nombre croissant d'études montrant les conséquences d'une consommation d'alcool durant la grossesse ont permis de promouvoir l'abstinence chez les femmes enceintes. La mise en lumière du risque de syndrome d'alcoolisation fœtale partiel ou non a permis d'observer une diminution de consommation chez cette population. En effet, les enfants nés après une exposition prénatale à l'alcool peuvent se retrouver avec différents troubles : retard mental, psychomoteur, faciès caractéristique, troubles sociaux, ... Les conséquences peuvent aller d'une forme silencieuse durant les premières années de vie avant d'observer un trouble à une forme sévère de syndrome d'alcoolisation fœtale. Ces effets sont irréversibles et nécessitent un suivi médico-social lourd et au long terme impliquant différents médecins spécialistes mais aussi des psychologues, des aidants sociaux et scolaires, ... Cela aura pour conséquence un handicap physique, mental et social de l'enfant et un quotidien parfois difficile pour ses aidants.

Des actions préventives ont ainsi été mises en place au fil des années afin de limiter les impacts sanitaires et économiques d'une consommation d'alcool durant la grossesse. La première mesure consiste à dépister une consommation considérée comme chronique ou excessive chez la femme en âge de procréer : l'objectif sera de prendre en charge cette dépendance avant la conception de l'enfant. Ensuite, un dépistage durant la grossesse et la mise en avant du principe du « zéro alcool pendant la grossesse » ont permis d'optimiser une prise en charge précoce de la femme enceinte et de promouvoir l'abstinence totale durant cette période. Enfin, de nombreuses campagnes de sensibilisation à l'alcool (avec par exemple le Dry January) et la mise en place de mesures telles que l'apparition du pictogramme sur les bouteilles de boissons alcoolisées mettent de plus en plus en lumière les problèmes qu'une consommation d'alcool peuvent impliquer.

Le pharmacien a un rôle primordial grâce à sa proximité avec les patients mais aussi ses connaissances médicales. Il permet d'avoir une première approche en instaurant une relation basée sur la confiance et le non-jugement avec la patiente : cela permet d'optimiser l'observance et le suivi de la mère mais aussi de l'enfant. La mise en place d'affiches dans l'officine permettra aussi d'impacter et d'informer les patientes n'osant pas forcément dialoguer sur ce sujet encore tabou.

Annexes

Annexe 1 : questionnaire AUDIT¹⁴⁴



QUESTIONNAIRE

QUESTIONNAIRE AUDIT

(ALCOHOL USE DISORDERS TEST)
REPERAGE DES CONSOMMATIONS PROBLEMATIQUES

Les dix questions qui suivent doivent être de préférence posées sans reformulation, et cotées selon les réponses spontanées des patients. En cas d'hésitation, proposer les modalités de réponses, en demandant de choisir « la réponse la plus proche de la réalité ».

Questions	Points					Score
	0	1	2	3	4	
1. À quelle fréquence consommez-vous de l'alcool ?	Jamais	Une fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine	
2. Combien de verre d'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus	
3. À quelle fréquence buvez-vous six verres ou plus en une même occasion ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
5. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence le fait d'avoir bu de l'alcool vous a-t-il empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
6. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence, après une période de forte consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
9. Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année	
10. Un parent, un ami, un médecin ou autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	Non		Oui, mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année	
TOTAL					<input type="text"/>	

INTERPRÉTATIONS DU RÉSULTAT

- Un score supérieur ou égal à 7 chez l'homme et à 6 chez la femme est évocateur d'un mésusage actuel d'alcool
- Un score supérieur à 12 chez l'homme et chez la femme serait en faveur d'une dépendance à l'alcool

Société Française d'Alcologie, 2015.

Le questionnaire AUDIT-C

1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?

- (0) Jamais
- (1) 1 fois par moi ou moins
- (2) 2 à 4 fois par mois
- (3) 2 à 3 fois par semaine
- (4) Au moins 4 fois par semaine

2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?

- (0) 1 ou 2
- (1) 3 ou 4
- (2) 5 ou 6
- (3) 7 à 9
- (4) 10 ou plus

3. Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ?

- (0) Jamais
- (1) Moins d'une fois par mois
- (2) Une fois par mois
- (3) Une fois par semaine
- (4) Tous les jours ou presque

Un score ≥ 3 chez la femme et ≥ 4 chez l'homme doit faire évoquer un mésusage.

Un score ≥ 10 dans les deux sexes doit faire évoquer une dépendance.



QUESTIONNAIRE

QUESTIONNAIRE FACE

(FAST ALCOHOL CONSUMPTION EVALUATION)

REPÉRAGE DES CONSOMMATIONS PROBLÉMATIQUES

Les cinq questions qui suivent doivent être de préférence posées sans reformulation, et cotées selon les réponses spontanées des patients. En cas d'hésitation, proposer les modalités de réponses, en demandant de choisir « la réponse la plus proche de la réalité ».

Les deux premières questions portent sur les douze derniers mois.

Questions	Points					Score
	0	1	2	3	4	
1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?	Jamais	Une fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine	
2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus	
3. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?	Non				Oui	
4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?	Non				Oui	
5. Vous arrive-t-il de boire et de ne plus vous souvenir ensuite de ce que vous avez pu dire ou faire ?	Non				Oui	

TOTAL

INTERPRÉTATIONS DU RÉSULTAT

- Pour un score égal ou supérieur à 5 chez l'homme et 4 chez les femmes, un mésusage est à suspecter.
- Pour les deux sexes, un score supérieur ou égal à 9 est en faveur d'une dépendance.

Société Française d'Alcoologie, 2015.

Point d'attention : Ce test a pour but de repérer les personnes présentant des troubles de l'usage d'alcool et n'est pas basé sur les repères de consommation qui visent eux à présenter un seuil de consommation d'alcool à moindre risque pour la santé. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site alcohol-info-service.fr

T-ACE

Alcohol screening questionnaire



T-ACE	QUESTIONS	SCORE
Tolerance	How many drinks did it take to make you feel high (to feel the effects of alcohol) before pregnancy? 3 or more = 2 points	
Annoyed	Have people ever annoyed you by criticising your drinking? yes = 1 point	
Cut down	Do you sometimes feel the need to cut down on your drinking? yes = 1 point	
Eye-opener	Do you sometimes take a drink in the morning when you first get up? yes = 1 point	
Total score		

Scoring

The minimum score is '0' and the maximum score is '5'. A total score of 2 points or more will correctly identify most pregnant women whose drinking is hazardous, harmful or dependent. Further assessment of alcohol use and alcohol related problems would be required.

Source: Sokol RJ, Martier SS, Ager JW. (1989) The T-ACE questions: Practical prenatal detection of risk drinking. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 160, 4, 863-870.

Name of pregnant woman: _____

Date of birth: _____

Test completed by: _____

Date of test: _____

Bibliographie

1. L'addiction à l'alcool. Ministère de la Santé et de la Prévention. Published September 9, 2023. Accessed September 9, 2023. <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/l-addiction-a-l-alcool>
2. Age de procréer. Accessed February 13, 2022. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2017-co-18_age_de_procre_er_version_finale_14_juin_2017.pdf
3. Glaire Cervicale - Dr KARA-ZAITRI M.A. Published February 24, 2021. Accessed February 13, 2022. <https://www.dr-karazaitri-ma.net/physiologie/glaire-cervicale/>
4. Fécondation - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. Accessed February 13, 2022. <https://www.chu-toulouse.fr/fecondation>
5. Développement embryonnaire. Accessed May 30, 2022. [https://fmedecine.univ-setif.dz/ProgrammeCours/RESUME%20%20%20%20Le%20d%C3%A9veloppement%20embryonnaire%20\(3\).pdf](https://fmedecine.univ-setif.dz/ProgrammeCours/RESUME%20%20%20%20Le%20d%C3%A9veloppement%20embryonnaire%20(3).pdf)
6. Histologie et embryologie médicale. Accessed February 21, 2022. <http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/poly-histologie-et-embryologie-medicales2.pdf#page=4&zoom=100,162,445>
7. Début de l'organogenèse de l'embryon. inviTRA. Accessed May 30, 2022. <https://www.invitra.fr/wp-content/uploads/2019/03/gastrulation.png>
8. Gastrulation et développement des organes du bébé. inviTRA. Accessed May 30, 2022. <https://www.invitra.fr/wp-content/uploads/2017/09/gastrulation-et-developpement-des-organes-du-bebe.png>
9. Embryogénèse : vue d'ensemble. Accessed February 13, 2022. <http://www.embryology.ch/francais/bvueEmbr/vueembryo.html>
10. Modifications physiologiques de la grossesse.pdf. Accessed May 30, 2022. <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/modificationsphysiologiques/site/html/cours.pdf>
11. Le placenta anatomie et physiologie.pdf. Accessed May 30, 2022. <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/placenta/site/html/cours.pdf>
12. Echanges placentaires. Accessed May 13, 2022. https://www.annabac.com/modules-assets/images/15839_BPHT_ST2S_Media/15839_P2_C16_IM2.png
13. Académie nationale de médecine. Le passage transplacentaire des médicaments. Accessed April 3, 2022. <https://www.academie-medecine.fr/le-passage-transplacentaire-des-medicaments/>
14. SPF. De nouveaux repères de consommation d'alcool pour limiter les risques sur sa santé. Accessed August 16, 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/de-nouveaux-reperes-de-consommation-d-alcool-pour-limiter-les-risques-sur-sa-sante>

15. Alcool - Synthèse des connaissances - OFDT. Accessed August 16, 2023. <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/>
16. Douchet MA. La consommation d'alcool et ses conséquences en France en 2021.
17. Consommation d'alcool en France : où en sont les Français ? Accessed February 13, 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/consommation-d-alcool-en-france-ou-en-sont-les-francais>
18. Données épidémiologiques. Alcool Info Service. Accessed June 19, 2023. <https://www.alcool-info-service.fr/Alcool/Home-Professionnels/Alcool-et-grossesse/Que-sait-on-sur-l-alcoolisation-foetale/Donnees-epidemiologiques>
19. Les femmes et l'alcool. Accessed May 15, 2022. <https://aide-alcool.be/alcool-femmes>
20. 1ère journée de sensibilisation et de prévention de l'alcool au féminin. Fédération Addiction. Accessed June 1, 2022. <https://www.federationaddiction.fr/agenda/journee-sensibilisation-prevention-alcool-feminin/>
21. ENP2016_rapport_complet.pdf. Accessed August 16, 2023. https://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf
22. CRAT. Alcool : grossesse et allaitement. Accessed May 30, 2022. https://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=21
23. Comment y voir clair face à toutes les recommandations relatives à la consommation d'alcool ? Revue Medicale Suisse. Accessed June 12, 2022. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-355/comment-y-voir-clair-face-a-toutes-les-recommandations-relatives-a-la-consommation-d-alcool>
24. Alcool & Santé · Inserm, La science pour la santé. Inserm. Accessed June 12, 2022. <https://www.inserm.fr/dossier/alcool-sante/>
25. Alcool : repères de consommation. Accessed June 12, 2022. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/alcool-sante/definition-reperes-consommation>
26. Evaluer sa consommation d'alcool : Consommation d'alcool à risque - alcoolinfoservice. Alcool Info Service. Accessed June 12, 2022. <https://www.alcool-info-service.fr/alcool/consequences-alcool/consommation-a-risque>
27. Dépistage : objectif et conditions. Haute Autorité de Santé. Accessed June 8, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2632453/fr/depistage-objectif-et-conditions
28. NIH N. The basics : how much alcohol is too much ? <https://www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol/basics-defining-how-much-alcohol-too-much#pub-toc1>
29. Le questionnaire AUDIT. VIDAL. Accessed August 16, 2023. <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/alcool-dependance/questionnaire-audit.html>

30. AUDIT-C.pdf. Accessed June 19, 2023. <https://docs.lequotidiendumedecin.fr/operations/Mooc%20Alcool%202016/AUDIT-C.pdf>
31. Questionnaire FACE - Tabac Info Service. Accessed June 19, 2023. <https://pro.tabac-info-service.fr/var/tis/storage/original/application/b91388a574b9f76b57c4bd1b4cf160e3.pdf>
32. Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement. Accessed June 1, 2022. https://monhepatogastro.net/wp-content/uploads/2022/04/RBP_2015_SFA_mesusage.pdf
33. T-ACE-Respadd.pdf. Accessed August 16, 2023. <http://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/09/T-ACE-Respadd.pdf>
34. Quels sont les outils pour évaluer la consommation ? Alcool Info Service. Accessed June 8, 2022. <https://www.alcool-info-service.fr/Alcool/Home-Professionnels/Alcool-et-grossesse/Le-reperage-et-le-depistage-de-la-consommation-maternelle/Quels-sont-les-outils-pour-evaluer-la-consommation>
35. Alcool : Un cheveu pour mieux évaluer les consommations de tabac et d'alcool pendant la grossesse. Accessed June 17, 2022. <https://www.addictaide.fr/un-cheveu-pour-mieux-evaluer-les-consommations-de-tabac-et-dalcool-pendant-la-grossesse/>
36. Lamy S, Sigward JM, Thibaut F. Evaluation of alcohol, tobacco and cannabis during pregnancy (questionnaires and biological markers). *PSN*. 2014;12(2):37-50.
37. F S, S L, E H, et al. Marqueurs biologiques de l'alcoolisme. Consensus émis par le groupe de travail "Marqueurs biologiques" de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *Alcoologie Addictologie*. 2014;36(3):207-224.
38. Nouveaux marqueurs biologiques de la consommation d'alcool. *Revue Medicale Suisse*. Accessed June 8, 2022. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2019/revue-medicale-suisse-654/nouveaux-marqueurs-biologiquesde-la-consommation-d-alcool>
39. EtG and FAEE, the Two Key Alcohol Markers | DNA Legal. Accessed June 12, 2022. <https://www.dnalegal.com/blog/etg-and-faee>
40. Sautreuil C, Laquerrière A, Lecuyer M, et al. Alcoolisation fœtale - Le placenta au secours du diagnostic précoce des troubles du développement cérébral de l'enfant. *médecine/sciences*. 2019;35(11):859-865. doi:10.1051/medsci/2019167
41. Goullé JP, Guerbet M. Éthanol : pharmacocinétique, métabolisme et méthodes analytiques. *Ann Pharm Fr*. 2015;73. doi:10.1016/j.pharma.2015.03.003
42. Pharmacocinétique de l'éthanol (Inserm). Accessed June 12, 2022. <https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/168/?sequence=6>
43. INSERM. *Alcool : effets sur la santé*. INSERM; 2001. https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570661/file/INSERM_alcool_effets_sur_sante_2001.pdf
44. Consommation d'alcool - Métabolisme de l'alcool. Accessed June 14, 2022. http://untori2.crihan.fr/unspf/Concours/2013_Tours_Bras_Moreau_Alcool/co/Metabolisme.html

45. Le métabolisme de l'alcool. Accessed June 14, 2022. <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/251978/1/NS%20PAQUOT%20metab%20alcool%20%283%29.pdf>
46. Brooks PJ, Enoch MA, Goldman D, Li TK, Yokoyama A. The Alcohol Flushing Response: An Unrecognized Risk Factor for Esophageal Cancer from Alcohol Consumption. *PLoS Med.* 2009;6(3):e1000050. doi:10.1371/journal.pmed.1000050
47. Burd L, Blair J, Dropps K. Prenatal alcohol exposure, blood alcohol concentrations and alcohol elimination rates for the mother, fetus and newborn. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2012;32(9):652-659. doi:10.1038/jp.2012.57
48. Heller M, Burd L. Review of ethanol dispersion, distribution, and elimination from the fetal compartment. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(4):277-283. doi:10.1002/bdra.23232
49. Le neurone. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). Accessed October 8, 2022. <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/le-neurone/>
50. Nagwa. Fiche explicative de la leçon : Influx nerveux | Nagwa. Accessed October 13, 2022. <https://www.nagwa.com/fr/explainers/494102341945/>
51. Davies M. The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *J Psychiatry Neurosci.* 2003;28(4):263-274.
52. Belleville J, Cristini P. Alcool et neuromédiateurs cérébraux. Published online 2000:12.
53. modulations de la réponse GABA-A: l'alcool. Accessed August 4, 2022. <http://neurobranches.chez-alice.fr/neurophy/aainhib4.html>
54. Neurotransmetteurs et substances psychoactives 3 : Glutamate. MAAD DIGITAL. Published October 2, 2020. Accessed August 6, 2022. <https://www.maad-digital.fr/dossiers/neurotransmetteurs-et-substances-psychoactives-3-glutamate>
55. Gonzales RA, Jaworski JN. Alcohol and Glutamate. *Alcohol Health Res World.* 1997;21(2):120-127.
56. Conséquences et complications neurologiques de la consommation d'alcool. Revue Médicale Suisse. Accessed October 7, 2022. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-625/consequences-et-complications-neurologiques-de-la-consommation-d-alcool>
57. Di Chiara G. Alcohol and Dopamine. *Alcohol Health Res World.* 1997;21(2):108-114.
58. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! Accessed August 4, 2022. https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_m/i_03_m_par/i_03_m_par_alcool.html#drogues
59. Gianoulakis C. Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *J Psychiatry Neurosci.* 2001;26(4):304-318.

60. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr.* 2010;68(1):3-11. doi:10.1016/j.pharma.2009.12.001
61. Reilly MT, Noronha A, Goldman D, Koob GF. Genetic studies of alcohol dependence in the context of the addiction cycle. *Neuropharmacology.* 2017;122:3-21. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.01.017
62. Rocco A, Compare D, Angrisani D, Sanduzzi Zamparelli M, Nardone G. Alcoholic disease: Liver and beyond. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20(40):14652-14659. doi:10.3748/wjg.v20.i40.14652
63. Alcohol-related liver disease. Accessed December 19, 2022. <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/stomach-liver-and-gastrointestinal-tract/alcohol-related-liver-disease>
64. Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res Curr Rev.* 2017;38(2):147-161.
65. Jr TMD. Alcohol-induced steatosis in liver cells. *World J Gastroenterol WJG.* 2007;13(37):4974-4978. doi:10.3748/wjg.v13.i37.4974
66. SREBF1 Gene - GeneCards | SRBP1 Protein | SRBP1 Antibody. Accessed December 23, 2022. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SREBF1>
67. Le tissu adipeux: un véritable organe endocrine. *Revue Medicale Suisse.* Accessed December 23, 2022. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2003/revue-medicale-suisse-2424/le-tissu-adipeux-un-veritable-organe-endocrine>
68. Hépatite alcoolique aiguë. FMC-HGE. Accessed December 29, 2022. https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/hepatite-alcoolique-aigue/
69. 33877348.jpg (1080×822). Accessed December 24, 2022. https://img-3.journaldesfemmes.fr/hWjwakiedZ_3QjHENlhxrGxgcF8=/1080x/smart/d36af1c771024cd2adeca343631e50d4/ccmcms-jdf/33877348.jpg
70. Patel R, Mueller M. Alcoholic Liver Disease. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2022. Accessed December 19, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546632/>
71. Fibrose et Cirrhose Hépatique. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. Published August 14, 2014. Accessed January 19, 2023. <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/cirrhose.html>
72. Symptômes, diagnostic et évolution de la cirrhose du foie. Accessed January 22, 2023. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cirrhose-foie/symptomes-diagnostic-evolution>
73. Cirrhose · Inserm, La science pour la santé. Inserm. Accessed January 19, 2023. <https://www.inserm.fr/dossier/cirrhose/>
74. Alcool et cerveau. Accessed January 23, 2023. <https://aide-alcool.be/alcool-cerveau>
75. Guilbert G. Alcoolodépendance : d'un dérèglement de l'alimentation vers la malnutrition ? Eat's OK. Published January 18, 2022. Accessed January 23, 2023.

<https://eatsok.fr/alcoolodependance-dun-dereglement-de-lalimentation-vers-la-malnutrition/>

76. Alcool, troubles de la mémoire et syndrome de Korsakoff. Accessed January 23, 2023. <https://aide-alcool.be/alcool-troubles-de-la-memoire>
77. Lakshman R, Garige M, Gong M, Leckey L, Varatharajalu R, Zakhari S. Is alcohol beneficial or harmful for cardioprotection? *Genes Nutr.* 2010;5(2):111-120. doi:10.1007/s12263-009-0161-2
78. Alcohol and the Cardiovascular System - PMC. Accessed February 16, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6826791/>
79. Chen S hua, Wang J wei, Li Y ming. Is alcohol consumption associated with gastroesophageal reflux disease? *J Zhejiang Univ Sci B.* 2010;11(6):423-428. doi:10.1631/jzus.B1000013
80. Bode C, Bode JC. Alcohol's Role in Gastrointestinal Tract Disorders. *Alcohol Health Res World.* 1997;21(1):76-83.
81. Klochkov A, Kudaravalli P, Lim Y, Sun Y. Alcoholic Pancreatitis. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2022. Accessed March 4, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537191/>
82. Pancréatite | American Hospital of Paris. Accessed March 4, 2023. <https://www.american-hospital.org/pathologie/pancreatite>
83. England LJ, Bennett C, Denny CH, et al. Alcohol Use and Co-Use of Other Substances Among Pregnant Females Aged 12–44 Years — United States, 2015–2018. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(31):1009-1014. doi:10.15585/mmwr.mm6931a1
84. Tabac, drogues et grossesse. Accessed June 9, 2023. <https://www.ameli.fr/herault/assure/sante/themes/grossesse-tabac-alcool-drogues-medicaments/conduites-risques-tabac-drogues>
85. Le cannabis. Encadrement du cannabis au Québec. Accessed June 9, 2023. <https://encadrementcannabis.gouv.qc.ca/le-cannabis/>
86. Le Crat. Cannabis et grossesse. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=143
87. Grossesse, alcool et drogues. Accessed June 8, 2023. <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2009/09-804-02F.pdf>
88. Tabac, drogues et grossesse. <https://www.ameli.fr/herault/assure/sante/themes/grossesse-tabac-alcool-drogues-medicaments/conduites-risques-tabac-drogues>
89. Physiopathologie : comment s'établit la toxicité de l'alcool sur le fœtus ? Alcool Info Service. Accessed June 22, 2023. <https://www.alcool-info-service.fr/Alcool/Home-Professionnels/Alcool-et-grossesse/Que-sait-on-sur-l-alcoolisation-foetale/Physiopathologie-comment-s-etablit-la-toxicite-de-l-alcool-sur-le-foetus>

90. Popova S, Dozet D, Shield K, Rehm J, Burd L. Alcohol's Impact on the Fetus. *Nutrients*. 2021;13(10):3452. doi:10.3390/nu13103452
91. Germanaud D, Toutain S. Exposition prénatale à l'alcool et troubles causés par l'alcoolisation fœtale. *Contraste*. 2017;46(2):39-102. doi:10.3917/cont.046.0039
92. Berr C, Clavel-Chapelon F, Dally S, et al. *Alcool : effets sur la santé*. report. Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM); 2001. Accessed July 4, 2023. <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570661>
93. Albertsen K, Andersen AMN, Olsen J, Grønbaek M. Alcohol Consumption during Pregnancy and the Risk of Preterm Delivery. *Am J Epidemiol*. 2004;159(2):155-161. doi:10.1093/aje/kwh034
94. <https://www.facebook.com/inserm.fr>. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Inserm. Accessed July 14, 2023. <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
95. Donatini B. Pullulation bactérienne du grêle. Intérêt des nouvelles technologies ambulatoires : test respiratoire couplé à l'élastométrie hépatique, à la recherche des herpès virus dans la salive ou de l'échographie gastro-intestinale. Principes thérapeutiques. *Hegel*. 2015;2(2):92-99. doi:10.3917/heg.052.0092
96. Bodnar TS, Lee C, Wong A, Rubin I, Parfrey LW, Weinberg J. Evidence for long-lasting alterations in the fecal microbiota following prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2022;46(4):542-555. doi:10.1111/acer.14784
97. Articles. Cedars-Sinai. Accessed July 7, 2023. <https://www.cedars-sinai.org/health-library/articles.html>
98. Ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (ETCAF). Accessed July 11, 2023. <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/ensemble-des-troubles-causes-par-lalcoolisation-foetale>
99. Fetal Alcohol Syndrome (FAS): Symptoms, Causes & Treatment. Cleveland Clinic. Accessed July 11, 2023. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15677-fetal-alcohol-syndrome>
100. Communication interauriculaire - Pédiatrie. Édition professionnelle du Manuel MSD. Accessed July 14, 2023. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/anomalies-cardiovasculaires-cong%C3%A9nitales/communication-interauriculaire>
101. MedG) V (admin. Syndrome d'alcoolisation foetale. MedG. Published April 3, 2019. Accessed July 14, 2023. <https://www.medg.fr/syndrome-dalcoolisation-foetale-saf/>
102. AboutKidsHealth. Accessed August 1, 2023. <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=382&language=French>
103. Fetal Alcohol Syndrome (FAS): Symptoms, Causes & Treatment. Cleveland Clinic. Accessed August 6, 2023. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15677-fetal-alcohol-syndrome>

104. Lejeune C. Syndrome d'alcoolisation fœtale. *Devenir*. 2001;13(4):77-94. doi:10.3917/dev.014.0077
105. Traitement et prise en charge de la consommation d'alcool durant la grossesse - Portico. Accessed August 1, 2023. https://www.porticonetwork.ca/fr_CA/web/alcohol-toolkit/treatment/treating-alcohol-use-in-pregnancy
106. Recommandations Alcool : sevrage. VIDAL. Accessed August 6, 2023. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/alcool-sevrage-1502.html>
107. Saitz R. Introduction to Alcohol Withdrawal. *Alcohol Health Res World*. 1998;22(1):5-12.
108. <https://www.facebook.com/WebMD>. Delirium Tremens (DTs): Severe Alcohol Withdrawal. WebMD. Accessed August 6, 2023. <https://www.webmd.com/mental-health/addiction/delirium-tremens>
109. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. Haute Autorité de Santé. Accessed August 7, 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/c_272073/fr/objectifs-indications-et-modalites-du-sevrage-du-patient-alcoolodependant
110. Acamprosate : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. Accessed August 7, 2023. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acamprosate-131.html>
111. Naltrexone : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. Accessed August 7, 2023. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/naltrexone-15266.html>
112. Naltrexone - Le CRAT. Accessed August 21, 2023. http://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id_article=471
113. Alcohol Use Disorder - Diagnosis and Pharmacotherapy. Psych Scene Hub. Published June 30, 2023. Accessed August 7, 2023. <https://psychscenehub.com/psychinsights/alcohol-use-disorder-diagnosis-and-pharmacotherapy-2/>
114. Le traitement médicamenteux de la dépendance alcoolique (en dehors de la période aiguë). FMC-HGE. Published March 27, 2013. Accessed August 7, 2023. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/le-traitement-medicamenteux-de-la-dependance-alcoolique-en-dehors-de-la-periode-aigue/>
115. Disulfirame : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. Accessed August 12, 2023. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/disulfirame-3804.html>
116. SELINCRO (nalméfène). Haute Autorité de Santé. Accessed August 17, 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3259937/fr/selincro-nalmefene
117. Nalméfène : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. Accessed August 17, 2023. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/nalmefene-24008.html>
118. SELINCRO 18 mg (nalméfène) : nouveau principe actif dans la prise en charge de l'alcoolodépendance. VIDAL. Accessed August 17, 2023.

- <https://www.vidal.fr/actualites/14113-selincro-18-mg-nalmefene-nouveau-principe-actif-dans-la-prise-en-charge-de-l-alcoolodependance.html>
119. Baclofène dans l'alcoolodépendance. FMC-HGE. Accessed August 17, 2023. https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/baclofene-dans-lalcoolodependance/
 120. Actualité - Alcoolodépendance : nouvelles recommandations posologiques pour le baclofène. ANSM. Accessed August 17, 2023. <https://ansm.sante.fr/actualites/alcoolodependance-nouvelles-recommandations-posologiques-pour-le-baclofene>
 121. Quelle est la définition de CAMSP ? | Mon Parcours Handicap. Accessed August 21, 2023. <https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/glossaire/camsp>
 122. Fetal Alcohol Syndrome (FAS): Symptoms, Causes & Treatment. Cleveland Clinic. Accessed August 21, 2023. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15677-fetal-alcohol-syndrome>
 123. Murawski NJ, Moore EM, Thomas JD, Riley EP. Advances in Diagnosis and Treatment of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Alcohol Res Curr Rev*. 2015;37(1):97-108.
 124. University of Oklahoma. *A Study of the Efficacy of Atomoxetine in Treating the Inattention, Impulsivity and Hyperactivity in Children With Fetal Alcohol Syndrome or Effects*. clinicaltrials.gov; 2017. Accessed August 20, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00417794>
 125. presentation_generale_rbpp_sante_mineurs_jeunes_majeurs.pdf. Accessed August 21, 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/presentation_generale_rbpp_sante_mineurs_jeunes_majeurs.pdf
 126. Germanaud D, Toutain S. Exposition prénatale à l'alcool et troubles causés par l'alcoolisation fœtale. *Contraste*. 2017;46(2):39-102. doi:10.3917/cont.046.0039
 127. *Loi N° 2004-806 Du 9 Août 2004 Relative à La Politique de Santé Publique (1)*.
 128. questions_reponses-2.pdf. Accessed August 22, 2023. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/questions_reponses-2.pdf
 129. Pictogramme préconisant l'absence de consommation d'alcool par les femmes enceintes. Sénat. Published January 26, 2017. Accessed August 22, 2023. <https://www.senat.fr/questions/base/2017/qSEQ170124782.html>
 130. Alcool Info Service. Accessed August 22, 2023. <https://www.alcool-info-service.fr/>
 131. Accueil. SAF France. Accessed August 22, 2023. <https://safrance.com/>
 132. carnet_de_maternite__bd_2016v02.pdf. Accessed August 22, 2023. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/carnet_de_maternite__bd_2016v02.pdf
 133. Le syndrome d'alcoolisme foetal. *Paediatr Child Health*. 2002;7(3):181-195.

134. PREVENTION OF FETAL ALCOHOL SYNDROME (FAS). *Can Child Adolesc Psychiatry Rev.* 2003;12(3):87-91.
135. Gaugue-Finot J, Wendland J, Varescon I. Enjeux du dépistage de la consommation d'alcool pendant la grossesse. *Devenir.* 2009;21(3):125-142. doi:10.3917/dev.093.0125
136. Guide-pour-familles-SAF-28juillet2016.pdf. Accessed August 27, 2023. <https://vivreaveclesaf.fr/wp-content/uploads/2020/09/Guide-pour-familles-SAF-28juillet2016.pdf>
137. Confiance dans le pharmacien France 2019. Statista. Accessed August 27, 2023. <https://fr.statista.com/statistiques/538877/niveau-de-confiance-dans-le-pharmacien-france/>
138. Cespharm - Zéro alcool pendant la grossesse : une campagne à relayer début septembre. Accessed August 27, 2023. <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/actualites/Archives/Zero-alcool-pendant-la-grossesse-une-campagne-a-relayer-debut-septembre>
139. “Zéro alcool pendant la grossesse” - Campagne 2017. Accessed August 27, 2023. <https://www.chu-bordeaux.fr/>
140. Consommation d'alcool : évaluation de la 1re édition du Défi de janvier - Dry January en France en 2020. Accessed September 4, 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/consommation-d-alcool-evaluation-de-la-1re-edition-du-defi-de-janvier-dry-january-en-france-en-2020>
141. Mehta G, Macdonald S, Cronberg A, et al. Short-term abstinence from alcohol and changes in cardiovascular risk factors, liver function tests and cancer-related growth factors: a prospective observational study. *BMJ Open.* 2018;8(5):e020673. doi:10.1136/bmjopen-2017-020673
142. Why do Dry January? Alcohol Change UK. Accessed September 4, 2023. <https://alcoholchange.org.uk/help-and-support/managing-your-drinking/dry-january/why-do-dry-january-1/why-do-dry-january>
143. L'application Try Dry | Dry January. Accessed September 4, 2023. <https://dryjanuary.fr/lapplication-try-dry/>
144. Alcool Info Service. Questionnaire AUDIT. https://www.alcool-info-service.fr/content/download/280744/4141226/version/2/file/AUDIT_VF_28-02-19.pdf
145. Yumpu.com. T-ACE Alcohol screening questionnaire - DrugScope. yumpu.com. Accessed June 8, 2022. <https://www.yumpu.com/en/document/view/41393044/t-ace-alcohol-screening-questionnaire-drugscope>

L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses.

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le

P/ le Président de l'Université de Montpellier et par délégation

Le Directeur d'U.F.R.

Résumé de la thèse en français

L'alcool possède une place prépondérante dans la culture et la société française. Sa surconsommation peut avoir des conséquences sévères à de nombreux niveaux, que ce soit sur le plan sanitaire ou social. Ses effets sont d'autant plus délétères chez la femme enceinte : l'ingestion d'alcool par la mère aura un impact direct sur son enfant. La barrière fœto-placentaire ne filtrant pas l'éthanol, le fœtus va lui aussi en ingérer et sera fortement affecté à cause de l'immaturation de ses organes. Il pourra dans le cas de consommations chroniques ou excessives être atteint de syndrome d'alcoolisation fœtale, forme la plus sévère retrouvée dans le cadre d'expositions prénatales à l'alcool. La prise en charge de la mère et l'enfant devra être pluridisciplinaire et collégiale. Elle nécessitera un sevrage alcoolique pour la mère et un suivi médico-social adapté tout au long de la vie de l'enfant. Des campagnes de prévention seront nécessaires dès la phase pré-conceptionnelle chez les femmes considérées comme « à risque » et comprendront une étape de dépistage. Le rôle du pharmacien sera alors primordial afin d'accompagner au mieux la patiente tout en créant en lien de confiance avec elle basé sur le bon jugement.

Titre de la thèse en anglais

Alcohol use during pregnancy : fetal alcohol syndrome.

Proposition de mots-clés

Alcool – grossesse – syndrome d'alcoolisation fœtale – addiction – exposition prénatale à l'alcool – prévention – sevrage alcoolique – malformations – retard mental – prise en charge pluridisciplinaire – dépendance alcoolique – pharmacien.