



Année: 2020

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Thèse N°: 56

ENJEUX DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL AU COURS DE LA GROSSESSE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR :

Monsieur Ilyass BOUQUADIDA

Né le 19 septembre 1994 à Fès

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Alcool - Grossesse - Syndrome d'alcoolisation foetale - Prévention - Rôle du pharmacien

Membres du Jury :

Madame Mina AIT EL CADI

Professeur de Toxicologie

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Rachid EL JAUDI

Professeur de Toxicologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantes</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne - Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie - Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne - Doven de la FMPR
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie - Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation - Doven de FMPO
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie - Dir. du Centre National PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale Doven de FMPT
Pr. BENSOUHA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique
Pr. CAOUI Malika Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doven de la FMPA
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAH Brahîm
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Saïd
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Saïd
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naïma
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Moutassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSCHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laïla
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdellaay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSI Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI ELArbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUJI Sidi Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUJI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUJI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Nairna	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

* Enseignants Militaires



Dédicaces



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude.

L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse...



A ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé toujours dans le bon chemin

*Je vous dois ce que je suis devenue, Louanges et remerciements
pour votre clémence et miséricorde.*

A Mes très chers parents

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.

Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin. Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.

Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout.

A mes très chères sœurs et frères.

*Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma profonde
reconnaissance et mon amour.*

*Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour
éternel*

A mes très chers amis

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.



Remerciements



A

Notre maître et Président de thèse,

Madame Mina AITELCADI

*Professeur de toxicologie à la faculté de médecine et de
pharmacie de Rabat*

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de présider ce travail.*

*Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont toujours suscité en
nous grand estime.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude et haute
considération.*

A

Notre maître et Rapporteur de thèse,

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de toxicologie

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Nous avons eu un grand plaisir à travailler sous votre direction. Nous avons eu auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre amabilité, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent une admiration et un grand respect.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A

Notre maître et juge de thèse

Monsieur Rachid ELJAOUDI

Professeur de toxicologie

*L'honneur que vous nous accordez en acceptant de juger ce travail, n'a d'égal
que notre profonde gratitude et reconnaissance.*

*Veillez trouver ici, Monsieur, l'expression de notre haute estime et notre
grand respect.*

A

Notre maître et juge de thèse

Monsieur Jaouad ELHARTI

Professeur de chimie thérapeutique

C'est pour nous un immense privilège de vous voir accepter de juger ce travail.

*Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail le témoignage de notre
sincère respect et de notre profonde reconnaissance.*



Liste des abréviations



ADH	: alcool déshydrogénase
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ALDH	: Acétaldéhyde déshydrogénase
API	: alcoolisation ponctuelle importante
ATP	: Adénosine triphosphate
AUDIT	: Alcohol use disorder identification test
BP	: Barrière placentaire
CAMPC	: Centre d'action médico sociale précoce
CDA	: Consommation déclarée d'alcool
CDT	: Carboxy déficient transferrin
DNLA	: désordres neurologiques liés à l'alcool
EG	: éthyl glucuronide
ES	: éthyl sulfate
ETCAF	: ensemble des troubles causés par l'alcoolisation foetale
FAEEs	: ester éthylique d'acide gras
FASD	: fetal alcohol spectrum disorder
GH	: growth hormone
HAS	: haute autorité de santé

HCG	: hormone chorionique gonadotrope
HPST	: hopital patient santé territoire
INPES	: institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Invs	: institut de veille sanitaire
MCLA	: malformations congénitales liées à l'alcool
MEOS	: microsomal ethanol oxidizing system
Mildt	: mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie
NAD	: nicotinamide adénine dinucléotide
PM	: poids moléculaire
PMI	: protection maternelle et infantile
RCIU	: retard de croissance intra utérin
SAF	: syndrome d'alcoolisation foetale
SNC	: systeme nerveux centrale
TSH	: thyroide stimulating hormone
TTC	: thérapie cognitivo comportementale
VGM	: volume globulaire moyen
γ-GT	: gamma glutamyl-transpeptidase



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : schéma d'un zygote issu de l'union d'un spermatozoïde et d'un ovule au moment de la fécondation	5
Figure 2 : zygote au stade de deux pronucléi	6
Figure 3 : Embryon bicellulaire	6
Figure 4 : Embryon à quatre blastomères.....	6
Figure 5 : Embryon à huit blastomères	7
Figure 6 : Stade morula	7
Figure 7 : schéma et photographie d'un blastocyste au cinquième jour	8
Figure 8 : les différentes phases de développement du zygote, de la fécondation à l'implantation.....	9
Figure 9 : Les périodes critiques du développement humain.....	10
Figure 10 : foetus âge de 8 semaines, d'après le Pr. Kohei S.	11
Figure 11 : pourcentage des malformations durant la grossesse	11
Figure 12 : développement de foetus durant la période fœtale	12
Figure 13 : Les atteintes possibles durant les périodes embryonnaires.....	13
Figure 14 : Fréquence de consommation d'alcool lors de la dernière grossesse, après avoir appris être enceinte, en pourcentage des femmes interrogées D'après Baromètre Santé 2017	16
Figure 15 : Equivalence des différents types d'alcool	20
Figure 16 : Présentation de la molécule d'éthanol	21
Figure 17 : Pharmacocinétique d'absorption de l'éthanol à jeûn ou après un repas (d'après Lands, 1998).....	26

Figure 18 : voies du métabolisme oxydatif de l'éthanol	29
Figure 19 : métabolisme hépatique de l'éthanol	30
Figure 20 : échanges foeto-maternels au niveau du placenta.....	34
Figure 21 : perméabilité de la barrière placentaire.....	39
Figure 22 : périodes de développement des différents organes et sensibilité correspondante aux effets d'une exposition à l'alcool	54
Figure 23 : signes de la dysmorphie faciale caractéristique d'un enfant atteint d'un SAF.....	60
Figure 24 : Schéma récapitulatif de prise en charge des femmes en situation de vulnérabilité	83
Figure 25 : pictogramme figurant sur les bouteilles d'alcool.....	87
Figure 26 : "Vous buvez un peu, il boit beaucoup" Affiches de 2017 D'après Santé Publique France	88
Figure 27 : "Par précaution, zéro alcool pendant la grossesse"- Affiche de 2018 D'après Santé Publique France.....	88
Figure 28 : carnet de maternité destiné aux futures mères.....	93
Figure 29 : Les missions du pharmacien à l'officine	96

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : étude comparative, entre des femmes enceintes et des femmes non-enceintes, selon le type de consommation d'alcool.....	16
Tableau II : Tableau comparatif entre alcool éthylique et l'alcool méthylique	19
Tableau III : anomalies neurologiques rencontrées chez les personnes atteintes de Désordres Neurologiques Liés à l'Alcool	56
Tableau IV : différents obstacles à l'identification des femmes enceintes ayant un trouble lié à l'alcool.....	66
Tableau V : Outil T-ACE dans le dépistage des buveuses à risque pour le foetus pendant la grossesse.....	68
Tableau VI : Autres auto-questionnaires.....	69
Tableau VII : Liste de biomarqueurs indicateurs d'une exposition à l'alcool et relevant soit du métabolisme de l'alcool (marqueurs directs) soit des conséquences de la toxicité de l'alcool sur l'organisme (marqueurs indirects).....	73
Tableau VIII : Médicaments utilisés pour maintenir l'abstinence	78



Sommaire



Introduction	1
Partie I : Généralités	4
I. Physiologie de la grossesse	5
1. Période péri implantatoire:.....	5
2. Période d'organogenèse.....	9
3. Période fœtale	12
4. Période néonatale	13
II. Epidémiologie de la consommation d'alcool chez la femme enceinte	14
1. Prévalence de femmes consommant de l'alcool pendant la grossesse	14
2. Prévalence des troubles causés par l'alcoolisation fœtale :	17
III. Présentation de la molécule d'éthanol	19
1. Généralités sur l'alcool	19
1.1. Définitions	19
1.1.1. Alcool	19
1.1.2. Boissons alcoolisées	20
1.2. Propriétés de la molécule d'éthanol	21
1.2.1. Propriétés physico-chimiques.....	21
1.2.2. Production.....	22
1.3. Utilisation	23
1.3.1. Boissons alcoolisées	23
1.3.2. Antiseptiques	24

Partie II : Devenir de l'alcool dans l'organisme.....	25
I. Toxicocinétique de l'éthanol.....	26
1. Absorption.....	26
2. Distribution	27
3. Métabolisme.....	28
3.1. Voie de l'alcool déshydrogénase (ADH).....	30
3.2. Voie du MEOS (Microsomal Ethanol Oxidizing System).....	31
3.3. Voie de la catalase.....	31
4. Elimination :.....	32
II. Passage de la barrière placentaire	33
1. Rôle du placenta.....	33
1.1. Fonction respiratoire	35
1.2. Fonction nutritive et excrétrice	35
1.3. Fonction endocrine.....	36
1.4. Fonction protectrice.....	36
1.5. Régulation homéostatiques	37
2. Barrière placentaire	37
3. Passage de l'alcool et ses conséquences	39
III. Physiopathologie de l'alcool pendant la grossesse.....	40
1. Mécanismes possibles.....	41
2. Rôle de facteurs génétiques	42
3. Autres facteurs	42
4. Effets de l'alcool	42

4.1. Effet immédiat.....	43
4.1.1. Clinique	43
4.1.2. Biologiques.....	44
4.2. Effets à long terme sur l'organisme	45
4.2.1. Atteintes hépatiques.....	45
4.2.2. Atteintes cérébrales.....	45
4.2.3. Atteintes pancréatiques.....	46
4.2.4. Atteintes du tube digestif.....	46
4.2.5. Atteintes cardiovasculaires	46
4.2.6. Dépendance	46
Partie III: Ensemble des effets causés par l'alcool au cours de la grossesse.....	47
I. Impact sur la mère	48
1. Avortement spontané	48
2. Prématurité.....	48
3. Hématome retro placentaire (HRP)	50
4. Déficit en micronutriments :	50
5. Autres complications	52
II. Impact sur l'embryon et le fœtus	53
1. Au 1er trimestre	53
2. Au 2ème trimestre.....	55
3. Au 3ème trimestre.....	57
III. Impact sur le nouveau-né.....	59
1. Syndrome d'Alcoolisation Fœtale	59

2. Effets à long terme de l'exposition prénatale à l'alcool	62
Partie IV : Le dépistage et la prise en charge	63
I. Dépistage.....	64
1. Interrogatoire.....	64
2. Auto-questionnaire.....	67
3. Dosage biologique	70
3.1. Gamma glutamyl transpeptidases (γ GT).....	70
3.2. Volume Globulaire Moyen (VGM).....	70
3.3. Carboxy Deficient Transferrin (CDT).....	71
3.4. Alcoolémie	71
3.5. Transaminases (ASAT et ALAT).....	71
3.6. Test du méconium	72
4. Bilan échographique	74
II. Prise en charge	75
1. Prise en charge de la femme enceinte	75
1.1. Thérapie médicamenteuse	76
1.1.1. Carence en vitamines et oligo-éléments	76
1.1.2. Sevrage alcoolique.....	77
1.1.3. Maintien de l'abstinence.....	77
1.2. Thérapie psychologique	78
1.2.1. Psychothérapie de soutien	79
1.2.2. Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)	79
1.2.3. Thérapie de groupe	80

1.3. Autres thérapeutiques : Les Médecines douces.....	80
2. Prise en charge du nouveau-né	81
3. Prise en charge dans l'enfance	82
4. Prise en charge de l'adolescent	82
5. Prise en charge de l'adulte	82
Partie V : Prévention de la consommation d'alcool pendant la grossesse	84
I. Prévention primaire	86
II. Prévention secondaire	90
III. Prévention tertiaire	93
IV. Rôle du pharmacien d'officine	95
1. Prévention : une obligation déontologique	95
2. Lieu de proximité avec les patients.....	96
3. Relation de confiance.....	97
4. Relation Pharmacien-Femme enceinte	97
4.1. Collecte d'information	97
4.2. Conseils et recommandations.....	98
V. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des femmes enceintes consommatrices d'alcool	98
VI. La Covid-19 et la Femme enceinte.....	99
Conclusion.....	101
Résumés.....	104
Annexes	108
Références Bibliographiques.....	117



Introduction



La grossesse ne doit pas être abordée comme une pathologie, mais comme un état physiologique particulier qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Elle comporte cependant des risques, qu'un professionnel de santé, tel le pharmacien d'officine doit connaître. On parle de grossesse à risque lorsqu'elle présente des risques de complications importantes pour la mère et/ou le nourrisson. Certaines habitudes peuvent parfois nuire à la grossesse comme la consommation d'alcool, qui représente un enjeu de santé publique, dont les répercussions peuvent être de lourdes conséquences. Il est donc important que toutes les grossesses soient suivies par des agents de santé qualifiés.

L'alcool, contenu dans les boissons alcoolisées, est une molécule obtenue par la fermentation des sucres présents dans les céréales ou par distillation. C'est d'ailleurs la molécule psycho-active la plus consommée et qui est la plus dangereuse pour le fœtus et reconnue comme étant la plus tératogène[1]. En 2013, il a été révélé que l'alcool était à l'origine de 49 000 décès par an en France, soit environ 9% des décès [2].

L'exposition prénatale à l'alcool représente un facteur de risque embryo-fœtal à tous les stades de grossesse. Ce risque est commun à toutes les catégories de boissons alcoolisées (vin, bière, cidre, spiritueux, etc...) et pour tous les types de consommation, ponctuelle ou régulière[3, 4]. En France la consommation d'alcool durant la grossesse représente la première cause d'handicap chez l'enfant, d'origine non-génétique et totalement évitable[5].

Malgré certaines recommandations « Zéro Alcool pendant la grossesse » émanant des instances publiques et des professionnels de santé, nombreuses sont les femmes qui continuent à boire de l'alcool pendant la grossesse, par méconnaissance des risques ou parce qu'elles connaissent de grandes difficultés à arrêter. Une étude publiée dans le bulletin hebdomadaire de l'Institut de veille Sanitaire (InVS) révèle qu'en 2013, 23% des femmes enceintes ont consommées de l'alcool durant la grossesse[2]. Cette consommation peut entraîner au premier trimestre de la grossesse des troubles de l'organogénèse et aux deuxième et troisième trimestres, des perturbation de la prolifération et de la migration neuronale, et des interconnexions[6-8].

Les enfants exposés à l'alcool in utéro peuvent ainsi présenter tout un continuum de tableaux, allant du syndrome d'alcoolisation fœtale complet (SAF) à l'absence de retentissement en passant par des atteintes à divers degrés. L'ensemble de ces troubles est regroupés en anglais sous l'acronyme FASD (Fetal alcohol spectrum disorders), traduit en français par ETCAF (Ensembles des Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale)[9].

Une revue de la littérature réalisée en 2016 retrouve des prévalences du SAF et des TCAF très variables en fonction des pays et des échelles diagnostiques utilisées[10]. En France, l'incidence du SAF est estimée à 1,3 pour 1000 naissances et celle des TCAF est estimée à 9 pour 1000 naissances[11], c'est à dire environ 7000 naissances/an. La prévalence du SAF dans le monde occidental est estimée entre 0,5 et 3% des naissances vivantes, tandis que l'ETCAF est estimé à 9% des naissances vivantes[12].

Cette thèse s'attache donc dans un premier temps à rappeler la physiologie de la grossesse, puis je décrirai dans la deuxième partie le métabolisme de l'alcool afin de comprendre sa progression dans l'organisme. Ensuite, j'exposerai en troisième partie les diverses conséquences que l'alcool peut induire s'il est consommé durant une grossesse, aussi bien pour la mère que pour le futur nouveau-né. Dans la quatrième partie, j'expliquerai les méthodes de dépistage et de prise en charge actuelles de la mère et des enfants atteints du syndrome d'alcoolisation fœtale. Enfin, je détaillerai les mesures de préventions existantes, permettant d'aider et de sensibiliser les femmes enceintes ou en âge de procréer, consommatrices ponctuelles ou chroniques de boissons alcoolisées sur le fait que l'alcool représente une menace, sans oublier d'expliquer la relation pharmacien/femme enceinte.



Partie I :
Généralités



I. Physiologie de la grossesse

Le cycle menstruel dure en moyenne 28 jours, l'ovulation a toujours lieu quatorze jours avant la menstruation, la fécondation peut avoir lieu le jour de l'ovulation et jusqu'à deux jours après. L'âge post-conceptionnel est calculé à partir du jour de la fécondation, alors que l'âge gestationnel est calculé à partir de la date du premier jour de la dernière menstruation.

On distingue quatre grandes périodes de la fécondation à la naissance : la période péri-implantatoire, la période d'organogénèse, la période fœtale et la période néonatale. Chacune d'entre elles présente un risque différent lié à l'exposition aux produits tératogènes[13]

1. Période péri implantatoire

Cette période s'étend de la conception jusqu'au douzième jour de grossesse. Elle correspond à la migration du zygote issu de la fécondation vers l'utérus, à sa segmentation et à l'implantation du blastocyste dans l'endomètre.

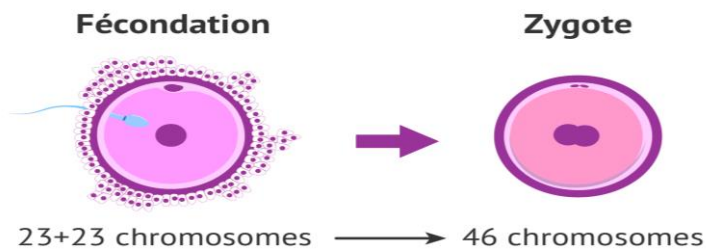


Figure 1 : schéma d'un zygote issu de l'union d'un spermatozoïde et d'un ovule au moment de la fécondation[14]

La **première semaine** correspond à la segmentation : l'œuf subit des divisions cellulaires successives appelées mitoses. La mitose est un processus de développement cellulaire qui permet, à partir d'une cellule, de générer deux cellules filles identiques, avec le même matériel génétique. C'est un processus lent, les divisions se réalisent toutes les 20 heures.

L'ovule commence ses premières divisions environ 24 heures après la fécondation, les divisions successives conduisent à la formation d'un œuf de 8, 16, 32, puis 64 cellules dont la taille diminue de plus en plus.



Figure 2 : zygote au stade de deux pronucléi[13]



Figure 3 : Embryon bicellulaire[13]



Figure 4 : Embryon à quatre blastomères[13]



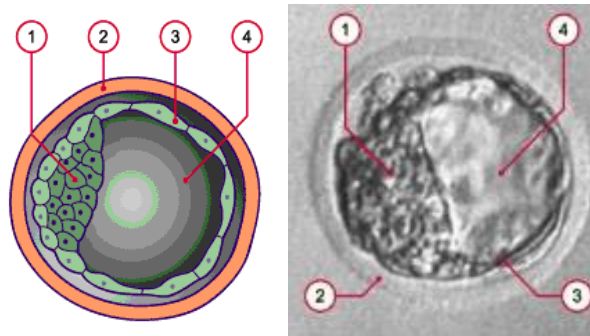
Figure 5 : Embryon à huit blastomères[13]

Au **quatrième jour**, le zygote compte 16 puis 36 cellules, c'est le stade **morula**, il devient difficile à dénombrer précisément les blastomères.



Figure 6 : Stade morula[13]

A partir du **cinquième jour** après la fécondation, les cellules périphériques forment une couche continue : le **trophoblaste** et les cellules centrales le bouton embryonnaire. Le déchirement de la zone pellucide et sa séparation de l'œuf entraîne la formation du blastocyste, délimité à l'extérieur par le **trophoblaste**. Une cavité liquidienne est formée : le **blastocèle**.



1 : Embryoblaste 2 : Zone pellucide 3 : Trophoblaste 4 : Blastocèle

Figure 7 : schéma et photographie d'un blastocyste au cinquième jour [13]

Les segmentations se font en même temps que la migration de l'œuf dans les trompes : l'embryon passe du tiers externe de la trompe (Zone de fécondation) à la cavité utérine (Zone d'implantation). Au **cinquième, sixième** jour le **blastocyste** est libre dans la cavité utérine.

La **seconde semaine** correspond essentiellement à l'implantation de l'œuf dans l'endomètre. Pour pouvoir s'implanter, le **blastocyste** doit perdre sa zone pellucide qui l'entourait et l'empêchait ainsi de s'implanter durant son trajet dans la trompe. Cette étape est appelée "éclosion". Le **trophoblaste** se différencie en deux masse cellulaire distinct avant d'entrer en contact avec l'endomètre : le **syncytiotrophoblaste** (à une activité enzymatique lytique et sécrète des facteurs capable d'induire une apoptose) et le **cytotrophoblaste** (à une activité mitotique intense).

Au **septième jour** c'est l'implantation de l'œuf dans la cavité utérine.

Ensuite, le blastocyste, dont le Pôle embryonnaire est orienté vers l'endomètre, commence sa pénétration dans la muqueuse utérine. A la fin de cette seconde semaine l'œuf est complètement inséré dans l'endomètre. Le disque embryonnaire est didermique, c'est-à-dire constitué de deux feuillets : l'épiblaste et l'hypoblaste.

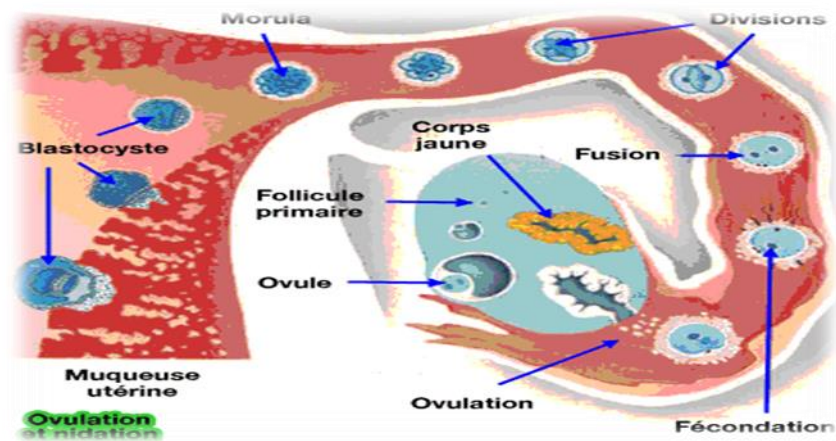


Figure 8 : les différentes phases de développement du zygote, de la fécondation à l'implantation[15]

Au **treizième jour** la circulation utéroplacentaire est mise en place. Cependant au stade péri-implantatoire les échanges matérno-foetaux sont peu nombreux. C'est la loi de tout ou rien qui s'applique pendant cette phase. Un agent exogène peut soit entraîner la mort du blastocyste et par conséquent l'arrêt de grossesse, soit les cellules non atteintes réparent la lésion et la grossesse se poursuit sans séquelle[14].

2. Période d'organogenèse

L'organogenèse est la période du développement correspond à la mise en place des différents organes (cœur, système nerveux, os...) selon une chronologie précise, pendant laquelle les constituants cellulaires des feuilletts fondamentaux s'organisent en organes et appareils, le blastocyste se différencie en embryon et les annexes (placenta, cavité amniotique) sont mises en place. La complexité et la précision des mécanismes mis en jeu expliquent la grande vulnérabilité de l'embryon à cette période (risque d'atteinte morphologique maximale). C'est donc une phase où le risque tératogène est maximal[15].

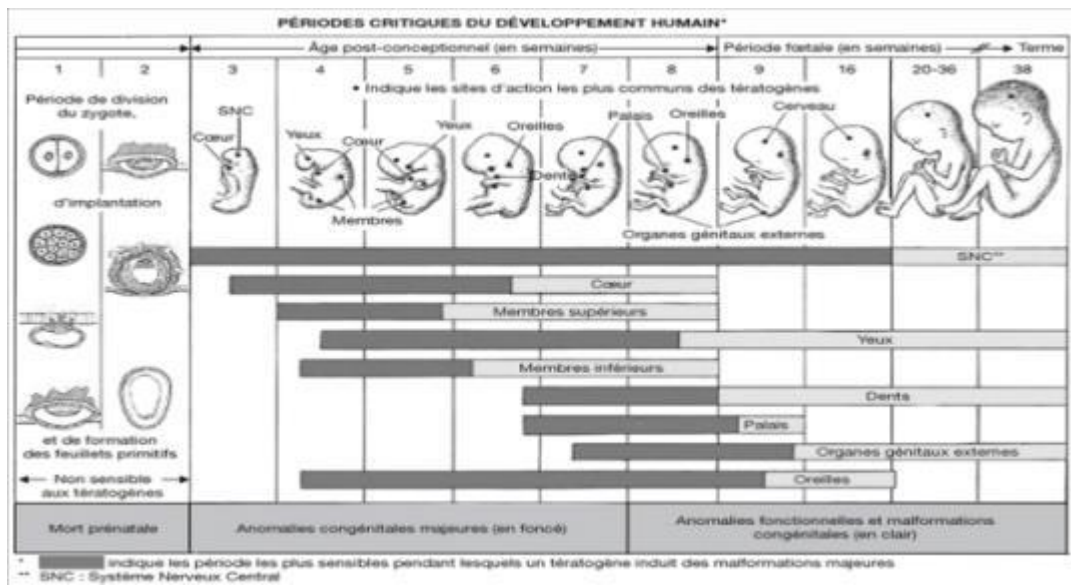
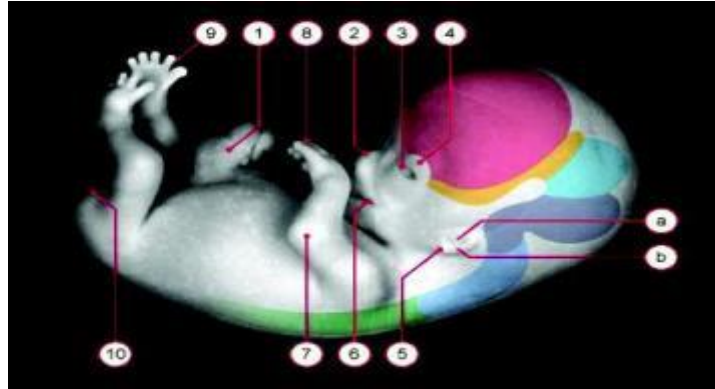


Figure 9 : Les périodes critiques du développement humain[15]

L'organogenèse débute juste après l'implantation et se déroule jusqu'à la huitième semaine d'aménorrhée. Au cours de la **quatrième semaine**, apparaissent les bourgeons des membres, le début de l'organogénèse (formation des ébauches des principaux organes) et l'établissement de la circulation foeto-placentaire. L'organogénèse se réalise à partir des trois feuillet et selon les facteurs génétiques et environnementaux : **L'endoblaste** est à l'origine de l'appareil digestif, respiratoire, du foie et du pancréas. **L'ectoblaste** est le feuillet qui forme les couches externes : la peau, les muqueuses, les dents, une partie du système nerveux et les organes sensoriels. **Le mésoblaste** est à l'origine des tissus de soutien : le sang, les organes génitaux urinaires, les muscles, le système cardiovasculaire, le squelette et les tissus conjonctifs[14]



1- Cordon ombilical avec hernie 2- Nez 3- Oeil 4- Paupière 5- Oreille (a: tragus; b: antitragus) 6- bouche 7- coude 8- doigts 9- Orteils 10- Queue embryonnaire régressée

Figure 10 : foetus âge de 8 semaines, d'après le Pr. Kohei S.[16]

Le type de malformation dépend de l'organe touché et du moment de l'exposition.

Voici quelques exemples de malformations qui peuvent être rencontrées lors de la période embryonnaire : agénésie (anencéphalie, phocomélie), arrêt du développement (hypoplasie d'un organe), absence de fusion de deux structures, défaut de migration d'un organe, persistance d'une structure provisoire, adhésion de deux structures voisines ou encore des troubles tissulaires (nécrose, dégénération)[16]

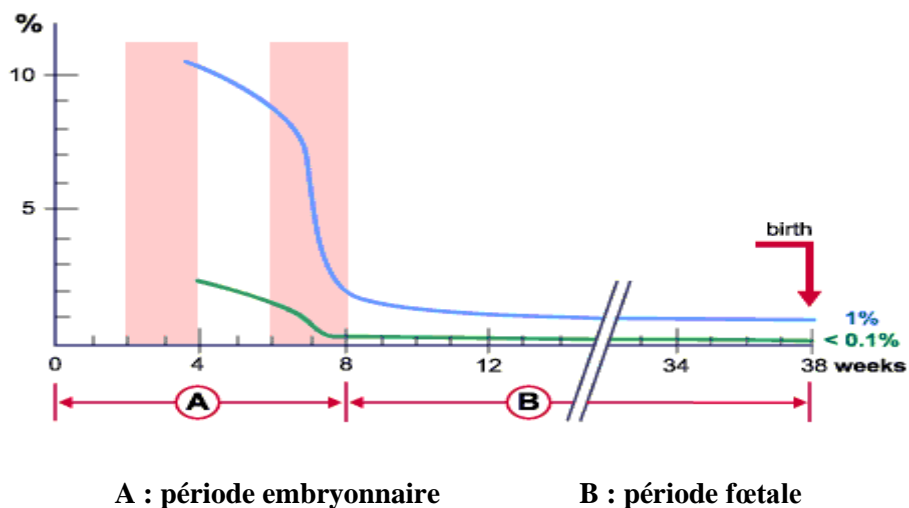


Figure 11 : pourcentage des malformations durant la grossesse[17]

La section **A** correspond à la période embryonnaire au cours de laquelle l'embryon est particulièrement sensible aux malformations. L'incidence des malformations (courbe bleue) responsables d'avortements spontanés, passe de plus de 10% à moins de 1% au cours des premières semaines. La fréquence des malformations du tube neural diminue au cours de la période embryonnaire de 2,5% à 0,1% (courbe verte)[17].

3. Période fœtale :

La période fœtale commence à la fin du deuxième mois de grossesse et se poursuit jusqu'à la naissance, correspond à la croissance et à la différenciation des organes et des tissus déjà ébauchés pendant la période embryonnaire[17]. Le risque tératogène devient minime mais le risque foeto-toxique est maximal et peut être tout aussi dramatique[15]

La période fœtale englobe environ les deux derniers trimestres de la grossesse, c'est-à-dire 30 semaines durant lesquelles le fœtus développe ses systèmes d'organes[18]. Il s'agit d'une période de croissance du fœtus où les différents organes acquièrent une maturité fonctionnelle et histologique. La période fœtale est donc caractérisée par 2 processus : la croissance rapide du fœtus et la maturation des organes et des tissus.

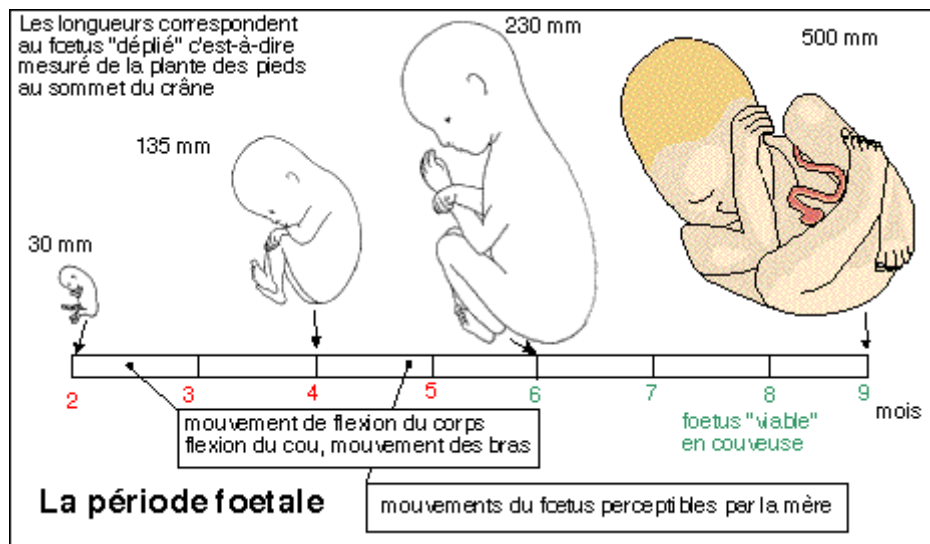


Figure 12 : développement de fœtus durant la période fœtale[17]

A noter que quelques organes poursuivent encore leur différenciation : (système nerveux central, cervelet, appareil uro-génital) et sont susceptibles d'être affectés par un agent tératogène. Durant cette période, les atteintes qui peuvent apparaître sont : une atteinte de la croissance, un défaut de maturation de certains organes, une destruction tissulaire ou encore des troubles fonctionnels plus tardifs.

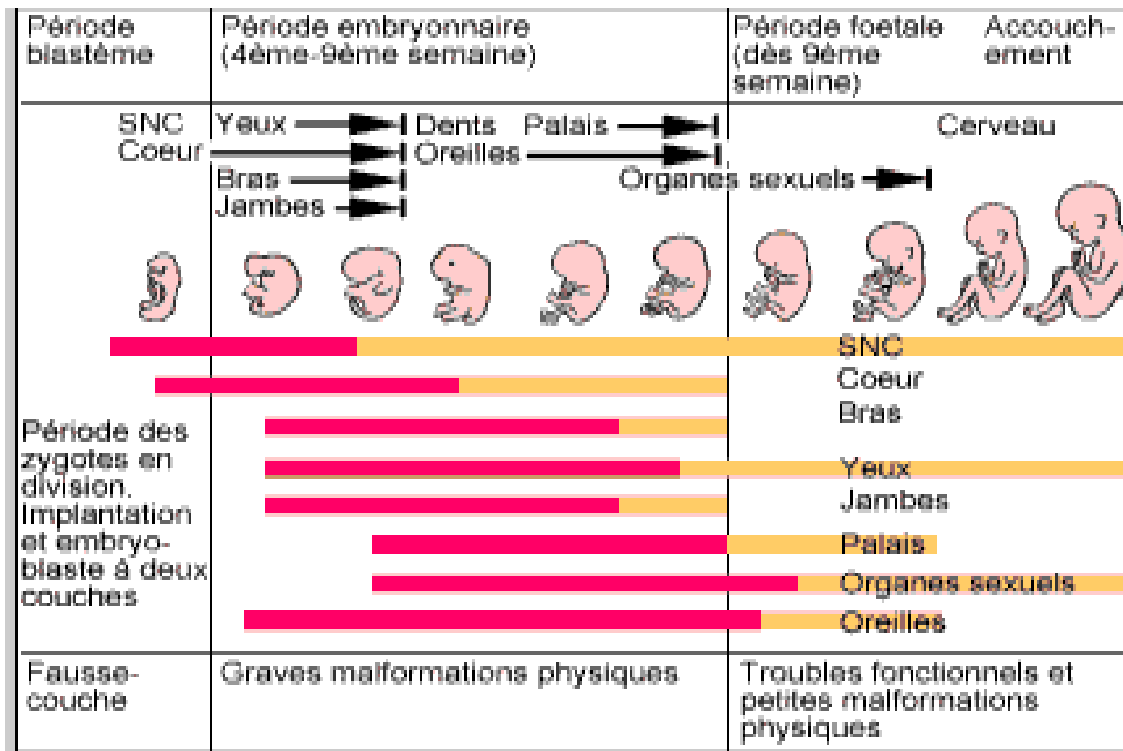


Figure 13 : Les atteintes possibles durant les périodes embryonnaires[18]

4. Période néonatale

La période néonatale est surtout les 8 premiers jours de vie, constituent un moment important dans la vie de l'enfant. La naissance marque en effet le passage de la vie fœtale dépendante de la mère à celle du nouveau-né indépendante [8]. La période néonatale s'étend en général du 1er au 28 jour de vie, dont on distingue: La période néonatale précoce (du 1er au 7ème jours de vie) et la période néonatale tardive (du 8ème au 28ème jour de vie)[19].

La période de l'adaptation à la vie extra-utérine nécessite la mise en place d'un ensemble de changements surtout cardiovasculaires, et constitue de ce fait une grande période de vulnérabilité, sensible à toute pathologie congénitale (malformations) ou acquise pendant la grossesse (fœtopathies) ou l'accouchement (anoxie), d'où l'importance d'une surveillance attentive. D'autre part, la plupart des organes, surtout le cerveau, sont encore en plein développement et donc particulièrement vulnérables à toute perturbation de l'équilibre biologique et nutritionnel.

II. Epidémiologie de la consommation d'alcool chez la femme enceinte

Dans le monde, la consommation d'alcool représente un défi majeur de santé publique, où elle constitue le principal facteur de décès prématuré et d'invalidité pour les personnes âgées de 15 à 49 ans et la septième cause dans la population générale[20]. Alors que, la consommation d'alcool au cours de la grossesse constitue une cause majeure de trouble du neuro-développement/comportement et d'handicap secondaire, il représente la première cause de déficit intellectuel d'origine non génétique dans les pays occidentaux. Les dernières données épidémiologiques mondiales indiquent que, malgré une prévention primaire active dans certains pays, la part des femmes consommant de l'alcool pendant leur grossesse et la prévalence des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (TCAF) sont en augmentation [21, 22].

1. Prévalence de femmes consommant de l'alcool pendant la grossesse

Selon l'étude « alcool et grossesse, connaissance du grand public en 2007 », réalisé par l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé), 68% des femmes pensent que boire un verre de temps en temps durant la grossesse est sans risque pour le nourrisson [23]. De nombreuses études épidémiologiques ont cherché à connaître les pratiques d'alcoolisation des femmes enceintes, mais les résultats restent imprécis non

seulement du fait de l'existence d'une multitude de critères de mesure, mais aussi par la sous-estimation de leur consommation par les futures mères, et par crainte du jugement ou des conséquences que pourraient avoir leur déclaration [24]. L'estimation des consommations repose presque uniquement sur la déclaration de la femme enceinte et est de ce fait biaisée.

En France la consommation d'alcool paraît en baisse depuis une décennie, en particulier depuis 2000[20]. D'après Houet, en 2005 environ 50% des femmes arrêtaient de boire de l'alcool à la découverte de leur grossesse[25]. Certaines régions de France sont plus touchées que d'autres, en 2008 à Clermont-Ferrand, une enquête réalisée sur 837 femmes enceintes montre que : 52% d'entre-elles déclarent avoir consommé de l'alcool au moins une fois durant leur grossesse, parmi elle, 14% ont eu un épisode d'alcoolisation aigüe[26].

En 2010, une enquête nationale périnatale française a été réalisée afin d'évaluer la proportion de femmes enceintes consommatrices d'alcool, ces chiffres restant très difficile à évaluer. Elle révèle que :

- 23% des femmes enceintes consommaient de l'alcool
- 2.5% de ces femmes en consommait 2 à 4 fois par mois
- 17% en consommaient maximum une fois par mois
- 3% en ont consommé seulement avant de savoir qu'elles étaient enceintes.
- 7% boivent plus de 2 verres par épisode contre 20% un seul verre[2].

En 2013, une étude comparative menée en France (*voir tableau 1 ci-dessous*), a permis de révéler une diminution de la consommation d'alcool au cours de la grossesse, l'abstinence n'étant toujours pas exclusivement appliquée[27]:

Tableau I : étude comparative, entre des femmes enceintes et des femmes non-enceintes, selon le type de consommation d'alcool[28].

Type de pratique avec l'alcool	Femmes enceintes	Femmes non enceintes
Occasionnelle	32 %	80%
Hebdomadaire	3%	25%

L'INPES (L'institut national de prévention et d'éducation pour la santé), a publié en septembre 2018 les résultats du Baromètre Santé 2017, qui étudiait dans la continuité des études Baromètre Santé 2010 et 2014 les comportements d'alcoolisation des femmes enceintes et de celles ayant eu un enfant dans les cinq dernières années en France.

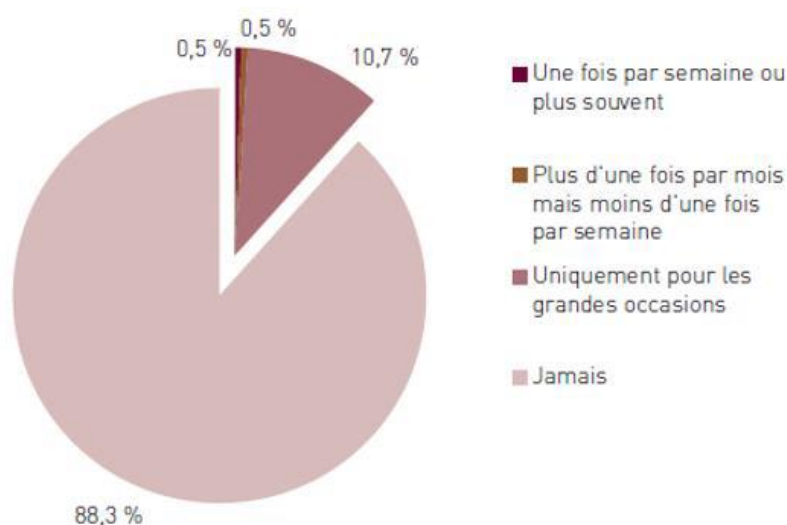


Figure 14 : Fréquence de consommation d'alcool lors de la dernière grossesse, après avoir appris être enceinte, en pourcentage des femmes interrogées D'après Baromètre Santé 2017[29]

Parmi les mères d'enfants de cinq ans ou moins : 11,7% déclarent avoir consommé de l'alcool pendant leur dernière grossesse. Parmi les femmes enceintes actuellement, 10,7% déclaraient avoir consommé de l'alcool depuis qu'elles avaient eu connaissance de leur grossesse. Celles qui continuent à boire le font principalement pour les grandes occasions uniquement, et seulement moins de 1% des femmes qui ont un enfant de moins de cinq ans ont bu plus d'une fois par semaine pendant la grossesse. Par ailleurs, 51% de celles qui ont consommé de l'alcool lors de grandes occasions ont déclaré n'avoir bu que quelques gorgées le jour où elles ont consommé[29].

En 2017, aucune des femmes enceintes interrogées n'ont déclaré d'une alcoolisation ponctuelle importante (API) depuis qu'elles ont eu connaissance de leur grossesse[29]. Quand on compare les chiffres donnés par les études en France entre 2010 et 2017, on observe une nette diminution des consommations, avec 2% des femmes enceintes qui déclaraient avoir consommé de l'alcool plus d'une fois par mois pendant la grossesse en 2010 et 17% une fois par mois ou moins[30]. Ceci peut s'expliquer en partie par des campagnes de prévention importantes depuis 2010, et surtout depuis 2015. Mais une partie de cette diminution peut aussi être expliquée par un biais de désirabilité sociale, les campagnes de prévention ayant rendu plus difficile pour les femmes d'admettre leur consommation d'alcool pendant la grossesse et entraînant de ce fait une sous-déclaration.

Au Maroc, on n'a pas recensé d'étude traitant la prévalence de femmes consommant de l'alcool pendant la grossesse.

2. Prévalence des troubles causés par l'alcoolisation fœtale :

Plusieurs études ont souligné que les effets tératogènes peuvent survenir à la suite d'un épisode unique de forte alcoolisation maternelle et pas seulement lors d'une intoxication chronique. Actuellement, aucune données scientifiques ne nous permettent de fixer un seuil de sécurité, au-dessous duquel la consommation d'alcool serait sans risque. Les relations entre la sévérité des complications et l'importance de l'intoxication restent à discuter. C'est la raison pour laquelle une abstinence totale est fortement préconisée.

Les diverses statistiques, françaises ou internationales, montrent que de nombreux fœtus ont été exposés à l'alcool, quel que soit le type d'alcoolisation, ceci signifiant que l'abstinence totale n'est pas encore une évidence pour toutes les femmes enceintes ou en âge de procréer. Le SAF constituerait la première cause de déficience intellectuelle non génétique[31].

En France, le SAF concernerait en moyenne 0,5 à 3 naissances pour mille, soit une incidence de 700 à 2000 nouveau-nés par an. Sa fréquence est difficile à évaluer d'une part parce que les femmes minimisent voire nient leur consommation d'alcool lors de leur grossesse, et d'autre part parce que le diagnostic du SAF est difficile, celui-ci pouvant facilement passer inaperçu s'il s'agit d'une forme légère et incomplète. Il est donc vraisemblablement largement sous-diagnostiqué. Ces chiffres sont supérieurs à ceux concernant la fréquence de la trisomie 21, de l'hypothyroïdie ou de la phénylcétonurie[32, 33].

Aux États-Unis, la prévalence du SAF serait de 1 à 3 pour 1000 naissances vivantes et celle de l'ETCAF, de 9,1 pour 1000 naissances vivantes[34, 35]. Toutefois, il peut souvent arriver que le diagnostic soit retardé ou entièrement manqué[36]. Dans une collectivité autochtone isolée de la Colombie Britannique, ils ont constaté un taux de prévalence de l'ETCAF de 190 pour 1000 naissances vivantes[37]. Dans le Nord-Est du Manitoba, une incidence de 7,2 pour 1000 naissances vivantes[38]. La Bretagne, le Nord Pas de Calais ainsi que l'île de la Réunion (1,8% des naissances présentent un SAF complet et 5,7% un SAF incomplet) présenteraient aussi une forte incidence de ETCAF [26].

Selon le registre des malformations congénitales de l'association Naître aujourd'hui, sur 14 500 naissances annuelles à La Réunion, en 2008, huit malformations en lien avec l'alcoolisation maternelle ont été constatées. En 2009, ce taux augmente : sur 14 349 naissances annuelles, quatorze ont été recensées[39].

A l'heure actuelle, il est très difficile de quantifier la consommation de boissons alcoolisées chez les femmes enceintes et le nombre d'enfants atteints de TCAF. Le plan Mildt (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie) 2008-2010 estime que 8 000 enfants naissent chaque année en France avec des TCAF dont 1 000 avec un SAF complet. Cette lacune épidémiologique s'explique en partie par une grande difficulté pour les professionnels d'aborder cette question de l'alcool qui reste un sujet délicat.

III. Présentation de la molécule d'éthanol

1. Généralités sur l'alcool

1.1. Définitions

1.1.1. Alcool

L'alcool est un liquide incolore et inflammable, contenant essentiellement de l'éthanol, obtenu par la distillation du vin et d'autres liqueurs fermentées (jus fermentés renfermant du glucose)[40]. C'est un toxique par lui-même, et par son premier métabolite : l'acétaldéhyde.

L'alcool est une petite molécule qui passe la barrière placentaire de façon passive pour aller dans le liquide amniotique. Sa concentration dans le sang fœtal sera dix fois supérieure à celle dans le sang de la mère du fait de mécanismes de détoxification encore immatures, et notamment l'équipement enzymatique, actif de façon très faible à partir du deuxième mois de la grossesse[41].

Tableau II : Tableau comparatif entre alcool éthylique et l'alcool méthylique[42, 43]

	Alcool éthylique (Ethanol)	Alcool méthylique (Méthanol)
Formule chimique	CH ₃ -CH ₂ -OH	CH ₃ -OH
Production	Distillation ou Fermentation	Produit industriellement
Utilisation	Boissons alcoolisées – Antiseptique – solvant	Solvant dans les vernis- laques, antigel, colorant.

1.1.2. Boissons alcoolisées

La boisson alcoolisée ou boisson alcoolique, est un liquide buvable contenant de l'éthanol. Le vin, la bière, les eaux de vie, sont des exemples de boissons alcoolisées[44]. L'éthanol, plus communément appelé alcool, est une molécule obtenue par fermentation des sucres présents dans les céréales, les légumes, les fruits, ou par distillation. C'est la substance contenue dans les boissons alcoolisées. Sa concentration définit le degré alcoolique de la boisson, de telle sorte qu'une concentration en éthanol de X% ou X° correspond à 0, X L d'éthanol absolu par litre de boisson. Chaque boisson alcoolisée est un mélange complexe d'éthanol et d'autres substances qui assurent ses qualités aromatiques et gustatives.

Dans la pratique courante, nous parlons en « verre d'alcool standard » ou « unité internationale d'alcool », équivalent à dix grammes d'éthanol pur en moyenne, ce qui correspond à :

- une chope de bière à 5° (25cl)
- une coupe de champagne à 12° (10cl)
- un verre de vin à 12° (10cl)
- un verre d'apéritif à 18° (7cl)
- une dose de whisky à 40° (2,5cl)
- un verre de pastis à 45° (2,5cl)[45, 46]



Figure 15 : Equivalence des différents types d'alcool[46].

La quantité absorbée d'alcool par verre est donc identique (soit dix grammes), il n'y a par conséquent pas de différences entre « alcools forts » et alcools de moindre degré alcoolique. Aucun type d'alcool n'est plus dangereux qu'un autre. Il faut cependant noter que si l'on veut évaluer sa consommation d'alcool, il faut être vigilant car les volumes d'alcool pris à la maison sont généralement plus importants que ceux servis dans les bars ou restaurants. De plus, la tendance actuelle est à des volumes de bière servis ou commercialisés plus importants et de fort degré alcoolique, souvent 50cl à 8 ou 10°.

1.2. Propriétés de la molécule d'éthanol

1.2.1. Propriétés physico-chimiques

L'éthanol ou l'alcool éthylique, est un alcool de formule semi-développée (CH₃CH₂OH). C'est un liquide incolore, volatil, inflammable et miscible à l'eau en toute proportion. C'est un psychotrope, sous la forme de boisson alcoolisée[47]

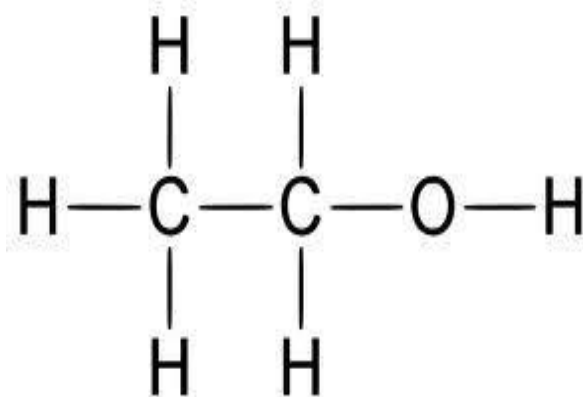


Figure 16 : Présentation de la molécule d'éthanol[47]

Les propriétés physico-chimiques de l'éthanol proviennent principalement de la présence du groupe hydroxyle et de la courte chaîne carbonée. Le groupe hydroxyle peut former des liaisons hydrogène, rendant l'éthanol plus visqueux et moins volatil que des solvants organiques de masses moléculaires équivalentes.

L'éthanol à une odeur agréable, il est miscible à l'eau mais également dans les alcools, l'éther éthylique, le benzène et la plupart des solvants organiques. C'est par ailleurs, un bon solvant des graisses et de nombreuses matières plastiques. L'éthanol est un produit combustible, il brûle en donnant avec l'air, de l'eau et de l'anhydride carbonique. C'est un produit très inflammable dont les vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air[48].

Données cinétiques principales

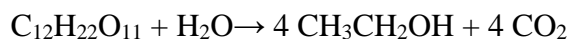
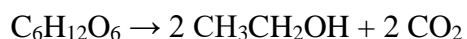
L'éthanol est essentiellement absorbé par voie digestive, mais également par voie pulmonaire. L'absorption percutanée est faible. Il diffuse rapidement dans tout l'organisme pour être ensuite oxydé dans le foie (80 à 90 %) en aldéhyde acétique puis en acide acétique, alors que 5 % environ est éliminé tel quel dans l'air expiré, les urines, et la sueur[49].

1.2.2. Production

L'éthanol peut être produit industriellement à partir de la pétrochimie par hydratation de l'éthylène, et par fermentation alcoolique de levures ou de cellulose.

Par fermentation alcoolique :

L'éthanol utilisé dans les boissons alcoolisées est produit par la fermentation alcoolique. De même, la majeure partie du bioéthanol provient du traitement par fermentation de plantes sucrières, comme la betterave et la canne à sucre, ou de céréales, comme le maïs et le blé. Certains types de levures, comme *Saccharomyces cerevisiae*, métabolisent les sucres en éthanol et dioxyde de carbone, suivant ces réactions :



La fermentation est le processus de culture de levures dans des conditions favorables pour produire de l'alcool, à une température d'environ 35 à 40 °C. Les souches de levures les plus résistantes peuvent survivre à une concentration d'environ 15 % vol d'éthanol[50]. La

toxicité de l'éthanol pour la levure limite la concentration d'alcool qui peut être obtenue par brassage, et des concentrations plus élevées peuvent être obtenues par mutage ou distillation. Lors de la fermentation, des produits secondaires sont formés, comme du glycérol, de l'acide succinique, de l'acide acétique et de l'alcool amylique.

Pour produire de l'éthanol à partir d'amidon, provenant par exemple de graines de céréales, celui-ci doit tout d'abord être transformé en sucres. Lors du brassage de la bière, on laisse une graine germer (le maltage), ce qui permet la production de certaines enzymes, comme les cytases, les amylases, les phosphatase ou les peptidases, nécessaires à la saccharification de l'amidon. Pour le bioéthanol, ce processus peut être accéléré en utilisant de l'acide sulfurique ou en utilisant une amylase produite à partir de champignons[51].

1.3. Utilisation

1.3.1. Boissons alcoolisées

La contenance en éthanol (ou degré d'alcool) des boissons alcoolisées varie avec le mode de production et la matière première. La plupart des boissons alcoolisées peuvent être classées entre boissons fermentées et boissons spiritueuses. Les boissons fermentées principales sont les **bières**, produites à partir de céréales ou d'autres plantes produisant de l'amidon, les **vins** et les **cidres**, produits à partir de jus de fruits, et l'**hydromel**, produit à partir de miel. Les boissons spiritueuses sont produites par distillation de boissons fermentées. On peut distinguer différents types de boissons spiritueuses, comme le **whisky**, distillés à partir de graines de céréale fermentée, les **eaux-de-vie**, distillées à partir de jus de fruits fermentés, ou le **rhum**, distillé à partir de mélasse ou de jus de canne à sucre.

De nombreuses eaux-de-vie et liqueurs sont aussi préparées par infusion de fruits, d'herbes et d'épices dans des boissons spiritueuses, comme le gin qui est créé en infusant des baies de genévrier dans de l'alcool rectifié[52].

1.3.2. Antiseptiques

L'éthanol est utilisé dans le domaine médical dans les compresses comme antiseptique. Il est aussi employé dans les solutions hydro-alcooliques à une concentration d'environ 60 %vol. L'éthanol tue les organismes en dénaturant leurs protéines et en dissolvant leurs lipides. Il est efficace contre la plupart des bactéries et champignons, de nombreux virus, mais est inefficace contre les spores[53].



Partie II :
Devenir de l'alcool
dans l'organisme



I. Toxicocinétique de l'éthanol

1. Absorption

L'absorption correspond à l'ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert d'une substance depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine[54].

L'éthanol est une petite molécule, de faible poids moléculaire, hydrosoluble. l'absorption par voie digestive s'effectue par simple diffusion, principalement au niveau du duodénum et du jéjunum proximal (70 à 80 %) et pour une plus faible proportion à partir de l'estomac[55].

A jeun, 80 à 90 % de l'éthanol ingéré sont absorbés dans les 30 à 60 minutes qui suivent sa consommation. L'alcoolémie maximale est obtenue endéans les 45 à 60 minutes[56].

L'ingestion de nourriture ralentit la vidange gastrique en entraînant la fermeture du verrou pylorique et en réduisant la motricité gastrique, en particulier au niveau antral. En conséquence, l'ingestion de nourriture, en prolongeant le temps de séjour de l'éthanol dans l'estomac, va modifier la cinétique de l'absorption de l'éthanol. On observe un écrêtement du pic de concentration plasmatique (C_{max}), ce pic étant plus tardif et moins élevé (figure18).

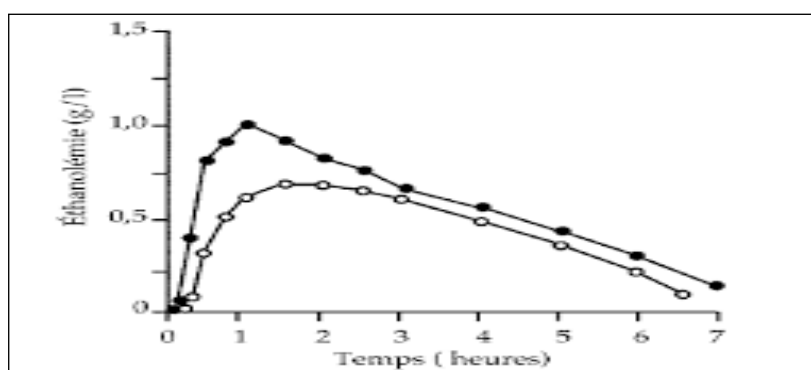


Figure 17 : Pharmacocinétique d'absorption de l'éthanol à jeûn ou après un repas (d'après Lands, 1998)[57].

Valeurs obtenues chez un homme ayant consommé 0,80 g d'alcool/kg de poids corporel **avant** (●) ou **après** (◊) le petit déjeuner

Une différence sexuelle pourrait exister à ce niveau. Il semble en effet que le même repas entraînerait un allongement du délai de vidange gastrique plus important chez les femmes que chez les hommes, principalement à cause d'une diminution plus importante des contractions antrales chez la femme (Knight et coll., 1997). Les concentrations élevées d'œstradiol et de progestérone correspondant à la phase lutéale du cycle menstruel et à la grossesse ralentissent la vidange gastrique et le transit intestinal, et pourraient ainsi (bien qu'agissant en sens inverse) modifier l'absorption de l'éthanol. Ces facteurs pourraient, au moins partiellement, expliquer les différences intersexuelles de la pharmacocinétique de l'éthanol, jusqu'ici attribuées à des différences d'effet de premier passage hépatique.

Les alcools forts (d'une concentration supérieure à 20 %) entraînent un spasme pylorique qui retarde la vidange gastrique et donc ralentit l'absorption[57].

2. Distribution

Depuis le site d'entrée et après la résorption, les substances sont distribuées dans la circulation générale et transportées par le sang dans les différents tissus de l'organisme. On résume sous le terme « distribution » le transport d'une substance au niveau sanguin (phase plasmatique) puis sa diffusion dans les tissus (phase tissulaire)[54].

La distribution de l'éthanol est très rapide au niveau des organes très vascularisés, le cerveau, les poumons et le foie, avec une demi-vie de distribution de 7 à 8 minutes. L'éthanol est distribué dans l'eau libre sans liaison aux protéines plasmatiques, sa solubilité dans les graisses et les os est négligeable. Son volume de distribution est donc celui de l'eau libre[58]. Un certain nombre de paramètres sont susceptibles d'influencer la distribution de l'éthanol et le mode de consommation.

La distribution de l'éthanol présente des différences entre l'homme et la femme. Compte tenu d'une masse grasse plus importante chez la femme, le volume de distribution de l'éthanol est plus faible et entraîne une éthanolémie plus élevée pour une même quantité ingérée. Le volume de distribution de l'éthanol serait en moyenne de 0,50 l / kg chez la femme et de 0,60 l / kg chez l'homme. Ceci explique pourquoi, pour une même quantité d'alcool ingérée, de plus

hautes concentrations d'alcool dans le sang ont observées chez la femme[59]. chez un sujet féminin, il convient de mentionner que l'éthanol traverse la barrière foeto-placentaire et les concentrations dans le liquide amniotique chez le fœtus sont proches des concentrations plasmatiques de la mère[60].

La distribution varie aussi avec l'âge. Les enfants et adolescents sont plus sensibles aux effets de l'alcool car ils ont généralement un poids inférieur à celui des adultes, et donc un volume de distribution plus faible. Chez les personnes âgées, on observe au cours du temps une diminution de la quantité d'eau et donc du volume de distribution.

3. Métabolisme

L'éthanol est en partie absorbé au niveau gastrique et transformé en acétaldéhyde par l'alcool - déshydrogénase (ADH) présente dans la muqueuse gastrique. L'éthanol subit également un effet de premier passage au niveau du foie. L'effet de premier passage concerne au maximum 20 % de la dose d'éthanol ingérée. Plus de 80 % de l'alcool ingéré pénètrent donc dans la circulation générale sous forme d'éthanol et sont ensuite métabolisés au niveau hépatique[61].

Le métabolisme hépatique de l'éthanol passe par trois grandes étapes. Dans un premier temps, l'éthanol est oxydé en acétaldéhyde dans le cytoplasme de l'hépatocyte ; dans un deuxième temps, l'acétaldéhyde est transformé en acétate, essentiellement dans la mitochondrie, puis dans un troisième temps, l'acétate produit dans le foie est libéré dans la circulation sanguine (*Figure 19*) et il est enfin oxydé par les tissus périphériques en oxyde de carbone (CO₂), en acides gras et en eau[62].

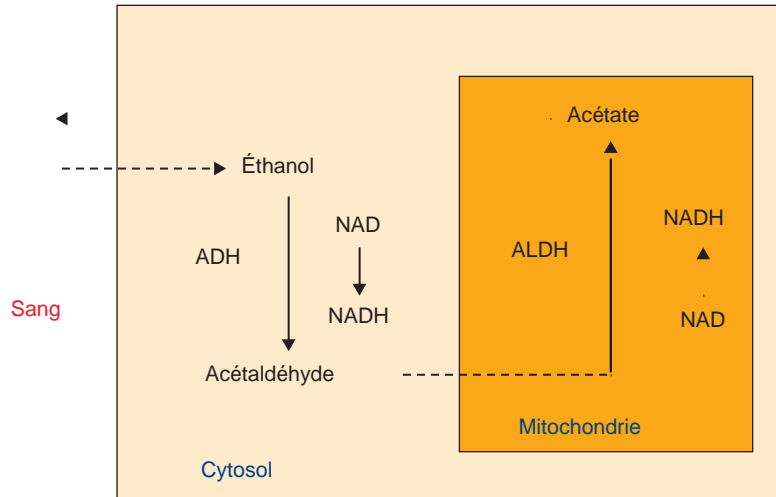


Figure 18 : voies du métabolisme oxydatif de l'éthanol[62].

ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : acétaldéhyde déshydrogénase ; NAD : nicotinamide adénine dinucléotide ; NADH : nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné

La principale voie du métabolisme de l'éthanol passe par l'enzyme appelée alcool déshydrogénase (ADH). Cependant, des voies alternatives de l'oxydation de l'alcool situées dans d'autres compartiments cellulaires ont été décrites (*Figure 20*). Dans l'organisme, 90 à 95 % de l'alcool ingéré est métabolisé en acétaldéhyde puis en acétate. L'oxydation de l'alcool est catalysée par des enzymes du compartiment cytosolique et du réticulum endoplasmique des cellules hépatiques. Le compartiment cytosolique est quantitativement le plus important[55].

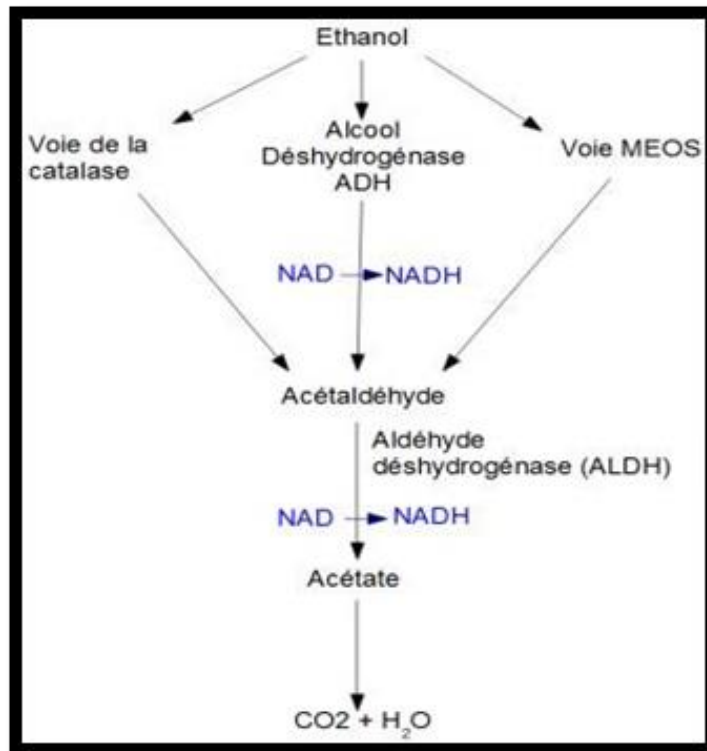


Figure 19 : métabolisme hépatique de l'éthanol[63]

Ce schéma, nous montre que la première oxydation peut avoir lieu selon trois voies métaboliques différentes :

3.1. Voie de l'alcool déshydrogénase (ADH)

Il s'agit de la principale voie d'oxydation de l'éthanol, elle est localisée au niveau du cytosol et contrôlée par l'alcool déshydrogénase (ADH), liée au nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺), qui joue un rôle de cofacteur. Cette voie métabolique est prépondérante car activée pour des concentrations très basses d'alcool (1mmole/l)[64]. Lorsque l'éthanolémie est trop importante, ou la consommation de l'alcool est chronique, l'organisme s'engage dans des voies accessoires pour compenser le déficit métabolique[65].

3.2. Voie du MEOS (Microsomal Ethanol Oxidizing System)

Ce système d'oxydation se trouve au niveau du réticulum endoplasmique, système complexe dépendant du cytochrome P450, utilise le NADPH et l'oxygène comme cofacteurs fut décrit par Liber et De Carli. Cette voie, principalement inductrice, est active chez l'alcoolique chronique et en cas d'alcoolisation aiguë. Elle produit des formes radicalaires diverses à l'origine de la lipoperoxydation membranaire, de la dénaturation d'enzymes, de mutations de l'ADN du noyau, responsables de la mort hépatocytaire, d'un stress oxydatif et à l'origine d'une toxicité hépatique[62, 64].

3.3. Voie de la catalase

La voie de la catalase n'intervient que de façon accessoire (2% du métabolisme). Cette voie est activée lors d'intoxications alcooliques prolongées. La catalase est une hémoprotéine localisée dans les peroxysomes de la plupart des tissus. Elle est capable d'oxyder l'éthanol in vitro seulement en présence d'un cofacteur, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). La réaction est limitée par le niveau d'H₂O₂ plutôt que par la quantité de catalase[55].

Bien que le métabolisme de l'éthanol soit majoritairement oxydatif, il existe également des transformations non oxydatives (minoritaires), situées au niveau du cœur et du système nerveux central.

Le métabolisme non oxydatif de l'éthanol est tout à fait accessoire pour l'élimination de l'alcool, il revêt une grande importance au plan biologique. En effet, les métabolites issus de ce métabolisme oxydatif sont utilisés en routine depuis quelques années à des fins de diagnostic en biologie clinique et médico-légale. Leur analyse dans divers milieux (sang, urines, cheveux) permet de diagnostiquer et de suivre une consommation chronique d'alcool[66, 67]. Le métabolisme non oxydatif de l'éthanol conduit à la formation de biomarqueurs dans le foie, le pancréas et divers tissus :

- **Des esters éthyliques d'acides gras (FAEEs) :** l'éthanol estérifie des acides gras sous l'action d'une synthétase d'esters éthyliques d'acides gras. Ces FAEEs, en s'accumulant, vont

être à l'origine de dégâts tissulaires. Leur dosage dans le sang ou les cheveux est utilisé comme biomarqueur d'une consommation excessive d'alcool.

- **Du Phosphatidyléthanol:** l'éthanol se lie au phosphate libéré de la phosphatidylcholine après action d'une phospholipase. Sa synthèse est responsable de perturbations membranaires. Il constitue également un marqueur biologique direct d'alcoolisation chronique.

- **De l'éthylsulfate (ES) :** l'éthanol se fixe sur un groupement sulfate provenant de la phosphoadénosine-phosphosulfate sous l'effet d'une sulfotransférase. Ce métabolite peut être dosé dans les milieux biologiques sous les phanères.

- **De l'éthylglucuronide (EG) :** l'éthanol se conjugue à l'acide glucuronique sous l'action d'une glucuronosyltransférase. L'EG constitue un des biomarqueurs directs d'une consommation excessive d'alcool parmi les plus utilisés en routine biologique[66, 67].

4. Elimination :

L'alcool est essentiellement éliminé par voie hépatique après avoir été métabolisé. Le reste est excrété intact par les poumons, les reins et dans la sueur sous forme inchangée[68]. Cette élimination Extra-hépatique peut atteindre 2 à 10% lorsque la concentration plasmatique de l'alcool est élevée.

L'éthanol est également excrété dans le lait maternel à des concentrations environ

10 % plus élevées que les concentrations plasmatiques, ceci étant dû à la teneur en eau supérieure du lait[69].

II. Passage de la barrière placentaire

Le **placenta** est en fait une sorte d'éponge gorgée de sang et de tissus. Dès que l'embryon s'implante dans la muqueuse utérine, il déclenche le développement du futur placenta. En attendant sa formation, durant les premiers jours de la grossesse, l'œuf puis l'embryon vit sur les réserves assurées dans l'ovule. C'est à la fin du premier mois que le placenta prend le relais pour devenir totalement fonctionnel à la fin du troisième mois.

Cet organe ne sera complètement formé que vers le cinquième mois de grossesse. Le placenta est constitué de villosités, qui sont en réalité un réseau vasculaire formé d'artères et de veines. La circulation sanguine de la mère et celle de son bébé sont ainsi reliées. Ces vaisseaux se regroupent au niveau du cordon ombilical pour apporter au fœtus tout ce dont il a besoin.

Le placenta constitue une barrière protectrice pour le fœtus, divers agents pathogènes et substances dangereuses ne peuvent pas le traverser. Cependant, il ne peut pas tout arrêter. L'alcool, par exemple, peut quand même atteindre le fœtus. ceci s'expliquant du fait que la barrière placentaire est perméable à l'alcool.[70]

1. Rôle du placenta

Le placenta est formé par l'accolement des membranes d'origine maternelle (l'endomètre) et fœtale (le chorion). La circulation placentaire se divise en deux circulations bien distinctes, situées de chaque côté du placenta (figure 21) :

- **La circulation maternelle** : le sang arrive par les branches de l'artère utérine (artères arquées au niveau du myomètre, puis artères radiales et enfin artères spiralées). Il se répand dans la chambre intervillieuse et circule entre les ramifications des arbres villositaires. Il est repris par les veines

- **utéroplacentaires**, branches de la veine utérine. Le volume de la chambre intervillieuse représente 40 % du volume placentaire total, soit 250 ml à terme. Elle se remplit deux à trois fois par minute.

Ce sang est une réserve utilisable par le fœtus en cas d'arrêt de la circulation placentaire physiologique ou pathologique. Le fœtus dispose ainsi d'une réserve en oxygène de 60 à 90 secondes, ce délai est moindre en cas d'insuffisance placentaire.

• **La circulation fœtale :** Les capillaires des villosités sont reliés aux vaisseaux ombilicaux. Le sang fœtal arrive par les deux artères ombilicales dans les villosités et repart par une veine ombilicale unique. Son débit représente environ 40% du débit cardiaque du fœtus. Dans les artères ombilicales la pression sanguine est égale à 50 mmHg et passe par les ramifications qui traversent la plaque choriale pour arriver dans les capillaires dans lesquels la pression tombe à 30 mmHg. Dans les veines, la pression est de 20 mmHg. Notons que la pression dans les vaisseaux fœtaux et leurs ramifications villositaires est toujours supérieure à celle qui règne dans les chambres intervillueuses. Cela évite aux vaisseaux fœtaux d'être comprimés et de se collaber.

Ces deux circulations sont séparées par la barrière placentaire qui permet notamment de contrôler les échanges métaboliques entre la mère et l'embryon. Les sangs maternel et fœtal ne sont jamais en contact[71].

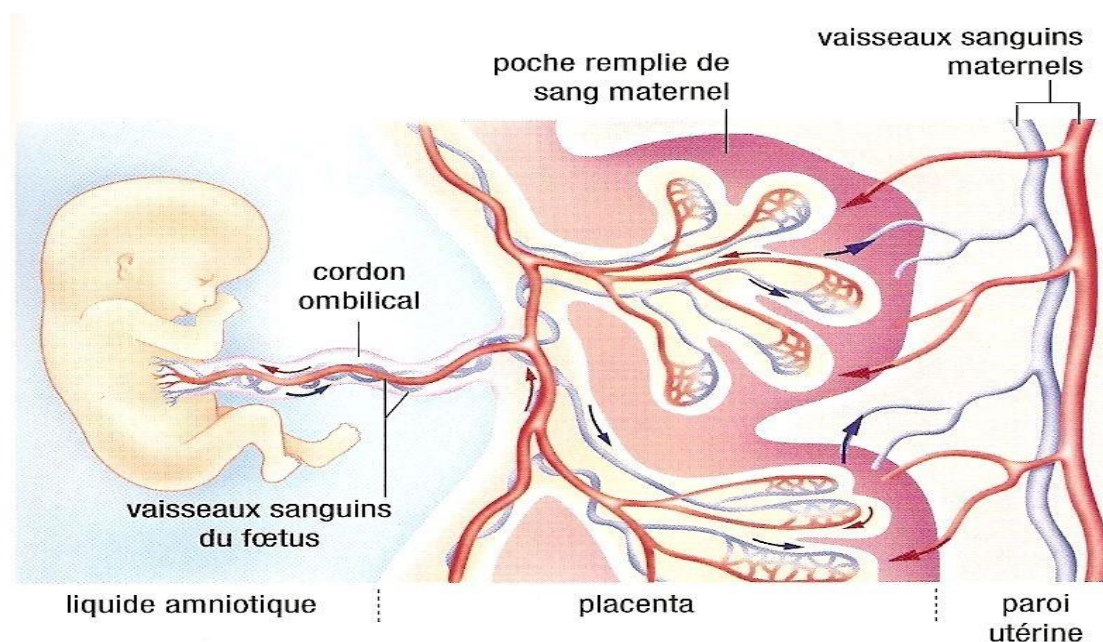


Figure 20 : échanges foeto-maternels au niveau du placenta[72]

Selon le stade du développement fœtal, le placenta assure une multitude de fonctions variées : échanges gazeux, excrétion, métabolisme hépatique, sécrétion hormonale, maintien de l'homéostasie[73].

1.1. Fonction respiratoire

Le placenta joue un rôle de poumon foetal. Elle est 15 fois moins efficace (à poids tissulaire équivalent) que le poumon réel. La fonction respiratoire du placenta permet l'apport d'oxygène au foetus et l'évacuation du dioxyde de carbone foetal. Les échanges vont se faire entre le sang maternel (riche en oxygène) et le sang artériel ombilical (mélange de sang artériel et veineux, pauvre en oxygène). L'oxygène va donc passer de la circulation maternelle vers la circulation foetale par diffusion ($PO_2 \text{ mat} > PO_2 \text{ foetale}$). Le sang foetal oxygéné repart vers le foetus par la veine ombilicale, alors que le sang maternel désaturé repart vers les veines utérines[74].

1.2. Fonction nutritive et excrétrice

L'apport nutritif du foetus, indispensable à sa croissance et à ses dépenses énergétiques sans cesse croissantes est assuré par la mère. L'eau traverse le placenta par diffusion dans le sens d'un gradient osmolaire. Les échanges d'eau augmentent avec la grossesse jusqu'à 35 semaines (3,5 litres/jour). Les électrolytes suivent les mouvements de l'eau. Le fer et le calcium ne passent que dans le sens mère-enfant.

Le glucose est la principale source d'énergie du foetus et passe par transport facilité. La glycémie foetale est égale aux $2/3$ de la glycémie maternelle, aussi est-elle fonction de cette dernière. Le placenta est capable de synthétiser et de stocker du glycogène au niveau du trophoblaste afin d'assurer les besoins locaux en glucose par glycogénolyse. Il faut noter que des modifications importantes du métabolisme des hydrates de carbone surviennent au cours de la grossesse, pour satisfaire notamment aux besoins du foetus et préparer à la lactation.

Les protéines ne passent pas la barrière placentaire, elles sont trop grosses. Les peptides et les acides aminés, en revanche, passent par transport actif et permettent ainsi au

foetus d'assurer sa propre synthèse protéique. Les acides aminés, précurseurs de la synthèse protéique foetale, proviennent de la dégradation des protéines maternelles. Le transfert placentaire se fait sous l'effet d'hormones telles que la GH (Growth Hormone) et la TSH (Thyroid Stimulating Hormone), contre un gradient de concentration (taux 2 à 3 fois plus élevé chez le foetus que chez la mère).

Les lipides et les triglycérides sont dégradés au niveau du placenta qui synthétise de nouvelles molécules lipidiques. Le cholestérol passe facilement la membrane placentaire ainsi que ses dérivés (en particulier les hormones stéroïdes).

Les vitamines hydrosolubles traversent facilement la membrane placentaire, en revanche le taux des vitamines liposolubles (A,D,E,K) est très bas dans la circulation foetale. La vitamine K, joue un rôle capital dans la coagulation sanguine et il est important de substituer le nouveau-né afin de prévenir la survenue d'hémorragies. Les transferts placentaires concernent également l'élimination des déchets du métabolisme foetal qui sont rejetés dans le sang maternel puis éliminés (urée, acide urique, créatinine)[74].

1.3. Fonction endocrine

Le placenta peut être assimilé à une volumineuse glande endocrine. Avant l'implantation, l'équilibre hormonal est assuré par les hormones ovariennes et pituitaires. Au début de la grossesse, la synthèse d'oestrogènes et de progestérone est assurée par le corps jaune gravidique, maintenu en activité par l'hormone chorionique gonadotrophine humaine (HCG). L'activité du corps jaune diminue progressivement dès la 8e semaine, pour être totalement suppléé par le placenta à la fin du 1e trimestre. Pendant la grossesse, le taux sanguin des différentes hormones chez la mère est régi par l'action combinée des hormones placentaires, gonadiques, hypophysaires et surrénaliennes foetales[75].

1.4. Fonction protectrice

Le placenta constitue au sens large «une barrière protectrice» contre les agents infectieux, cependant certains de ces agents peuvent franchir cette barrière d'emblée, ou suite à des lésions du placenta[75].

1.5. Régulation homéostatiques

Le placenta joue un rôle dans la thermorégulation (maintient de la température fœtale), pour éviter la surchauffe, de façon similaire à la peau, le placenta élimine les calories par diffusion[76].

2. Barrière placentaire

Le placenta permet d'apporter au fœtus les nutriments et le dioxygène nécessaires, à travers la membrane hémato-placentaire. C'est une mince barrière constituant une protection pour le fœtus contre certains agents pathogènes. En revanche, certaines substances, notamment les drogues et l'alcool peuvent échapper au contrôle de cette barrière, provoquant dans certains cas des malformations[77, 78]. Plusieurs mécanismes sont possibles afin de permettre le passage d'une substance à travers la barrière placentaire: (*voir figure 22*)

Le transport passif : il s'agit d'une perméabilité libre qui concerne uniquement les petites molécules. Il ne nécessite pas d'apport énergétique et peut mettre en jeu deux mécanismes différents :

- **La diffusion simple passive** : les molécules non polaires et liposolubles suivent un gradient de concentration en passant de la zone plus concentrée à la zone moins concentrée et ceci jusqu'à l'état d'équilibre, sans consommation d'énergie (ex : l'oxygène, le gaz carbonique, les graisses et l'alcool).
- **L'osmose** : diffusion d'un solvant à travers une membrane à perméabilité sélective (p.ex. membrane plasmique). L'eau fortement polaire ne peut traverser la bicouche lipidique des membranes plasmiques mais elle peut en revanche diffuser à travers les pores de ces membranes. Les aquaporines ou canaux hydriques sont des protéines membranaires formant des pores dans la membrane plasmique responsables du transport de l'eau.

- **Le transport facilité** : transport permettant à une molécule (p ex au glucose) de traverser la membrane plasmique grâce à l'intervention d'une molécule porteuse (protéine canal sélective).

Le transport actif : transfert à travers les membranes cellulaires contre un gradient de concentration avec apport d'énergie (Na^+/K^+ ou Ca^{++}), fournie par hydrolyse de l'Adénosine Tri Phosphate (ATP). C'est le cas par exemple des acides aminés : leur concentration est deux fois plus importante chez le fœtus que chez la mère. Ils vont permettre la synthèse des protéines qui elles ne passent pas la BP car elles sont trop grosses.

Le transport vésiculaire : (endocytose/exocytose) les macromolécules sont captées par les microvillosités et absorbées dans les cellules ou rejetées. C'est le cas notamment des immunoglobulines et de la bilirubine.

Le transport placentaire est lui-même fonctions de différents facteurs :

- **La liposolubilité des molécules** : plus la molécule est liposoluble, plus le passage est difficile.
- **Le poids moléculaire (PM)** des molécules : plus le PM est faible, plus le passage est facile. Par exemple, les lipides ne passent pas la BP, ils sont synthétisés à partir des acides gras qui eux passent à travers cette barrière grâce à leur faible PM.

L'état d'ionisation : une substance peu ionisée traverse la BP plus facilement

- **La liaison aux protéines plasmatiques (PP)**: si une molécule est peu liée aux PP, le passage sera facilité[79].

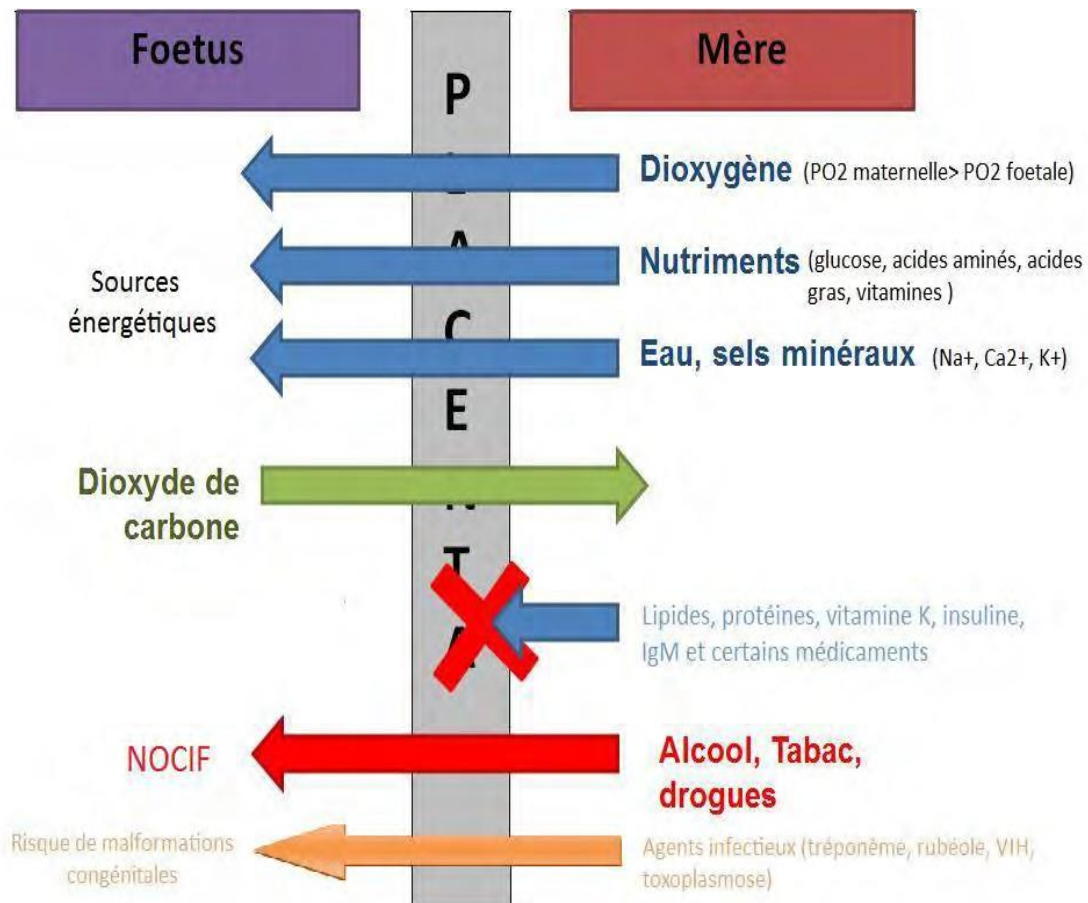


Figure 21 : perméabilité de la barrière placentaire[80]

3. Passage de l'alcool et ses conséquences

L'alcool passe passivement la barrière placentaire puis se retrouve dans le liquide amniotique et le sang foetal, à une concentration identique voire supérieure (dix fois plus) à celle du sang maternel. Ce taux plus élevé chez le foetus que chez la mère est directement lié à l'équipement enzymatique de détoxification du foetus qui n'est actif qu'à partir du deuxième mois de la grossesse ; son activité restant néanmoins faible durant toute la période de gestation[81, 82]. Le passage de l'alcool au niveau du placenta peut être responsable d'une diminution des échanges fœto-maternels, due à des spasmes des vaisseaux sanguins ombilicaux provoquant une souffrance voire une mort fœtale dans le cas d'alcoolisation chronique.

Le métabolisme du fœtus est faible, ce qui explique une plus longue exposition du fœtus à l'alcool et ses métabolites (substances révélées être tératogènes) ; ceci le rendant plus sensible à leurs effets. Philippe Dehaene illustre ce phénomène à travers cette citation « Quand la mère est gai, son enfant est ivre »[83].

L'élimination de l'éthanol quant à elle est régulée majoritairement par la biotransformation hépatique maternelle. Les capacités enzymatiques de la mère peuvent être dépassées dans le cas d'alcoolisme sévère et/ ou chronique et dépendent de facteurs génétiques. Une variabilité d'intoxication est la conséquence de ce polymorphisme génétique[80].

Pour conclure, l'élimination de l'alcool par le fœtus s'effectue à l'aide de trois mécanismes :

- Retour dans la circulation sanguine de la mère par le placenta.
- Oxydation de l'éthanol en acétate, système peu actif chez le fœtus.
- Passage dans le liquide amniotique où la concentration en alcool est plus faible que dans le placenta. Ceci augmente l'exposition fœtale au toxique : une réabsorption par ingestion et déglutition est alors possible. Le fœtus « baigne » dans un réservoir d'alcool.

III. Physiopathologie de l'alcool pendant la grossesse

La période de vulnérabilité maximale est le premier trimestre de la grossesse, mais les études épidémiologiques et expérimentales ont montré que la toxicité de l'alcool s'exerce tout au long de la gestation. Au premier trimestre la migration, la prolifération, l'organisation des cellules du cerveau est concernée, au dernier trimestre les lésions intéressent surtout le cervelet, l'hippocampe, le cortex préfrontal[84]. L'effet des alcoolisations aiguës pourrait être supérieur à celui de l'alcoolisation chronique[85], ce qui est bien sûr particulièrement inquiétant, car cette consommation aiguë est fréquente chez les jeunes, et en augmentation, or

les jeunes femmes qui s'adonnent à cela sont en majorité sans contraception, et l'intoxication aiguë peut survenir avant le diagnostic de grossesse.

L'éthanol et l'acétaldéhyde, qui est le produit de la dégradation hépatique de l'éthanol, ont été incriminés. Tous deux passent facilement la barrière placentaire. Les capacités enzymatiques hépatiques du fœtus sont très faibles, celles de la mère peuvent être dépassées en cas d'alcoolisme sévère et/ou chronique. Le fœtus peut donc se trouver exposé à une alcoolémie égale à celle de sa mère, mais l'élimination de l'alcool au niveau du compartiment fœtal étant beaucoup plus lente, le fœtus se trouve exposé plus longtemps.

L'alcool interfère avec les étapes de la multiplication des cellules cérébrales, de la migration neuronale et de la synaptogenèse[86]. Son rôle causal est confirmé par le fait que les femmes ayant accouché d'enfants porteurs du SAF et devenues ensuite abstinentes mettent au monde des enfants sains[87].

1. Mécanismes possibles

Plusieurs explications aux lésions ont été proposées, qui ne sont pas incompatibles entre elles :

- Le déficit en acide rétinolique, provoqué par compétition enzymatique avec la dégradation de l'éthanol, favorise l'apoptose cellulaire des crêtes neurales et les anomalies de migration, conduisant aux anomalies cérébrales et faciales[87-89].
- Une modification du fonctionnement de plusieurs récepteurs des cellules cérébrales, ce qui favorise la dégénérescence neuronale[90].
- Un défaut de liaison aux récepteurs à l'insuline, nécessaires à la viabilité, à la formation des synapses et la production d'acétylcholine[91].

L'éthanol agit comme un neurotoxique, entraînant un stress oxydatif, des lésions de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et une dysfonction mitochondriale.

2. Rôle de facteurs génétiques

La susceptibilité individuelle de la mère (activités enzymatiques hépatiques) mais aussi celle du fœtus, interviennent. Le polymorphisme du gène ADH1B de l'alcool déshydrogénase, chez la mère, comme peut-être chez le fœtus, intervient dans la susceptibilité aux lésions.

L'expression du gène CYP2E1 du cytochrome P450 E1 intervient aussi dans le métabolisme de l'éthanol, et peut intervenir dans la susceptibilité au SAF. Les différences entre les jumeaux indiquent que les facteurs génétiques interviennent dans l'impact de l'alcool sur le développement fœtal : parmi les paires de jumeaux dizygotes les atteintes sont de sévérités très différentes, alors que les monozygotes sont atteints de SAF concordants[85, 92, 93]. Les facteurs génétiques pourraient intervenir dans l'existence ou non des lésions et dans leur degré.

3. Autres facteurs

Citons la malnutrition, dont le rôle n'est pas essentiel dans le déterminisme du retard de croissance intra-utérin (RCIU) , les carences en acide folique et en zinc. On a aussi invoqué le rôle d'une diminution des réserves et de l'utilisation du glycogène fœtal, une moindre résistance à l'hypoxie, celui du tabagisme associé[94]. Enfin, les femmes relativement âgées mettraient davantage en danger le fœtus que les jeunes (mais L'alcoolisme chronique augmente avec l'âge).

4. Effets de l'alcool :

Chaque année en France, l'alcool est impliqué dans 37 000 décès, par cancer des voies aérodigestives supérieures, par cirrhose, ou par psychose et dépendance alcoolique, soit 1 décès par cancer sur 9. Un tiers des accidents mortels de la circulation a pour cause l'alcool. Les consommateurs de boissons alcoolisées s'exposent au risque d'endommager de nombreux organes de leur corps et, comme nous le verrons plus loin, d'altérer leurs relations socioprofessionnelles[95, 96].

4.1. Effet immédiat :

4.1.1. Clinique :

Les effets cliniques surviennent suite à un excès aigu, lorsque la personne boit de façon unique et démesurée. Ce phénomène d'ivresse (binge drinking), faisant référence à une alcoolisation massive et rapide. L'alcool est à l'origine d'une toxicité qui lui est propre, puisqu'il entraîne une atteinte des structures nerveuses qui aura les conséquences suivantes : Une dépression centrale – Atteinte de la conscience – Coma. Le délai de survenu des effets est différent selon les personnes et la quantité ingérée.

L'intoxication aigue se caractérise par trois phases distinctes, selon le taux d'alcoolémie:

○ Phase d'excitation (1g/L)

A faible concentration plasmatique, l'alcool stimule le SNC, entraînant une certaine euphorie, jovialité, loquacité, désinhibition mais aussi une incoordination motrice ainsi qu'un retard des réflexes[97, 98].

○ Phase dépressive ou d'ivresse (1 à 2g/L)

A dose plus élevée, l'éthanol a un effet dépressif sur le SNC, ce qui peut entraîner un temps de réaction plus long, une baisse de l'attention, des troubles de l'équilibre (incoordination et titubation) plus marqués, ainsi que la survenue de vertiges. Il existe des formes particulières d'ivresse :

L'ivresse pathologique : dans laquelle la personne présentera un caractère plutôt furieux, agressif, délirant (discours incohérent) voire hallucinatoire. Suite à cela, la personne présentera un sommeil profond suivie d'une amnésie lacunaire (perte de mémoire suite à une perte de conscience ou à un épisode de confusion mentale).

L'ivresse convulsivante : survenant suite à un abaissement du seuil épiléptogène. Il s'agit le plus souvent d'une crise généralisée unique au cours d'une intoxication aiguë chez un buveur occasionnel, ne nécessitant pas de traitement antiépileptique. Dans cette deuxième phase, le début d'une sédation, des troubles de la vigilance peuvent se manifester[97, 98].

○ Phase de paralysie ou phase comateuse (3g/L)

Cette dernière phase se définit par la survenue d'une paralysie entraînant un coma calme et hypotonique. Ce dernier, plus connu sous le terme de coma éthylique, se caractérise par une bradycardie et une hypotension modérées[97, 99].

Les signes cliniques régressent généralement dans les 3 à 6 heures après arrêt de consommation de boissons alcoolisées. En moyenne, une femme élimine 0,10 g d'alcool par heure et un homme 0,15 g par heure.

4.1.2. Biologiques

Aux signes cliniques, s'ajoutent des modifications au niveau biologique, conséquences directes de l'excès d'éthanol sur les processus métaboliques de notre organisme. Prenons l'exemple de l'augmentation importante de NADH (coenzyme nécessaire à la double oxydation de l'éthanol) lors de l'ingestion d'alcool en quantité trop importante, qui induit[82, 100] :

- ✓ Une augmentation de Lactate/Pyruvate dans le sang et les hépatocytes
- ✓ Une hypertriglycéridémie
- ✓ Une diminution du catabolisme des acides gras (AG)
- ✓ Une diminution de la néoglucogenèse entraînant une hypoglycémie

4.2. Effets à long terme sur l'organisme

L'intoxication chronique ou éthyliste peut être la cause directe de plus de trente maladies (cirrhose, hépatite, syndrome d'alcoolisation fœtale...) et peut contribuer au développement de cancers et/ou maladies cardiovasculaires[101].

4.2.1. Atteintes hépatiques

Chez l'homme, l'acétaldéhyde a une concentration élevée, endommage plusieurs tissus, ses effets sont plus marqués au niveau hépatique car le foie est le grand responsable de la transformation de l'alcool ingéré : les intoxications ont inévitablement des répercussions sur cet organe. Lorsque l'on consomme de l'alcool, en quantité trop importante pour les capacités de notre foie, il en résulte les lésions suivantes[102] : l'accumulation de graisses - l'inflammation : appelée hépatite alcoolique - la cirrhose.

4.2.2. Atteintes cérébrales

Le cerveau ayant une grande sensibilité et présentant une fragilité à l'alcool, de nombreuses complications vont s'y manifester, tant au niveau central que périphérique. Au niveau cérébral, l'alcool a un effet sur les membranes cellulaires et sur les neurotransmetteurs. L'altération du fonctionnement cellulaire est dose-dépendant et aura des répercussions sur les canaux ioniques, les NT (glutamate et GABA) et leurs récepteurs ainsi que sur la régulation de l'expression des gènes.

- **La polynévrite** : Elle survient suite à la toxicité directe de l'alcool
- **L'épilepsie** : S'il est consommé de manière aigue ou chronique, il peut être la cause de la survenue de crises d'épilepsie
- **La névrite optique** : C'est une altération des nerfs optiques, ici induite par l'alcool, qui se caractérise par une baisse progressive de l'acuité visuelle.
- **La démence alcoolique** : Après plusieurs années d'alcoolisme, la personne peut présenter des signes identiques à une démence : troubles de la mémoire, de l'apprentissage, spatio-temporels, psychomoteurs, difficulté à raisonner[103].

4.2.3. Atteintes pancréatiques

Dans 80 à 90 % des cas, l'alcool est la cause de la pancréatite, aiguë ou chronique. La pancréatite aiguë, survenant en début de l'intoxication, se caractérise par la survenue de douleurs abdominales et de vomissements, pouvant persister même à l'arrêt de boisson. Dans certain cas, cette pancréatite s'accompagne de troubles métaboliques et/ou circulatoires, causant le décès de la personne[102].

4.2.4. Atteintes du tube digestif



L'œsophage peut être touché, ce qui se manifeste par des aigreurs ou des brûlures du creux épigastrique. Les aliments ne passent pas par l'intestin, ils sont reflusés vers l'œsophage, ceci provoquant une inflammation, aiguë ou chronique, appelée œsophagite. Cette dernière provoque à son tour des brûlures lors de l'ingestion d'alcool, d'aliments chauds ou liquides et peut évoluer en ulcère. C'est aussi un facteur de risque de survenue du cancer de l'œsophage, risque augmenté notamment s'il y a association alcool/tabac[102].

4.2.5. Atteintes cardiovasculaires



Selon la quantité d'alcool consommée, les pressions artérielles peuvent augmenter, variant de 2,7 mm Hg si l'on consomme 4 à 6 verres par jour jusqu'à 4,6 mm Hg si plus de 7 verres. Ce phénomène est plus net chez les buveurs de plus de 40 ans. Les complications de cette hypertension artérielle sont l'angine de poitrine et une arythmie cardiaque[102, 103].

4.2.6. Dépendance

L'alcoolisation peut provoquer une réelle dépendance : la personne est alors dans l'incapacité de réduire ou d'arrêter sa consommation d'alcool, au risque de faire un malaise ou de présenter des troubles psychologiques (dépression, anorexie, troubles du comportement) et physiques (tremblements, sueurs, crampes). Ces signes de manque se manifestent quand l'alcoolémie est proche de zéro. Le sujet boit pour faire disparaître ces symptômes[103].



Partie III:
Ensemble des effets
causés par l'alcool au
cours de la grossesse



I. Impact sur la mère

1. Avortement spontané

L'avortement spontané ou fausse couche, est une des conséquences de l'association grossesse/alcool. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il se définit par « l'expulsion d'un embryon ou d'un fœtus, avant un âge gestationnel d'environ 20 semaines et ayant un poids inférieur à 500g »[104].

Une étude menée par *Allebeck et Olsen* a montré que la consommation d'alcool était responsable d'une augmentation du nombre d'avortements spontanés. Cette hausse serait deux fois plus importante chez les femmes enceintes consommatrices de boissons alcoolisées ; risque augmenté si la consommation s'élève à 1-2 verre(s) par jour d'après *Harlap et Shiono*[105, 106]. Il est important de souligner que le tabagisme est autant incriminé que l'alcool ; cette poly consommation favorisant davantage la survenue d'une fausse couche[104].

2. Prématurité

D'après l'OMS, nous parlons d'accouchement prématuré lorsque ce dernier survient avant la 37ème semaine d'aménorrhée (SA). Une grossesse est dite « à terme » lorsque l'accouchement a lieu entre la 37ème et la 41ème SA. Nous distinguons plusieurs stades de prématurité[107]:

- **Petite prématurité** : début 33ème SA- fin 36ème SA.
- **Grande prématurité** : début 28ème SA à fin 32ème SA.
- **Très grande prématurité** : début 26ème SA à fin 27ème SA.
- **Extrême prématurité** : avant la 26ème SA.

Il y a deux types d'accouchement prématuré : induit ou spontané (60-70% des cas). La majorité des accouchements prématurés liés à une consommation d'alcool est de type spontané. Une prématurité peut être responsable de complications pulmonaires, cérébrales et digestives, voire de séquelles neurologiques.

Les accouchements prématurés induits sont réalisés après décision médicale, lorsque la grossesse est jugée trop menaçante pour la santé de la mère et/ ou du fœtus. Prenons l'exemple de l'alcool qui peut diminuer la circulation sanguine en générant un spasme au niveau des vaisseaux ombilicaux, entraînant ainsi une souffrance fœtale. Dans le cas d'alcoolisme chronique, ces spasmes à répétition peuvent être la cause d'une mort in-utéro par hypoxie. C'est pourquoi une césarienne, dans un délai très rapide, est alors déterminante pour la survie du bébé mais aussi de la mère.

Plusieurs travaux (*Kaminski et Larroque*) ont permis d'établir un lien entre une consommation d'alcool chez la future mère et une durée de gestation plus courte[105]. Selon les suédois *Kesmokell et coll*, le seuil de survenue de cette prématurité serait d'au moins 10 verres par semaine consommés[105]. D'après une étude menée par *Toutain et coll*[108], une différence significative s'observait entre trois groupes de nouveaux nés : le groupe 1 regrouperait des mères ayant maintenue leur consommation d'alcool durant leur grossesse, le groupe 2 lui était composé de femmes ayant réduits leur fréquence de consommation et enfin le groupe 3 était composé de mères abstinentes. Le groupe 1 présentait des taux de prématurés bien plus élevés : 30% des naissances étaient prématurées contre 20% et 17% pour les groupes 2 et 3 respectivement.

D'autres facteurs associés à l'abus de ce toxique peuvent favoriser un accouchement prématuré spontané : consommations d'autres toxiques (tabac, héroïne, benzodiazépines), grossesse multiples, âge de la mère (inférieur à 18 ans ou supérieur à 35 ans), mauvais suivi de la grossesse, conditions socio-économiques difficiles.

3. Hématome retro placentaire (HRP)

La responsabilité de l'alcool dans la survenue d'un hématome rétro-placentaire commence à être démontrée[109]. C'est une complication très grave, qui peut mettre en jeu la vie de la mère mais aussi celle de l'enfant à naître. Cet hématome peut être responsable d'une hémorragie, massive dans certains cas, entre le placenta et l'utérus, entraînant ainsi un décollement prématuré du placenta dont les conséquences sont les suivantes :

- Une souffrance fœtale aigüe suite à un défaut d'oxygénation du fœtus.
- Une anémie maternelle plus ou moins importante selon l'intensité des saignements.
- Un risque de décès chez la mère dû à un choc hypovolémique (suite à une perte importante de sang) ou au phénomène de coagulation intravasculaire disséminée (libération de substance coagulante suite au décollement du placenta). Une prise en charge rapide et adaptée doit alors être envisagée car les conséquences peuvent être fatales : le traitement consiste généralement à l'évacuation du contenu de l'utérus, soit l'expulsion de l'hématome et de la grossesse.

Dans l'HRP, les signes évoquant un décollement soudain du placenta chez la mère sont les suivants : des douleurs abdominales et/ou pelviennes soudaines, des contractions utérines de forte intensité (longues et rapprochées), saignements génitaux de couleur noire (sang ayant déjà coagulé) et d'intensité variable.

4. Déficit en micronutriments

Les apports en vitamines augmentent lors d'une grossesse « normale », notamment les besoins en folates, en fer et en vitamines D. Or, une alcoolisation est elle-même responsable d'une baisse de la plupart des oligoéléments et vitamines. Dans la majorité des cas, elle est très souvent associée à une malnutrition, à l'origine d'une carence d'apport, ce qui par conséquent accentue la carence en minéraux et vitamines induits par l'alcool.

Le stress oxydatif peut aussi expliquer ce trouble en micronutriments. Il est généré lors du métabolisme de l'alcool et induit un déséquilibre anti/pro oxydant avec une majorité de pro-oxydant tels que le fer. Cette hausse active la défense anti oxydante de notre organisme qui est affaiblie : augmentation d'activités enzymatiques (catalase, glutathion peroxydase, superoxyde dismutase), nécessitant des catalyseurs (zinc, manganèse, cuivre) ou anti oxydants tels que vit E ou C[110].

Chez de nombreux alcooliques chroniques, nous retrouvons une hypovitaminose : 20 à 73% en vitamine B1 (causant des troubles neuropsychologiques), 50% en vitamine B6, 30% en vitamine E.

Un déficit en vitamine A, associé ou non à une hypozincémie, peut entraîner des troubles de la vision nocturne et/ou un hypogonadisme. Le zinc (Zn) est un oligo-élément essentiel pour la croissance cellulaire : son passage à travers le placenta est primordial. La vitamine A et son métabolite (l'acide rétinoïque) auraient un rôle de facteur de transcription puisqu'ils moduleraient l'expression de plus de 200 gènes, dont ceux impliqués dans l'embryogénèse et la différenciation (*Kastner et coll*) [111]. Ainsi, un déficit chez le fœtus aurait une conséquence sur son développement. Cependant, il faut être très vigilant quant à la possibilité de supplémenter la mère en vitamine A car à contrario, une hypervitaminose A sévère chez la mère peut entraîner des malformations congénitales chez le futur nouveau-né.

Enfin, l'alcoolisation chronique entraîne une augmentation de l'activité du CYP 450, ce dernier permettant l'hydroxylation de la vit D en 25 hydroxy vit D (forme circulante). On devrait donc avoir une augmentation de cette forme circulante chez les alcooliques. Or certains travaux ont révélé le contraire, ce qui laisse présumer que les besoins augmentent chez les buveurs chroniques et qu'ils présentent une insuffisance d'apport en vitamine D[110].

La nature des boissons alcoolisées joue un rôle dans ces carences : prenons l'exemple des buveurs de vins, plus carencés en folates que les buveurs de bières car la bière est riche en folates[110]. Une carence en acide folique peut induire des atteintes neurologiques (anomalie de la fermeture du tube neural) et un retard de croissance. De plus, l'acide folique est essentiel

à la synthèse d'acides nucléiques et nécessaire à toute division cellulaire. La vitamine B12 permet de faciliter l'entrée de l'acide folique dans les globules rouges immatures.

5. Autres complications

Comme nous l'avons vu précédemment, d'autres manifestations peuvent aussi survenir lors d'une grossesse, s'il y a abus d'alcool :

- Inflammations des viscères (aigües ou chroniques): hépatites, pancréatites, gastrites, œsophagites.
- Risque de traumatismes (accidents de la circulation, chutes) : une hémorragie fœto-maternelle peut survenir dans 8 à 30% des cas en post-traumatisme et un décollement du placenta dans 40% en cas de traumatismes majeurs[112].
- Risque de convulsions
- Risque de délirium tremens lors d'un sevrage brutal. Il se caractérise par l'apparition de symptômes 6 à 8 heures après le dernier verre : instabilité, anxiété, tremblements, nausées. S'il se poursuit plus longtemps, les troubles évoluent vers un état confusionnel, des hallucinations, des troubles du rythme et de la fièvre. Dans 30% des cas, en l'absence de traitement, le délirium tremens peut causer la mort[102].
- Signes de manque : ils peuvent survenir 48h après l'accouchement et poser problèmes post-partum. La mère peut devenir violente et/ ou avoir des problèmes pour porter son enfant et s'occuper de lui. Elle sera alors supplémentée en vitamines, en particulier en thiamine (vitamine B1). Avant la sortie, un système d'encadrement doit être mis en place.

II. Impact sur l'embryon et le fœtus

Selon le stade de développement durant lequel la future mère sera en contact avec de l'alcool, nous serons face à une atteinte embryonnaire ou fœtale, affectant divers organes. Nous parlons de développement embryonnaire du premier au 61^{ème} jour. Ensuite, le développement fœtal lui succède, du 61^{ème} jour (nous sommes alors au début du troisième mois) jusqu'au terme de la grossesse. Cette période se caractérise essentiellement par la croissance, la différenciation et la maturation des viscères[77].

La consommation d'alcool par la mère au cours de la grossesse est à l'origine d'un ensemble de troubles causés par l'alcoolisation fœtale (ETCAF) représentant environ 1% des naissances en France. La forme la plus grave est le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale (SAF), détaillé dans la partie suivante : il représente actuellement 1‰ des naissances.

1. Au 1er trimestre

Comme nous avons pu le voir, ce premier trimestre correspond au développement embryonnaire. C'est à ce premier stade que se déroule l'organogénèse, la formation du système nerveux (phénomène de neurulation) ainsi que les premiers échanges sanguins mère-embryon. Les cellules de l'embryon, initialement identiques, vont se différencier entre la 3^{ème} et la 8^{ème} semaine de gestation afin de se spécialiser et former les divers organes (organogénèse). Dans 10 à 30% des cas, selon l'importance d'alcoolisation, de nombreuses malformations congénitales sont susceptibles de se développer[77, 111].

D'après la figure 23 ci-dessous, nous pouvons constater que les cellules embryonnaires sont très sensibles à l'alcool : la vulnérabilité alcoolique est alors maximale.

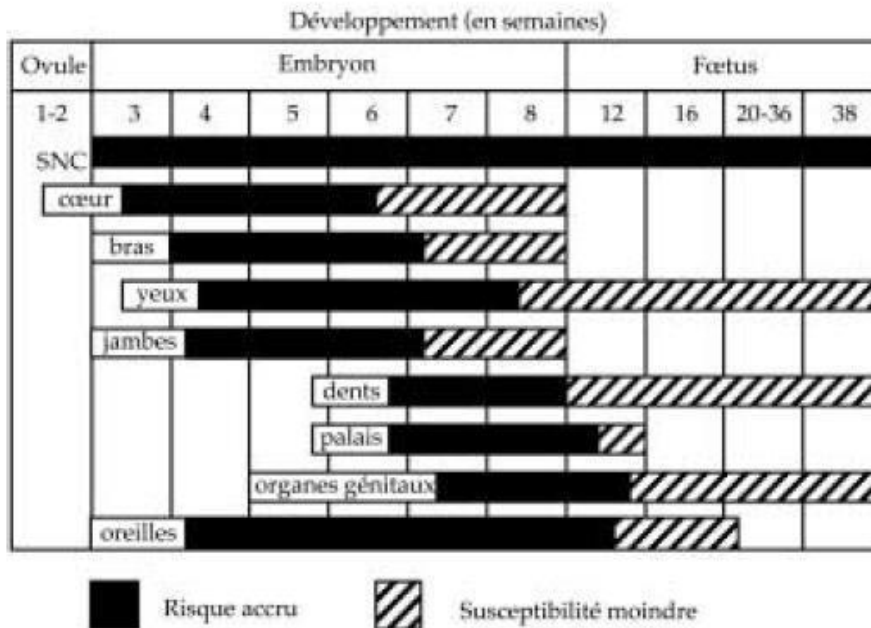


Figure 22 : périodes de développement des différents organes et sensibilité correspondante aux effets d'une exposition à l'alcool[111]

Dès la 3^{ème} semaine, le cerveau commence à maturer, donnant naissance au tube neural et à la crête neurale. D'après *Cartwright et Smith*, la consommation d'alcool au cours de cette première phase pourrait détruire les cellules de la crête neurale et ainsi engendrer des malformations cérébrales et/ou craniofaciales (retrouvées principalement dans le SAF, décrit plus tard). Un déficit en acide rétinoïque augmenterait le risque de survenue de ces malformations[111].

Le cerveau possède une particularité puisqu'il est le seul organe à être vulnérable durant toute la grossesse. Cependant, il présente une différence de sensibilité aux effets de ce toxique selon les régions cérébrales : des études expérimentales et cliniques ont révélé que l'hippocampe, le cervelet et le cortex cérébral étaient plus vulnérables par rapport aux autres aires cérébrales. Ainsi a été employé le terme de « vulnérabilité sélective » en ce qui concerne le système nerveux central.

Des malformations au niveau du cœur (défaut de communication inter ventriculaire et/ou auriculaire, anomalies des gros vaisseaux, tétralogie de Fallot), des membres inférieurs et supérieurs (synostose radio-cubitale, thorax en entonnoir, anomalies vertébrales, des doigts, mains ou pieds) peuvent se développer jusqu'à la fin de la huitième semaine de gestation. Le risque est d'autant plus accru au cours des six premières semaines.

Les yeux, les dents et les organes génitaux sont susceptibles de présenter des malformations jusqu'à la fin de la grossesse, avec un risque beaucoup plus élevé durant le stade embryonnaire. Concernant l'organe de la vision, cela se manifeste entre autres par un strabisme, une myopie, des troubles de la réfraction, une anomalie vasculaire de la rétine voire une cataracte. Une dentition défectueuse peut survenir, se caractérisant par une atteinte de l'émail, une mauvaise position des dents. Enfin, au niveau de l'appareil génital, les atteintes diffèrent selon le sexe : chez les filles, cela se caractérisera par une clitoromégalie, une hypoplasie des grandes lèvres ou un vagin double alors que chez les garçons, cela sera une absence des testicules dans le scrotum (cryptorchidie).

Le palais (présence d'un bec de lièvre) et les oreilles (surdité de perception et/ ou de transmission possible) sont respectivement des cibles de l'alcool jusqu'à la 12 me et 16 me semaine de développement.

Ceci peut s'ajouter à des atteintes de l'appareil rénal (hypoplasie ou aplasie rénale, hydronéphrose), digestif (sténose du pylore) voire hépatique (hépatomégalie). Ainsi, au cours de ce premier trimestre, tous les organes peuvent être la cible de ce toxique : nous parlons de Malformations Congénitales Liées à l'Alcool (MCLA).

2. Au 2 me trimestre

A partir du 3 me mois, nous employons désormais le terme de fœtus. A ce stade de gestation, c'est seulement le cerveau qui est atteint car c'est à cette période que se déroule la maturation des aires cérébrales. Les neurones continuent de proliférer dans le cerveau primitif puis à partir du 4 me mois, ils migrent en direction du cortex cérébral, le long des cellules gliales : ces dernières servent de guide aux neurones et permettent leur migration. Ce

processus serait altéré par l'alcool d'après *Miller et Robertson*, conduisant à une mauvaise distribution des neurones. Par conséquent, la consommation d'alcool est corrélée à des troubles neurodéveloppementaux regroupés sous le terme de **Désordres Neurologiques Liés à l'Alcool (DNLA)**. Ils sont définis par l'association d'anomalies neurologiques et comportementales, sans la présence d'autres malformations. Au moins une anomalie du SNC est associée aux désordres neurologiques (*voir tableau 3 ci-dessous*). C'est en réalité un SAF incomplet (ou EAF).

Tableau III : anomalies neurologiques rencontrées chez les personnes atteintes de Désordres Neurologiques Liés à l'Alcool[80]

Anomalie du SNC	Désordres neurologiques
Microcéphalie (diminution de la masse cérébrale) : elle serait corrélée au quotient intellectuel	Troubles de la motricité
Agénésie partielle ou complète du corps calleux	Surdité de perception
Hypoplasie du cervelet	Mauvaise coordination œil-main,
Hydrocéphalie	
Anomalie du tube neural (spina bifida, méningocèle)	

A ceci peut s'ajouter un déficit intellectuel avec des difficultés d'apprentissage, des troubles de l'expression orale, de l'attention et de la mémoire, une dyscalculie.

Nous avons vu précédemment que certaines régions du cerveau étaient plus vulnérables que d'autres. Rappelons les différentes fonctions exécutées par ces dernières[113]:

- **Le cortex cérébral** : il est le centre de contrôle des fonctions nerveuses les plus élaborées telles que le langage, la perception, le raisonnement et la mémoire. Il est aussi le siège de la motricité volontaire et de la sensibilité (aires auditive, visuelle et sensorielle) .*Miller* a établi en 1992 que l'exposition in utéro à l'alcool diminuerait de 13% la masse corticale et que les neurones seraient moins nombreuses dans le cortex moteur.
- **L'hippocampe** : il est le siège du système limbique et joue un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation. Des lésions à ce niveau peuvent expliquer une certaine irritabilité, une dépression et / ou des difficultés d'apprentissage, visibles plus tard.
- **Le cervelet** : il entre en jeu dans le contrôle des fonctions motrices, notamment dans le maintien de l'équilibre, du tonus musculaire et de la posture. L'alcool induit un rétrécissement du cervelet, troublant ainsi sa constitution. Selon plusieurs travaux de recherches, (*Riikonen, Mattson et Riley, Harris-Collazo et al*) cette diminution de taille serait due à la destruction des cellules de Purkinje (neurones GABAergique du cortex cérébelleux), vulnérables lors de leur différenciation. En 1996, *Sowell et al* ont montré que les enfants exposés in utéro à l'alcool présentaient une hypotrophie du vermis. Lorsque le cervelet est atteint, le nourrisson puis l'enfant auront des difficultés dans l'exécution de certaines activités (marche, parole, alimentation)

Parmi ces trois structures, c'est principalement le cortex cérébral qui est le plus touché.

3. Au 3ème trimestre

Le dernier trimestre de la grossesse correspond à une période de croissance cérébrale intense et donc par conséquent à une augmentation de la taille du cerveau. C'est à partir du sixième mois que le fœtus se développe, en taille et en poids.

Nous pouvons observer une augmentation de taille et une différenciation des neurones ainsi que l'installation des synapses. La synapse est une zone de connexion permettant le passage de l'influx nerveux. Ce dernier se transmet soit entre deux neurones, soit entre un neurone et un muscle, soit par l'intermédiaire de la plaque motrice. C'est au cours de ces trois

derniers mois que l'alcool est le plus dévastateur car c'est à ce moment que la communication cellulaire se met en place.

Un déséquilibre nutritionnel à cette période de gestation peut s'avérer être fatale pour la croissance physiologique du futur nouveau-né. Ce dernier a besoin de vitamines et minéraux, en quantité suffisante, afin de se développer correctement. D'autres anomalies peuvent survenir lors d'une alcoolisation au troisième trimestre :

- Hernies inguinales, diaphragmiques
- Sténose du pylore
- Dysplasie musculaire
- Angiomes tubéreux

Ainsi, nous venons de voir que le premier trimestre de la grossesse était la période durant laquelle la vulnérabilité de l'embryon était maximale. Le risque de malformations structurelles et anatomiques est alors très important. Néanmoins, au cours des deux derniers trimestres, l'alcool exerce toujours une toxicité sur le fœtus puisqu'il augmente le risque d'atteintes cérébrales et de retard de croissance intra-utérin. En plus d'être fonction de la période de développement, de la quantité absorbée, du métabolisme maternel, les effets de l'alcool sont aussi influencés par la sensibilité individuelle du fœtus. *Chabrolle. J-P et al* [113] l'illustre à travers la citation suivante « la réponse d'un organisme en développement à un toxique dépend de la dose administrée, de la susceptibilité génétique de l'individu et de celle de son stade de développement ».

III. Impact sur le nouveau-né

Comme nous avons pu le constater, l'alcool entraîne de sévères atteintes fœtales, qui auront par la suite de lourdes conséquences sur le développement fonctionnel et cérébral de l'enfant. Cet ETCAF regroupe toutes les répercussions (physiques, cognitives et comportementales) susceptibles d'être observées chez les enfants dont la mère a été consommatrice d'alcool durant la grossesse. L'ancienneté de l'alcoolisme est un facteur aggravant. De plus, une femme ayant déjà eu un enfant atteint d'un SAF à un fort risque de récurrence pour son futur enfant si elle continue à boire.

1. Syndrome d'Alcoolisation Fœtale

Le pédiatre Paul Lemoine a décrit pour la première fois en 1968 tout un éventail de problèmes neurodéveloppementaux et physiques,[114] observés chez les enfants de mères ayant des problèmes d'alcool. C'est la ressemblance physique des enfants qui a attiré l'attention du pédiatre et qui en discutant avec les infirmières a trouvé leur point commun : leurs mères étaient de « grandes alcooliques ». Mais ce n'est qu'en 1973 que le terme de syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF), décrivant les altérations communes de ces enfants, fut introduit lors d'une étude réalisée en 1973 par Jones et Smith[115].

Le SAF est le nom donné à un groupe de malformations physiques et d'atteintes mentales, causées par l'exposition prénatale du fœtus à l'alcool. Il regroupe les quatre anomalies suivantes :

- Un **retard de croissance intra-utérin** (RCIU) : Il touche de manière proportionnelle le poids, la taille et le périmètre crânien et c'est l'un des principaux critères de diagnostics du SAF. Plus de 80 % des individus atteints d'un SAF présentent une microcéphalie[116]. Des études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont mis en évidence une réduction du volume cérébral total des enfants atteints de SAF, mais aussi des enfants exposés à l'alcool in utero mais ne présentant pas de SAF[117, 118].

- Une **dysmorphie crânio-faciale** : Elles sont caractéristiques et entrent dans la définition du syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF). Certaines sont accessibles à l'examen échographique. Les principales anomalies sont[119] :
 - Un rétrécissement des fentes palpébrales.
 - Un raccourcissement du nez avec ensellure nasale marquée et antéversion des narines.
 - Un philtrum convexe vers l'avant et allongé, une lèvre supérieure fine avec effacement des piliers et de l'arc de Cupidon.
 - Un front bombé et étroit avec fosses temporales profondes ;
 - Une hypoplasie du maxillaire inférieur avec microrétrognathisme
 - Une microcéphalie.

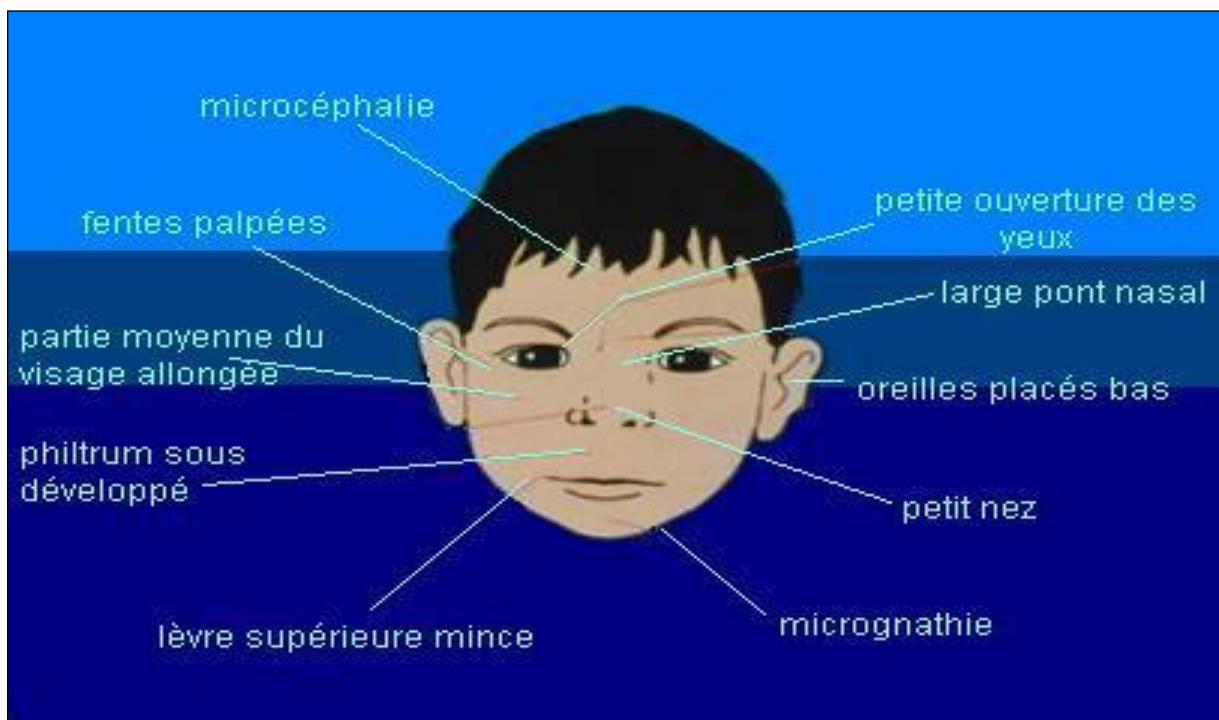


Figure 23 : signes de la dysmorphie faciale caractéristique d'un enfant atteint d'un SAF[119]

D'autres anomalies sont possibles, intéressantes à connaître pour orienter vers une étiologie : une implantation basse des cheveux, des arcades sourcilières arrondies en « ailes de mouette », une hypoplasie de la cloison nasale, une bouche en chapeau de gendarme, des fentes labiales ou labiopalatines, un hirsutisme frontal, une saillie de la suture métopique. Au niveau des yeux on peut relever un ptôsis de la paupière, un strabisme, une obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales, un épicanthus, une cataracte, des opacités cornéennes, une rétinite pigmentaire, une microphthalmie. Les oreilles sont décollées, mal ourlées, bas implantées, à bord supérieur horizontal, avec rotation postérieure de l'hélix et conque mal formée. Pendant l'enfance, les traits persistent pour se modifier à l'adolescence. À l'âge adulte, le visage est allongé avec un nez devenu très saillant. Le menton est massif, mais reste en retrait. La microcéphalie persiste une fois sur deux[120].

- Des **malformations congénitales** : l'exposition à l'alcool pendant le premier trimestre de vie intra-utérine peut induire des malformations congénitales. Ainsi les enfants souffrent souvent de cardiopathies, d'anomalies du système nerveux (spina bifida, hydrocéphalies, méningocèles), d'anomalies du squelette et du tissu musculaire. Des angiomes cutanés et des fentes labio-palatines sont aussi souvent rencontrés[121].
- Des **atteintes neuro-comportementales** : Aux anomalies structurales et au retard de croissance s'ajoute tout un spectre de troubles neurocomportementaux. Il est décrit des capacités intellectuelles diminuées avec une moyenne très faible des valeurs du quotient intellectuel dépassant rarement 70 ; les valeurs individuelles peuvent s'étendre très largement de 20 à 100[122]. Ces déficits intellectuels peuvent s'exprimer même en l'absence de malformations faciales spécifiques[123]. L'hyperactivité est aussi considérée comme un des symptômes majeurs des enfants exposés in utero à l'alcool[124]. L'hyperactivité persiste pendant l'enfance et certains auteurs suggèrent que le niveau d'activité des enfants pourrait être un indicateur plus sensible des effets tératogènes de l'alcool relativement aux altérations physiques[125]. Cette hyperactivité est aussi observée chez des enfants exposés in utero mais qui présentent un quotient intellectuel semblable à la moyenne. Des déficits cognitifs, mnésiques sont aussi largement rapportés associés à des troubles des apprentissages, qui peuvent s'exprimer à bas bruit pendant la petite enfance et se révéler au moment de la scolarisation[126].

2. Effets à long terme de l'exposition prénatale à l'alcool

Chez l'adulte atteint d'un SAF, le retard de croissance est persistant et le volume crânien reste inférieur à la normale, et ce, d'autant plus que l'alcoolisation maternelle aura été importante[127]. Cependant, la persistance de ces malformations semble moins invalidante que les troubles psychiques qui se développent à l'âge adulte[128]. Différents comportements liés à l'agressivité, aux troubles de la personnalité ou des désordres psychotiques ont ainsi été décrits[129]. Des études rétrospectives montrent aussi que l'exposition prénatale à l'alcool présentait 3 fois plus de risque d'avoir un comportement « délinquant »[130].L'exposition prénatale à l'alcool semble donc être un facteur prédictif de la présence de troubles psychiatriques tels que les comportements antisociaux ou psychotiques. Aux troubles psychiques s'ajoutent, pour de nombreux cas, l'existence de problèmes liés à la consommation d'alcool et/ou d'autres substances psychoactives[131, 132].L'ensemble des études montre que l'exposition précoce à l'alcool, au-delà de son effet tératogène, est un facteur majeur de vulnérabilité dans le développement d'une dépendance à l'âge adulte.



Partie IV :
Le dépistage et la prise
en charge



I. Dépistage

Le dépistage est «l'examen d'individus asymptomatiques pour déterminer leur probabilité d'avoir la condition qui fait l'objet du dépistage. Les individus dont la probabilité d'être atteints est suffisamment élevée sont ensuite soumis à des investigations diagnostiques complètes. Les individus avec la condition sont alors traités»[133].

Le dépistage a notamment pour objectif de repérer et de diriger vers un spécialiste les femmes enceintes susceptibles d'avoir un problème de consommation d'alcool et dont l'enfant risque d'être atteint de l'ETCAF. Pour la future maman, il est important que sa grossesse se déroule dans les meilleures conditions possibles et que son futur enfant soit en bonne santé. Or, nous venons de voir que la grossesse et la consommation d'alcool sont incompatibles puisque cette dernière est néfaste pour le nouveau-né et pour la mère. C'est pourquoi un dépistage précoce des femmes enceintes consommatrices d'alcool de manière régulière, modérée, élevée ou celles pratiquant le « *binge drinking* » est indispensable et permettra de suivre la grossesse et de s'assurer de son bon déroulement.

Toutes les femmes enceintes et celles venant d'accoucher devraient être soumises au dépistage de la consommation d'alcool avec des outils de dépistage validés administrés par les fournisseurs de soins de santé pertinents. Les femmes à risque de consommer beaucoup d'alcool devraient recevoir une brève intervention précoce. L'estimation des consommations repose presque uniquement sur la déclaration de la femme enceinte et est de ce fait biaisée. Toutefois, certaines méthodes de dépistage permettent de mettre en évidence la consommation d'alcool pendant la grossesse.

1. Interrogatoire

L'élément essentiel de la détection de la consommation d'alcool est l'interrogatoire. Il consiste à rechercher le plus précocement possible la consommation d'alcool chez la femme enceinte, c'est le rôle du médecin gynécologue ou de la sage-femme qui encadre la grossesse. Le but est de reconnaître les femmes à risques pour prendre en charge le problème et le

corriger. Cet interrogatoire devrait être fait dès la première consultation chez le gynécologue et sera l'occasion de délivrer les messages de prévention vis-à-vis de l'alcool. La qualité de l'interrogatoire est déterminante pour le reste de la grossesse car elle aide à établir une relation de confiance avec la patiente[134, 135].

La recherche d'une consommation d'alcool doit être systématique et le plus précoce possible chez toutes les femmes enceintes afin de limiter toutes complications, tant pour la mère que pour l'enfant. Pour cela, un premier entretien individuel peut débuter lors de la déclaration de la grossesse ou bien lors des consultations mensuelles de suivi de grossesse.

La consommation d'alcool est le plus souvent évaluée par le médecin gynécologue obstétricien dans les premières semaines de grossesse, par le biais d'un questionnaire basique et sur simple déclaration de la femme enceinte. Au cours de ce rendez-vous avec le praticien, un interrogatoire médical sera mis en place avec comme support le dossier obstétrical de la patiente dans lequel figure la question sur la consommation d'alcool. Une relation de confiance doit être établie entre le praticien et sa patiente[136, 137].

Il est important de connaître la consommation en termes de volume et de fréquence. Il est préférable que le professionnel nomme les différents types d'alcool car souvent, les femmes peuvent associer le mot « alcool » uniquement aux alcools forts, en oubliant le vin et la bière. Cependant, cette consommation d'alcool reste très difficile à évaluer car elle repose sur des déclarations personnelles, ce qui peut fausser les résultats, il est fréquent que les femmes sous estiment leur consommation, par crainte d'être jugées et stigmatisées, notamment dans les cas de conduites à risque, ou simplement par méconnaissance des risques liés à la consommation d'alcool. De plus, les praticiens déclarent manquer de temps, de connaissances sur le sujet (85%) et d'outils Convenables (65%)[138]. Tous ces éléments sont des freins au dépistage. Il convient d'améliorer ces différents points afin de permettre une meilleure performance du dépistage de la part des équipes médicales (médecins, sages-femmes). Une étude faite au Canada en 2001 a permis de mettre en avant trois obstacles empêchant d'identifier les femmes enceintes consommatrices d'alcool (voir tableau 4 ci-dessous). A travers des exemples, nous pouvons mieux comprendre les raisons pour lesquelles

ces femmes ne veulent pas révéler leur trouble lié à l'alcool,[139]. Ceci est une réelle difficulté voire même une barrière au dépistage et à l'accès à une prise en charge spécialisée.

Tableau IV : différents obstacles à l'identification des femmes enceintes ayant un trouble lié à l'alcool[139]

Obstacles	Exemples
Personnels	1-sentiment de honte et de culpabilité. 2-préjugés associés aux mères qui font un mauvais usage de substances.
Interpersonnels	1-crainte que le conjoint (ou la conjointe) ou le service de protection de l'enfance retire les enfants. 2-manque de soutien familial.
Systemiques/sociétaux	1-manque de services adéquats pour les femmes enceintes. 2-manque de services de garderie fiables.

Une expérience aurait révélé que l'interrogatoire seul était peu performant concernant la découverte d'une consommation d'alcool. C'est pourquoi, dans le but d'améliorer le dépistage, des outils complémentaires au dossier médical comme par exemple les auto-questionnaires ont été mis à disposition des professionnels.

2. Auto-questionnaire

Développés aux Etats-Unis puis utilisés en France, l'intérêt de ces auto-questionnaires est qu'ils sont remplis directement par la patiente seule, contrairement à l'interrogatoire médical, la patiente est libre de répondre sans ressentir le sentiment de jugement[140].

Ces questionnaires regroupant des questions claires représentent une aide pour le clinicien, en lui permettant d'introduire le problème de l'alcool durant l'entretien. Plusieurs outils de dépistage de la consommation d'alcool se sont révélés efficaces en soins de santé primaires pour cerner l'abus d'alcool dont le plus utilisé est le **TACE (voir ANNEXE 1)**. Souvent utilisé dans les pays anglo-saxons et mis en place pour la première fois dans une étude de 2007 sur un échantillon de la population française. L'outil T-ACE permettrait d'identifier plus de 90% des potentiellement buveuses à risque.[141]Par l'intermédiaire de quatre items, notés de 0 à 5 points, il évalue certains éléments déterminants de la consommation d'alcool. Avec une sensibilité de 70% [142], ce questionnaire de dépistage permet d'identifier une grande partie des buveuses excessives avec un risque de conséquences sur fœtus.

Un total supérieur à 2 indique que la femme a probablement un problème avec l'alcool. Il permet d'identifier correctement plus de 70% de grands buveurs.

Tableau V : Outil T-ACE dans le dépistage des buveuses à risque pour le fœtus pendant la grossesse [143].

- **Tolerance** : évalue la tolérance à l'alcool, c'est-à-dire les quantités à ingérer pour en sentir les effets : « Combien devez-vous consommer de verres pour sentir l'effet de l'alcool ? » **Réponse < 2 verres = 1 point, ≥ 2 verres = 2 points**
- **Annoyed** : évalue les réactions négatives de l'entourage par rapport à la consommation d'alcool : « Les gens vous ont-ils déjà agacé en critiquant votre consommation d'alcool ? » Réponse positive = 1 point
- **Cut Down** : « Avez-vous déjà eu l'impression que vous devriez réduire votre consommation d'alcool ? »

Réponse positive = 1 point

- **Eye Opener** : évalue les conséquences de la consommation, notamment le fait de devoir boire le matin pour ne pas se sentir mal : « Vous est-il déjà arrivé de prendre un verre en vous levant pour calmer vos nerfs ou vous débarrasser d'une « gueule de bois » ? » Réponse positive = 1 point

Il existe très probablement une consommation à risque pour le fœtus à partir d'un score de 2 points.

D'autres auto-questionnaires présentant une efficacité similaire sont aussi utilisés :

Tableau VI : Autres auto-questionnaires[144]

<p>1- Le TWEAK</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire de 5 items (dont certains du TACE) - Pertinent dans la détection des femmes enceintes consommatrices de boissons alcoolisées.
<p>2- L'AUDIT « Alcohol Use Disorder Identification Test » (voir ANNEXE 2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire de 13 items (ce qui peut être un obstacle pour les personnes ne lisant pas le français) - Il est le plus utilisé en routine dans la population générale - Ces dernières questions (AUDIT-C) permettent de quantifier le risque fœtal
<p>3- FACE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisé lors d'interventions alcoologiques brèves (usage clinique) - Il permet de repérer des usages nocifs, dans la population générale
<p>4- Consommation Déclarée d'Alcool (CDA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Il évalue la consommation d'alcool en nombre de verres par jour « verre standard » contenant en moyenne 10g d'alcool pur - Elle permet généralement de faire prendre conscience aux femmes enceintes de la réalité de ses consommations d'alcool

Des chiffres ont prouvé l'avantage considérable de ces auto-questionnaires pour le dépistage des consommations régulières d'alcool : 4% de **T-ACE>2** contre 0,1% de consommations régulières dépistées avec l'interrogatoire.

3. Dosage biologique

En cas d'alcoolisation fœtale, des anomalies biologiques ont été identifiées chez les consommatrices d'alcool. Ces examens complémentaires visent à rechercher une exposition à l'alcool, à répondre aux questions suivantes : (la mère a-t-elle consommée de l'alcool durant la grossesse ? l'enfant a-t-il été exposé in utero à l'alcool ?), et permettent une levée de doute lorsque l'on soupçonne une consommation d'alcool suite à l'interrogatoire ou à l'auto-questionnaire.

Nous distinguons plusieurs biomarqueurs d'exposition[77, 145] :

3.1. Gamma glutamyl transpeptidases (γ GT)

Son dosage est très prescrit en France car la consommation d'alcool est susceptible d'augmenter son taux. Pendant la grossesse, son taux est stable et très sensible à des faibles doses d'alcool. Associé à d'autres marqueurs, il reste un bon indicateur de l'alcoolisme maternel.

Ce marqueur est peu spécifique car de nombreuses autres situations peuvent être à l'origine d'une augmentation des γ GT.

3.2. Volume Globulaire Moyen (VGM)

Il permet de mesurer la taille des globules rouges. Une augmentation de VGM (macrocytose- VGM > 98fL) survient généralement après deux mois de consommation d'alcool.

Le VGM n'est pas augmenté dans le cas d'alcoolisation aigue. Or, ce marqueur permet de suspecter un alcoolisme chronique mais reste un indicateur peu spécifique de l'alcoolisme maternel.

Le VGM est augmenté aussi chez la femme enceinte lors de carence en folates, en vitamine B12, en cas d'hypothyroïdisme et de consommation du tabac au cours de la grossesse.

- Les γ GT et le VGM présentent une meilleure efficacité du dépistage lorsqu'ils sont associés. Ce sont les deux marqueurs de référence chez la femme enceinte.
- Des études ont révélé que leurs activités étaient plus élevées chez les mères ayant donné naissance à un enfant atteint de TCAF (Troubles causés par l'alcoolisation fœtale), en comparaison avec des mères dont l'enfant est sain.

3.3. Carboxy Deficient Transferrin (CDT)

Son taux est le reflet des deux dernières semaines et possède une meilleure sensibilité et spécificité que les γ GT et le VGM dans la population générale. Son taux augmente lors de consommations excessives et régulières d'alcool et diminuent après 2 à 4 semaines d'abstinence. Cependant il reste moins fiable durant la grossesse car la CDT augmente au cours de cette dernière (33U/L contre 26U/L).

3.4. Alcoolémie

Elle peut être mesurée chez une femme enceinte, tout comme l'Alcoolurie. Elles détermineront s'il y a eu une prise récente d'alcool.

3.5. Transaminases (ASAT et ALAT)

Leurs taux augmentent suite à un alcoolisme chronique, ceci étant un indice de souffrance hépatique. Selon *Allen et Litten* (2001), si le rapport ASAT/ALAT est supérieur à 1, cela signifie que l'hépatopathie est d'origine alcoolique.

3.6. Test du méconium

Les esters éthylique d'acide gras (EEAG), sont des dérivés métaboliques normaux d'alcools organiques, produits lors du développement fœtal[144].

La présence d'un marqueur biologique, présent dans le méconium (premières selles du nouveau-né), permettrait de signaler une exposition à l'alcool au cours de la grossesse. Il est détectable qu'à partir du 2ème trimestre car le méconium se formant seulement à partir de la 13ème semaine de grossesse lorsque l'intestin est formé, jusqu'à la naissance[146].

Lorsqu'il y a consommation d'alcool chez une femme enceinte, cette dernière ainsi que le fœtus produiront des EEAG : c'est pourquoi des taux trop élevés reflètent un alcoolisme maternel[147].

➤ **Avantage :**

- ✓ Ce test pourrait permettre d'identifier les enfants à risque de présenter des TCAF.
- ✓ Un taux anormalement élevé peut nous faire penser à un risque de SAF sévère, traduisant une imprégnation alcoolique. Ils présentent un intérêt en association, avec d'autres signes d'appel, échographiques par exemple.

➤ **Limite :**

- ✓ Le principal défaut de cette méthode est qu'elle ne détecte la consommation de la mère qu'après la naissance et donc ne permettra aucune action de prévention pendant la grossesse. Les conséquences sur l'enfant à naître seront inchangées.
- ✓ Ces marqueurs biologiques sont individuellement peu sensibles (environ 40%) et peu spécifiques chez une femme enceinte, ce qui ne nous aide pas pour un dépistage efficace.

Le dépistage biologique d'une consommation d'alcool se fera donc chez la femme enceinte lors de la consultation préconceptionnelle par l'équipe de santé (médecin généraliste, sage-femme...) grâce à l'utilisation des dosages chez la femme et/ou l'enfant des métabolites de l'éthanol ou de molécules dérégulées par la consommation d'alcool (*Tableau VII*) [148, 149].

Tableau VII : Liste de biomarqueurs indicateurs d'une exposition à l'alcool et relevant soit du métabolisme de l'alcool (marqueurs directs) soit des conséquences de la toxicité de l'alcool sur l'organisme (marqueurs indirects)[147]

Marqueur	Tissus	Nature du marqueur
Ethanol	Sang, urine, haleine	Direct
Esters éthyliques d'acides gras	Méconium, cheveux, placenta, plasma	Direct interaction de l'éthanol avec acides gras, triglycérides
Éthylglucuronide	Méconium, cheveux, urine, placenta, ongles	Direct interaction de l'éthanol avec l'acide glucuronique
Éthyl sulfate	Méconium, urine, placenta	Direct métabolite de l'éthanol
Phosphatidyléthanol	Sang	Direct effet de la phospholipase D sur l'éthanol
Gamma glutamyl transférase	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

4. Bilan échographique

Pour une grossesse normale, le bilan échographique a lieu tous les mois, jusqu'à l'accouchement. Chez la femme consommatrice d'alcool, au cours du 3ème trimestre certaines anomalies évocatrices d'un SAF, peuvent être mises en évidence à l'échographie[150]:

- ✓ Au niveau cérébral : une microcéphalie
- ✓ Au niveau osseux : une diminution de la longueur du fémur, détectable au 2ème trimestre.
- ✓ Au niveau cardiaque : défaut de communication inter-auriculaire et/ou inter-ventriculaire.
- ✓ Malformations rénales, intestinales.
- ✓ Syndrome dysmorphique
- ✓ Retard de croissance intra-utérin (RCIU) concernant les périmètres crânien et abdominal, le poids et la taille du fœtus.

Tous les enfants exposés *in utero* à l'alcool ne développeront pas nécessairement des troubles alors qu'une exposition même modérée ou ponctuelle peut entraîner une déviation de la trajectoire neurodéveloppementale normale de l'enfant.

L'objet du dépistage chez les personnes à risque d'avoir subi les effets de l'exposition prénatale à l'alcool est de faciliter l'orientation vers une clinique de diagnostic, de souligner le besoin d'un soutien pour la mère, et de déterminer si des troubles d'apprentissage et de comportement seraient liés à l'exposition prénatale à l'alcool. Le dépistage pourrait être effectué par le biais du système d'éducation, du système de santé mentale, du système judiciaire ou des services sociaux

Quel que soit le moyen utilisé, le dépistage s'il est correctement entrepris, peut permettre à l'équipe médicale de déceler un problème avec l'alcool, persistant malgré une grossesse. Les professionnels de santé doivent alors mettre en place une prise en charge afin de limiter toutes complications médicales.

II. Prise en charge

La prise en charge de la mère doit être envisagée et entreprise rapidement une fois que les difficultés avec l'alcool durant la grossesse ont été dépistées. L'arrêt de l'alcoolisation est primordial et bénéfique, quel que soit le stade de la grossesse.

Avant de commencer une prise en charge, il est important et indispensable d'évaluer la motivation de la femme enceinte, afin d'adapter la meilleure méthode.

1. Prise en charge de la femme enceinte

Une recommandation de la société Française d'Alcoologie considère que « les interventions brèves et répétées, pratiquées par tout professionnel de santé, sont efficaces pour favoriser son abstinence»[151]. Il est donc indispensable que les soignants questionnent toutes les femmes sur leur consommation d'alcool, que ce soit lors du suivi de grossesse ou si possible avant qu'elle ne débute.

L'arrêt de la prise d'alcool chez une femme ayant une consommation modérée régulière ou occasionnelle ne pose en général pas de difficultés, celle-ci s'abstenant de boire dès le moment où elle est prévenue des méfaits de l'alcool sur le fœtus pendant la grossesse. Alors que la prise en charge d'une femme enceinte ayant un mésusage à l'alcool doit être multidisciplinaire : nécessite un suivi avec un alcoologue et/ou un psychologue qui doit être réalisé en collaboration avec la sage-femme, le gynécologue obstétricien, l'échographiste. L'arrêt d'alcool dans le cas de signes d'alcoolodépendance avec une consommation importante et journalière nécessite dans le contexte de la grossesse une hospitalisation dans un service de soins adapté afin de réaliser un sevrage pharmacologique[135, 152, 153].

La prise en charge maternelle comportera donc une aide au sevrage et à l'abstinence et une aide psychologique. L'accompagnement du sevrage maternel devra être médical, et fait appel à l'Oxazépam du point de vue médicamenteux[154].

1.1. Thérapie médicamenteuse

Le traitement médicamenteux concerne surtout les patientes qui souffrent d'une dépendance physique, autrement dit les personnes présentant des sueurs et des tremblements au lever, ces dernières étant calmées par la prise d'alcool[155]. Elles montrent également les signes suivants : une tolérance (nécessité d'augmenter les doses d'alcool afin d'obtenir les mêmes effets) - un syndrome de manque à l'arrêt - le besoin irrésistible de boire de l'alcool (phénomène de craving).

Ce traitement est utile afin d'aider au sevrage alcoolique et permet aussi d'éviter les troubles psychologiques pouvant favoriser le retour d'une consommation d'alcool.

1.1.1. Carence en vitamines et oligo-éléments

La consommation d'alcool pendant la grossesse provoque une carence en micronutriments dont les plus concernés sont : L'acide folique (Vitamine B9), la vitamine D, Le Fer, le zinc et le Calcium. La consultation avec une diététicienne est fortement conseillée et encouragée lors de malnutrition et de carences importantes.

Une supplémentation est alors indispensable par :

- Fer
- Acide folique
- Vitamine D
- Vitamine B1

1.1.2. Sevrage alcoolique

Le sevrage concerne toutes personnes motivées présentant une alcoolo-dépendance ou une consommation excessive nocive. Il est proposé en vue d'anticiper une abstinence totale, sans inconfort ou danger pour le patient. La cure est réalisée en milieu hospitalier dans un service d'addictologie, dans les services de psychiatrie, ou de grossesse à risque. Un sevrage en ambulatoire est également possible. Il est important de bien choisir la période pour effectuer le sevrage, afin d'éviter un échec, qui pourrait décourager davantage la patiente[138]

Les protocoles thérapeutiques sont basés actuellement sur l'utilisation de benzodiazépines comme traitement de référence : Oxazépam en premier intention (Seresta®) en raison de sa demi-vie plus courte ou Diazépam (Valium®) en cure de dix jours par voie orale avec une posologie dégressive. Il devra être réalisé le plus précocement possible pour permettre de diminuer les risques du SAF et prévenir un syndrome de manque[156-158]

➤ **Autres médicaments utilisés dans le sevrage alcoolique :**

- **Les bêtabloquants** : diminuer l'anxiété et les tremblements lors d'un sevrage
- **Les anti-épileptiques** : utilisés en cas de crises d'épilepsie comme par exemple la carbamazépine. Afin d'éviter le risque de spina bifida, il ne sera pas prescrit au cours du 1er trimestre.

Il est important de souligner l'importance d'être entouré dans ce moment-là, l'isolement pouvant être une cause d'échec thérapeutique. Tout patient ayant effectué un sevrage devra être suivi et aidé dans le maintien de l'abstinence.

1.1.3. Maintien de l'abstinence

C'est la période thérapeutique la plus longue et la plus difficile à gérer, 40 à 70% des patients dans la population générale récidivent au cours de la première année suivant le sevrage.

Tableau VIII : Médicaments utilisés pour maintenir l'abstinence[149]

Médicaments	Mécanisme d'action	Indication	Action	Posologie et durée du ttt
Aotal® : Acamposate [10]	Stimulerait la transmission de GABA et diminuerait l'hyperexcitabilité induite par glutamate.	Indiqué dans le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant. Prescription possible chez la femme enceinte quel que soit le terme de grossesse.	Efficacité dans la diminution du risque de rechute.	<p><u>Posologie :</u></p> Pour une personne de plus de 60 Kg → 2 Cp 3x/jr

1.2. Thérapie psychologique

La prise en charge médicamenteuse doit être inévitablement associée à une prise en charge psychologique. Elle est effectuée grâce à des psychiatres, psychologue, ou des addictologue, et elle est mise en place au moment de la période d'abstinence en vue de la maintenir au long terme et d'éviter les rechutes[158].

1.2.1. Psychothérapie de soutien

La psychothérapie de soutien est le fondement de la prise en charge de la patiente abstinerne : un premier rendez-vous avec un thérapeute doit être pris dans les 10 jours suivant la fin du sevrage. Elle vise à revaloriser et à déculpabiliser la patiente. Dans la majorité des cas, elle lui permet de réduire sa consommation de boissons alcoolisées.

➤ **Principes de la thérapie de soutien :**

- 1- Expliquer à la patiente que l'arrêt de l'alcool entraînera une amélioration de la qualité de vie, et sera bénéfique pour son bébé quel que soit le moment de grossesse.
- 2- Ne pas contredire ou affronter le malade. Le soignant doit faire preuve d'empathie, c'est-à-dire avoir « une capacité d'écoute attentive et de compréhension des problèmes»
- 3- Créer et maintenir une relation de confiance entre le soignant et la patiente.
- 4- Valoriser la patiente, lui porter un regard positif.

1.2.2. Thérapie cognitivo-comportementale (TCC) :

La thérapie cognitivo-comportementale est une thérapie brève (durant quelques semaines à quelques mois), concerne les personnes présentant une consommation excessive et ayant un risque d'alcool-dépendance. Elle vise à remplacer les idées négatives et les comportements inadaptés par des pensées et des réactions en adéquation avec la réalité[158]

❖ **Stratégie thérapeutique :**

- Dans un premier temps : Evaluer le processus cognitif, les émotions ainsi que les causes ou les circonstances favorisant une consommation d'alcool.
- Ensuite : l'approche comportementale est entreprise dans le but de modifier le comportement du malade, Ce dernier doit entreprendre de nouvelles activités, habitudes

de vie lui permettant de ne pas boire d'alcool comme par exemple :

- ✓ Des nouveaux loisirs
 - ✓ Un changement dans le milieu professionnel
- Le désir de maintenir son abstinence doit être supérieur à l'envie de boire.

1.2.3. Thérapie de groupe

La thérapie de groupe est un moyen permettant d'éviter l'isolement, et est basé sur l'échange et le partage des expériences de chaque personne, le groupe composé d'anciens buveurs souvent des bénévoles (intervenants associatifs). Des contacts avec des associations de femmes ayant vécu une situation similaire peuvent également s'avérer utiles et compléter la prise en charge.

C'est un espace de communication ayant pour principe l'écoute, le dialogue, l'absence de jugement et le conseil. Ces principes se rapprochent fortement à ceux de la psychothérapie de soutien évoquée précédemment. Cette thérapie vise à aider les femmes consommatrices d'alcool à surmonter son anxiété, et le sentiment de honte.

1.3. Autres thérapeutiques : Les Médecines douces

Les médecines douces ou naturelles apparaissent comme des alternatives aux thérapeutiques médicamenteuses et apportent de nombreuses satisfactions. Parmi elles, il y a la sophrologie, la relaxation, l'acupuncture et l'homéopathie. Elles peuvent être utilisées chez des femmes enceintes, présentant des troubles liés à l'arrêt de l'alcool (stress, angoisse, sommeil)

La **sophrologie** est une approche personnelle permettant de trouver des ressources en soi-même, de les développer et de les adapter à nos besoins et objectifs. C'est à la fois une conscience corporelle qui permet de revenir à soi et une relaxation qui va permettre de relâcher toutes les tensions musculaires du corps. Le sophrologue, à l'aide d'un programme

bien particulier, peut amener la patiente à visualiser des éléments particuliers de sa vie tout en gardant l'état de conscience durant la séance. Dans le cas d'un alcoolisme important ou d'une forte dépendance, la sophrologie ne dispense pas de suivre un traitement médical. Elle va aider la patiente à prendre confiance en elle, à avoir une bonne image d'elle, à retrouver une joie de vivre en réduisant sa nervosité, son stress voire ses angoisses[159].

L'**acupuncture** est une médecine traditionnelle chinoise dont l'action thérapeutique repose sur l'implantation (non douloureuse) de fines aiguilles, dans des zones identifiées comme étant énergétiques. Le concept est l'équilibre entre le corps physique et l'énergie, qui conditionne l'état de santé de l'organisme[160].

2. Prise en charge du nouveau-né

La prise en charge du nouveau-né doit s'effectuer le plus rapidement possible, tout en essayant de préserver la relation mère-enfant, en évitant de culpabiliser la jeune maman lors de l'annonce du diagnostic de SAF.

Tout commence par la prise en charge du syndrome de sevrage néonatal, qui est quelquefois l'étape permettant de faire le diagnostic. A la sortie de la maternité, un système d'encadrement doit être mis en place avant le retour au domicile. Il est capital d'intervenir le plutôt possible pour prévenir les incapacités secondaires susceptibles de découler d'un délai causé par l'attente d'un diagnostic définitif du SAF.

Les nourrissons doivent être le plus rapidement possible orientés vers des programmes d'intervention de la petite enfance, afin de prévenir l'apparition de troubles du comportement et de traiter les troubles du développement.

Il est très difficile de s'occuper de nourrisson atteint de SAF et, pour cette raison, ces enfants risquent d'être victimes de maltraitance. La mère devra donc recevoir les informations indispensables sur le bon comportement à adopter.

Les nourrissons devront être tenus et flattés doucement, câlinés fréquemment et bénéficier de contacts oculaires fréquents ainsi que de mots tendres et apaisants. Il faut éviter les mouvements soudains et les tressautements. Les nourrissons atteints de SAF éprouvant des difficultés avec les transitions, il sera important d'établir une routine stricte.

3. Prise en charge dans l'enfance

Le rattrapage de croissance est difficile et le retard intellectuel persiste avec des anomalies neuro-comportementales. Ces enfants ont des problèmes d'intégration scolaire et sont donc plus ou moins rapidement orientés en institution. C'est dans ces structures qu'ils pourront bénéficier du soutien des psychologues, psychomotriciens, orthophonistes...

Les objectifs à long terme de l'intervention et de l'éducation pendant la première enfance comprennent :

- ✓ L'établissement et le maintien d'un sentiment de confiance en soi.
- ✓ L'établissement d'un comportement interpersonnel acceptable.
- ✓ L'apprentissage à prendre des décisions acceptables.

4. Prise en charge de l'adolescent

Certains parents ont évoqué que la prise en charge à l'adolescence était souvent plus ardue que durant les premières années de vie. Des interventions pour développer leurs compétences au plan social, un milieu bien surveillé, un foyer stable et des programmes scolaires appropriés peuvent améliorer la situation. L'accession à l'autonomie doit être développée et renforcée dès le plus jeune âge.

5. Prise en charge de l'adulte

La personne affectée a besoin de sollicitude, d'encouragement et d'aide. Elle a vivement besoin de ressentir qu'elle fait partie d'une communauté. L'estime et l'acceptation de soi sont

d'une grande importance. Les parents dont les enfants sont atteints de SAF ont besoin de se sentir reliés à la communauté, aux autres parents dans le même cas et aux services qui peuvent les aider. Ils ont besoin de sentir un lien avec les ressources et services qui peuvent leur fournir un appui visant la famille et culturellement approprié.

1- Repérer les situations d'addiction à l'alcool

2- Mettre en confiance :

En allant vers elle avec : respect, empathie, disponibilité et information

3- Organiser un partenariat médico-psycho-social.



Alliant les spécialistes nécessaires et les acteurs de proximité qui assureront la continuité de l'accompagnement et de la prise en charge pendant la grossesse et après l'accouchement

4-



Assurer l'articulation et la continuité entre le projet de soins et le projet de vie

Pour une prise en charge cohérente dans la durée de la femme et de l'enfant permettant d'apporter une réponse rapide aux accidents éventuels (rechute, perte de vue...)

Figure 24 : Schéma récapitulatif de prise en charge des femmes en situation de vulnérabilité[151]



Partie V :
Prévention de la
consommation d'alcool
pendant la grossesse



La consommation d'alcool pendant la grossesse, ainsi que la méconnaissance des dangers que l'alcool représente, en particulier la foetotoxicité, est un véritable problème de santé publique responsable d'un handicap mental, irréversible et persistant tout au long de la vie.

L'alcool est une substance neurotoxique passe rapidement la barrière placentaire, sa consommation au cours de la grossesse même à des doses modérées et/ou occasionnelles constitue un risque majeur d'atteinte cérébrale pour le fœtus.

La communauté scientifique a des difficultés à s'accorder sur un seuil de consommation qui ne soit pas délétère pour le fœtus. En effet, toutes les études s'accordent sur les effets, potentiellement néfastes sur le fœtus de fortes consommations d'alcool régulières. Mais, les consommations d'alcool occasionnelles en forte quantité auraient, elles aussi, des effets délétères[161, 162].

La prévention doit être dirigée vers toutes les femmes en âge de procréer, ou enceinte, et dépendra du type de situation, qu'elle soit simple (femme n'ayant pas un mésusage de l'alcool), complexe (concernera alors les femmes dépendantes, ayant un mésusage), ou situation de grande détresse (mésusage de l'alcool associé à des facteurs de vulnérabilité tels que les violences intra-familiales)[163-165].

Selon la Haute Autorité de santé (HAS), la prévention consiste à éviter l'apparition, le développement ou l'aggravation de maladies ou d'incapacité à savoir le SAF et ses conséquences. Ceci passant par l'éradication de la consommation de boissons alcoolisées chez la mère, ou par la réduction des conséquences de cet alcoolisme maternel. Il existe trois niveaux de prévention notamment : **la prévention primaire**, qui agit en amont de la maladie ou incapacité, **la prévention secondaire** qui intervient à un stade précoce de son évolution, permettra de détecter les consommations d'alcool, d'intervenir pour limiter les comportements à risque, et ainsi réduire les troubles liés à l'exposition à l'alcool pendant la vie fœtale, et **la prévention tertiaire** qui prévient le risque de récurrence ou agit sur les complications. Elle aura également pour but d'accompagner les enfants atteints pour leur permettre de limiter les conséquences de leurs troubles (scolaire, social, cognitif)[166, 167].

Pour le traitement de ce paragraphe, nous exposerons la politique Française dans le cadre de la prévention de la consommation de l'alcool pendant la grossesse.

I. Prévention primaire

Selon la définition de l'OMS la prévention primaire est « un ensemble d'actes, élaborés dans le but de diminuer l'incidence d'une maladie, donc à réduire l'apparition de nouveaux cas »[168].

Dans le cadre du SAF et des EAF, il s'agit d'informer la population dans sa globalité et plus particulièrement les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sur les conséquences d'une exposition à l'alcool in utero et sur les méfaits de l'alcool pendant la grossesse et du risque sanitaire pour le fœtus. Ce sont des actions entreprises en amont et peut se définir comme étant une campagne de sensibilisation.

➤ Les campagnes d'information sur les méfaits d'alcool pendant la grossesse :

Il s'agit par exemple de : L'apposition d'un message sanitaire destiné aux femmes enceintes sur toutes les unités de conditionnement des boissons alcoolisées : « la consommation de boissons alcoolisées pendant la grossesse, même en faible quantité, peut avoir des conséquences graves sur la santé de l'enfant » ou Un pictogramme représentant une femme enceinte un verre à la main barré d'un trait rouge. Ceci entre dans le cadre de la loi Française de santé publique de 2004, préconisant « zéro alcool pendant la grossesse » et est entre en vigueur en octobre 2007. Ces campagnes d'informations sont peu développées et encore trop peu nombreuses en France et la prévention primaire est très peu développée, notamment auprès des jeunes[169-171].

La prévention passe également par les informations dispensées par les professionnels de santé aux femmes enceintes ou aux femmes ayant un projet de conception. Les médecins généralistes, les gynécologues, les obstétriciens et les sages-femmes ont un rôle capital à jouer et doivent être sensibilisés sur le risque d'une consommation d'alcool, même modérée chez la femme enceinte.

Afin de renforcer la prévention primaire plusieurs moyens sont mis en œuvre en particulier :

➤ Aspects réglementaires :



Figure 25 : pictogramme figurant sur les bouteilles d'alcool

En France, à partir du 3 octobre 2007, toutes les boissons alcoolisées doivent afficher ce message.

Notamment à destination des femmes enceintes et en cas de non-respect, la peine encourue est une amende de 6000 euros. La France reste en 2018 le seul pays Européen à avoir pris une telle mesure pour limiter la consommation d'alcool pendant la grossesse[172].

En 2017, Santé Publique France choisit d'illustrer sa campagne par l'image d'un fœtus baignant dans un verre de vin ou une bière, le message étant « Vous buvez un peu, il boit beaucoup ». Le document est disponible sous forme de poster à afficher dans les cabinets des professionnels de la périnatalité (médecins généralistes, gynécologues obstétriciens, sage-femme, centres de protection maternelle et infantile [PMI]) ou en pharmacie, ou sous forme de flyer explicatif à mettre à disposition des patients[173].



Figure 26 : "Vous buvez un peu, il boit beaucoup" Affiches de 2017 D'après Santé Publique France[154]

L'année suivante, en 2018, une autre affiche, plus attendrissante mais préconisant toujours le « Zéro Alcool pendant la grossesse » est proposée par Santé Publique France(*Figure 3*) [174]. Pour les femmes ayant des questions ou besoin d'être accompagnées, on retrouve sur les affiches le numéro d'Alcool Info Service, proposant un service d'aide à distance sept jours sur sept, et leur site internet sur lequel il est possible de trouver de nombreuses informations sur les risques encourus et les structures d'aides existantes.



Figure 27 : "Par précaution, zéro alcool pendant la grossesse"- Affiche de 2018 D'après Santé Publique France[157]

➤ Information par les professionnels de santé

Tous les professionnels de santé intervenant auprès des femmes enceintes doivent être formés, sensibilisés au sujet et les messages doivent être harmonisés entre tous. Cet élément est essentiel car de nombreux professionnels de santé modèrent le « Zéro Alcool », ce qui interfère avec la bonne compréhension des messages par les femmes enceintes, soumises alors à de multiples informations. Pourtant, toutes les femmes en âge de procréer doivent recevoir un message identique. Les objectifs doivent être communs : prévenir l'exposition prénatale, réduire les effets de l'alcool si la mère continue à consommer, permettre une prise en charge précoce du nouveau-né et éviter les récurrences lors des grossesses ultérieures[175]

Le message « zéro alcool pendant la grossesse » doit être clair et cohérent. L'abstinence totale est recommandée puisque aucune valeur seuil n'a à ce jour été déterminée, c'est-à-dire aucune limite en dessous de laquelle les boissons alcoolisées seraient sans risque pour la mère et le fœtus.

Selon une étude danoise élaborée en 2002[28], l'information en amont sur la consommation d'alcool serait divulguée la plupart du temps par les médias et/ ou les proches, mais très peu par le corps médical : 70% des femmes préféreraient être informées par un médecin. Pour tenter d'améliorer cela, il est nécessaire de former les professionnels de santé afin qu'ils puissent transmettre une bonne information, repérer les conduites d'alcoolisation chez la mère et éventuellement diagnostiquer un nouveau-né à la naissance.

En dépit de la création de ces différents outils au service de la prévention, on doit constater, au vu des résultats de plusieurs études, qu'elle reste insuffisante. En effet, deux mémoires réalisées en 2009 et en 2011[176, 177], évaluant les retombées de la campagne 'zéro alcool pendant la grossesse' dressent le constat que seulement la moitié environ des femmes enceintes ont reçu une information sur l'alcool et sur ses risques par un professionnels de santé.

Le message de prévention de consommation d'alcool pendant la grossesse, bien qu'étant majoritairement un message d'abstinence, peut, de plus, diverger selon les pays. Au Royaume-

Uni par exemple il s'agit plutôt d'un message de modération de consommation d'alcool que d'un message d'abstinence. La prévention primaire reste largement insuffisante

II. Prévention secondaire

Selon l'OMS la prévention secondaire est un « ensemble d'actions, permettant de réduire au mieux la prévalence d'une maladie ou d'un handicap », c'est-à-dire sa durée d'évolution. Elle regroupe tout un programme de dépistage et d'interventions précoces, permettant de prendre en charge une éventuelle alcoolisation maternelle et parfois de débiter un traitement. Ceci dans le but de diminuer les conséquences qu'une consommation d'alcool pendant une grossesse serait susceptible d'engendrer. Elle concerne les femmes à risques, enceintes, mais aussi celles en âge de procréer, qui s'alcoolisent mais n'évaluent pas leur niveau de dépendance.

La prévention secondaire repose alors sur la recherche d'une consommation d'alcool chez la femme enceinte par les différents moyens de dépistage, dont l'élément essentiel de détection est l'interrogatoire qui s'appuie sur les habitudes de consommation de la femme enceinte, sur son mode de nutrition dont sa consommation d'alcool [134, 135] Cette recherche chez une future mère doit être systématique et la plus précoce possible, afin d'optimiser le dépistage et l'éventuelle prise en charge (**voir partie IV**). Dans le cas où une consommation d'alcool est suspectée chez une femme enceinte, le dépistage doit être vite entrepris [178].

Des Centres d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP) ont été créés, ayant pour rôle de faire l'interrogatoire, l'examen clinique, l'échographie voire même l'analyse des marqueurs biologiques (**voir partie IV-1**) lorsqu'il y a une suspicion. Le suivi régulier clinique et échographique de la femme enceinte permettra de dépister des anomalies visibles à l'échographie, tel un retard de croissance intra utérin, mais aussi de créer un dialogue et une relation de confiance entre le professionnel et la parturiente. Une orientation vers un réseau de prise en charge pourra alors être effectuée.

Chaque professionnel de santé possède sa propre technique pour « parler d'alcool » et aborder le sujet avec ses patientes. Cependant, le problème de l'ignorance des effets de

l'alcool au cours d'une grossesse est assez récurrent chez ces professionnels. Une étude menée à l'hôpital Paule de Viguière de Toulouse en 2005 sur 70 sages-femmes montre que[81]:

- seulement 13% connaissent le SAF
- 60% pensent que l'information apportée dans le cadre de leur formation, est insuffisante.
- 13% uniquement ont eu une formation sur le thème « alcool et grossesse ».
- 51% abordent la question de l'alcool avec leur patiente, contre 40% qui n'en parle jamais.

Afin de perfectionner la connaissance des dangers de l'alcool lors d'une grossesse et les moyens de divulguer les messages de prévention, il est indispensable :

➤ **De mieux former :**

Meilleure formation du corps médical et perfectionnement de leurs connaissances grâce à des formations continues obligatoires (développement professionnel continu), mises en place en 2009 par la loi Hôpital Patient Santé et Territoires (HPST). Le renforcement des cours universitaires permettrait aussi de mieux former les futurs professionnels de santé sur le sujet : il existe des formations continues disponibles appelées diplômes universitaires (DU) relatif à l'addictologie, l'échographie et la médecine fœtale[28].

➤ **De mieux informer :**

Ceci concerne le travail des médias à faire passer l'information auprès de la population mais aussi celui des professionnels de santé avec la mise en place de consultations pré-conceptionnelles et prénatales, dans le but d'optimiser un bon suivi de grossesse.

Dans le cas où un arrêt s'avère difficile, des consultations rapprochées devront être planifiées (**voir ANNEXE 2**). Un soutien psychologique et familial est indispensable durant

ces étapes. Dans les cas les plus sévères, des foyers thérapeutiques, une hospitalisation et/ou des cures ambulatoires peuvent être envisageables. L'hospitalisation est préférable par rapport à l'ambulatoire afin d'assurer un meilleur suivi et d'éviter les rechutes. La prise en charge des situations complexes repose sur un dispositif clairement identifié et organisé, regroupant :

- Les médecins traitants, sages-femmes, gynécologues-obstétriciens, infirmiers
- Les professionnels du conseil général : Service PMI (Protection maternelle infantile)
- Les professionnels des établissements sanitaires : Addictologues, Pédiatres, Psychologues, Psychiatres, Pédopsychiatres.

En décembre 2009, le Ministère de la Santé avait élaboré un « carnet de maternité », permettant d'accompagner les femmes enceintes tout au long de leur grossesse[179]:

- Une partie destinée aux professionnels de santé : le dossier prénatal.
- Une partie énumère les différents points à connaître pour un bien vivre sa grossesse tels que L'alimentation, l'activité physique, le sommeil, les médicaments, les substances licites et illicites (**voir ANNEXE 3**).
- Une page précise les différentes personnes qui peuvent accompagner, aider ces femmes en cas de détresse ou d'éventuels problèmes d'origine médicale et/ou psychosociale (**voir ANNEXE 4**).

Ce carnet est envoyé gratuitement à la mère à l'issue du premier examen prénatal obligatoire (soit par sa caisse d'assurance maladie, soit par les services de PMI ou soit par sa mutuelle). Grâce à ce carnet, les femmes enceintes connaissent leurs droits, leurs obligations et les différentes aides auxquelles elles peuvent avoir recours durant les neuf mois de grossesse.



Figure 28 : carnet de maternité destiné aux futures mères[158]

Le but de ce type de prévention est d'identifier le problème avant qu'il ne devienne grave ou persistant. Une prise en charge avant le 3ème trimestre de grossesse peut encore diminuer la sévérité des troubles neurocomportementaux.

III. Prévention tertiaire

Selon la définition de l'OMS [168]: La prévention tertiaire, dernier niveau de prévention, regroupe plusieurs programmes destinés « à diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récives dans une population ». A ce stade de prévention les professionnels s'occupent de la rééducation du malade et de son insertion dans les milieux social et professionnel. La prévention tertiaire constitue donc un aspect important des soins médicaux et de la réhabilitation[180].

➤ **Les objectifs de la prévention tertiaire :**

- ✓ Vise à réduire les « invalidités fonctionnelles dues à la maladie
- ✓ Consiste à intervenir auprès des femmes qui continuent à consommer de l'alcool pendant leur grossesse

- ✓ Viser à dépister le plus tôt possible les handicaps moteurs, cognitifs et sensoriels du nouveau-né
- ✓ Éviter les récurrences lors des grossesses suivantes.
- ✓ Réduire la progression et les complications d'une maladie avérée ou d'un problème de santé, réduire les incapacités, les invalidités et les inconvénients et à améliorer la qualité de vie
- ✓ Limiter les risques de rechutes, de séquelles et de complications d'une maladie

La prise en charge maternelle comportera une aide au sevrage et à l'abstinence et une aide psychologique. L'accompagnement du sevrage maternel devra être médical, et fait appel à l'Oxazépam du point de vue médicamenteux, selon le protocole mis en place lors de la conférence de consensus « Objectifs, indications et modalités du sevrage chez le patient alcoolique dépendant ». La conférence de consensus « Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolique-dépendant après sevrage » de 2011 propose des moyens psychologiques pouvant être utilisés durant la grossesse[181].

La prévention tertiaire concerne les nouveau-nés des mères alcooliques ou consommatrices d'alcool déjà atteints. Elle consiste à dépister et diagnostiquer le plus tôt possible les nouveau-nés atteints de Troubles Causés par l'Alcool (TCAF). Pour cela, les professionnels concernés doivent être formés afin d'avoir plus de connaissances sur les signes cliniques dus à une alcoolisation fœtale ainsi que ceux du SAF, ceci permettant de pouvoir suspecter ou reconnaître rapidement un enfant exposé in-utero à l'alcool. Ce handicap nécessite pour la personne un accompagnement durant toute sa vie, qui l'aidera à gérer son quotidien. La prise en charge des enfants atteints de ce type de troubles repose sur un accompagnement de l'enfant et des mesures éducatives lui permettant de vivre au mieux dans son environnement familial mais aussi scolaire[182].

En plus des enfants atteints de ce type d'handicap, la prévention tertiaire a également mis en place des actions pour aider les parents ayant déjà un enfant victime des méfaits de

l'alcool. Ceci dans le but d'éviter les récurrences lors d'une éventuelle prochaine grossesse, il y aurait 80% de risque de récurrence de SAF dans les cas où le premier enfant a déjà été atteint[150].

IV. Rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien est un maillon essentiel du parcours de soin du patient au sein de son officine, qui est un lieu de choix pour faire la prévention contre les différents risques sanitaires

1. Prévention : une obligation déontologique :

Le pharmacien doit contribuer aux soins de premiers recours, dont l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage. Il peut proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

Il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie ».

L'éducation à la santé est donc une obligation déontologique pour le pharmacien d'officine, qui endosse de multiples rôles parallèlement à son rôle de dispensation : la sensibilisation et l'information du public, la promotion de la prévention et du dépistage par la participation aux campagnes de sensibilisation[183]. Ils transmettent aux différents publics concernés des informations scientifiquement validées sur les moyens de prévention et sur les maladies, avec le souci de délivrer un message adapté et accessible au public »[184].

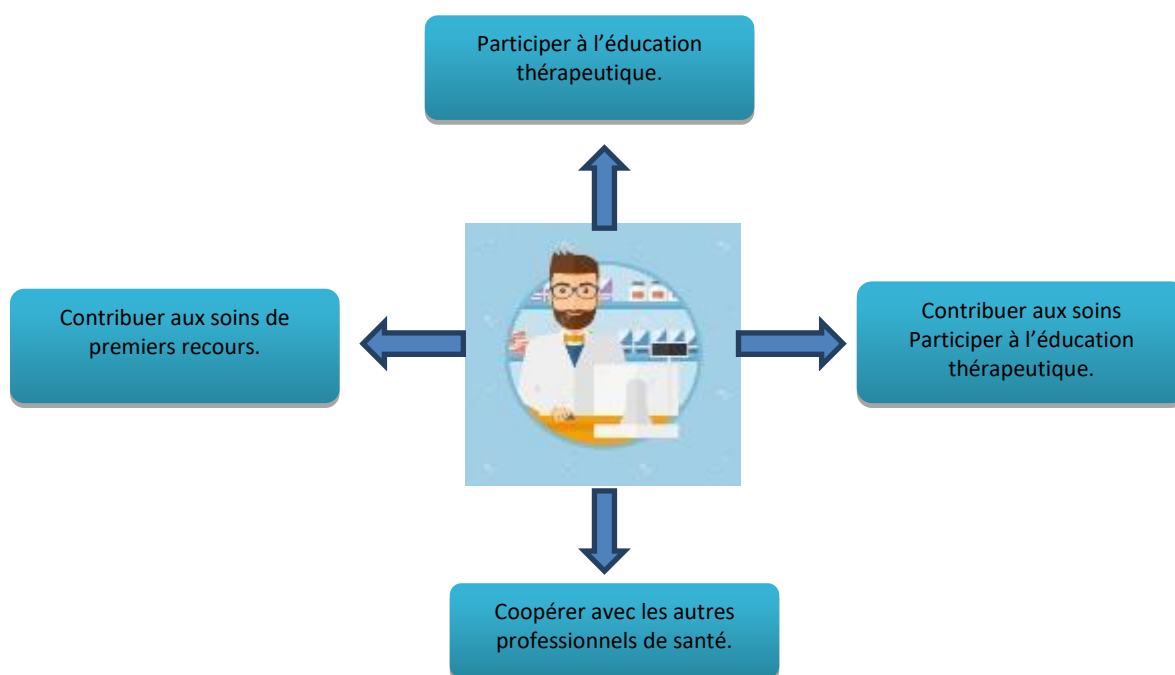


Figure 29 : Les missions du pharmacien à l'officine[185]

2. Lieu de proximité avec les patients

Le pharmacien est un professionnel de santé de proximité accessible. Il est le deuxième professionnel de santé avec qui les gens sont le plus souvent en contact, juste derrière le médecin généraliste[186]. Il contribue à l'éducation thérapeutique grâce à la proximité géographique, l'accessibilité et la disponibilité, la connaissance du patient, la relation de confiance établie avec le patient, ainsi que la formation à la fois scientifique et professionnelle qu'il reçoit.

3. Relation de confiance

Dans la pratique quotidienne, il est possible d'observer que le patient a confiance, dans la grande majorité des cas, en son pharmacien, pour lui donner les conseils adaptés, que ce soit sur son mode de vie ou sa prise en charge thérapeutique. Il est indispensable d'utiliser cette confiance à bon escient, pour faire passer les messages de prévention inscrits dans la stratégie nationale de santé

Les femmes en âge de procréer ou enceintes ainsi que leur entourage représentent une partie non négligeable de la patientèle de l'officine. Seule une information personnalisée, individualisée permettra aux femmes enceintes d'être en confiance afin d'ouvrir le dialogue.

Lorsque nous sommes face à une femme enceinte, nous pouvons essayer de créer une relation de confiance en parlant avec elle. Nous devons être à l'écoute, et surtout pas dans le jugement, afin que la personne se sente à l'aise et ait envie de nous parler. Nous pouvons l'informer qu'il existe des aides adaptées à ces situations puis la guider vers ces structures spécialisées

4. Relation Pharmacien-Femme enceinte

Le savoir poser les bonnes questions est un avantage majeur pour le pharmacien, qui lui permettra d'obtenir des informations justes, précises dans un court laps de temps[187]. Le dialogue se fait en deux étapes :

4.1. Collecte d'information

Le pharmacien doit déterminer à l'aide de ses questions, la nature et la gravité afin de juger si la femme enceinte doit ou non voir le médecin ou si le problème peut être traité par un médicament en vente libre ou à l'aide de conseils hygiéno-diététiques.

4.2. Conseils et recommandations

Il s'agit de déterminer la solution la plus appropriée, les mesures hygiéno-diététiques seront proposées en première intention

V. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des femmes enceintes consommatrices d'alcool

En officine, les pharmaciens sont amenés au quotidien à être face à des femmes enceintes ou souhaitant l'être. Il est alors de notre rôle de les informer, de les sensibiliser en amont sur les risques que présente l'alcool s'il est consommé au cours de la grossesse. Des messages clairs sont à faire passer afin qu'elles prennent connaissance de ce danger[144, 188] :

- L'alcool est toxique pendant la grossesse, quel que soit le type de boissons consommé : il est préférable de cesser de boire de l'alcool si on est enceinte ou si on prévoit de l'être.
- L'alcool, s'il est présent dans le sang maternel, passe dans le sang fœtal : le placenta ne fait pas barrière, ceci représentant un risque sur le développement normal du fœtus.
- Aucun seuil minimal pour lequel l'alcool présenterait une innocuité définitive sur le futur nouveau-né n'est encore connu : c'est pourquoi une abstinence totale est fortement préconisée.
- Si vous êtes enceinte et que vous consommez de l'alcool, il n'est jamais trop tard pour arrêter, ceci sera bénéfique pour vous et pour votre bébé quel que soit le moment du terme.
- Si vous avez des difficultés avec l'alcool, il existe des aides spécialisées (orientation vers un réseau, la PMI par exemple).
- La prise d'alcool pendant l'allaitement est aussi déconseillée.

Afin de progresser et d'améliorer notre rôle de sensibilisation, il serait judicieux d'avoir systématiquement à l'officine des brochures d'information, destinées aux femmes enceintes, concernant l'alcool mais aussi les autres substances psychoactives à ne pas négliger. Elles récapituleraient les dangers d'une consommation d'alcool (voire même d'autres drogues) durant la grossesse ainsi que des adresses utiles si elles ont des difficultés à arrêter de boire et qu'elles souhaitent se faire aider.

VI. La Covid-19 et la Femme enceinte

Dans le contexte pandémique actuel (Covid-19 : SARS-CoV-2), la prévention de la transmission virale manuportée remet en avant l'importance des mesures d'hygiène des mains.

La Covid-19 est une Pandémie due à un agent viral enveloppé. Pendant la grossesse, la femme enceinte constitue un terrain immunodéprimé, ce qui augmente le risque infectieux surtout avec le contexte pandémique actuel, donc l'utilisation de produits hydro-alcooliques (solutions/gels) joue un rôle important dans la limitation de la transmission de virus.

Nous avons vu les dangers que l'alcool représente sur le fœtus et la mère, Faut-il alors éviter le gel hydro-alcoolique au cours de la grossesse ?

Les solutions hydro-alcooliques contiennent généralement 60 à 70% d'alcool (éthylrique, propylique, ou iso-propylique). Quelques études se sont intéressées au passage transcutané des solutions hydro-alcooliques utilisées pour l'hygiène des mains. Elles montrent que l'absorption des solutions de 60 à 70 % d'alcool est inférieure à 1 % dans le cadre d'une utilisation répétée en milieu hospitalier[189].

Il n'y a pas de donnée publiée sur l'usage des solutions hydro-alcooliques chez la femme enceinte, mais aucun élément particulier n'est signalé à ce jour. Au vu de ces données et en raison de l'intérêt des mesures de limitation de la transmission de virus, en particulier chez les femmes enceintes, l'hygiène des mains en cours de grossesse repose sur :

- Le lavage des mains au savon si un point d'eau est disponible.
- En l'absence de point d'eau, quel que soit le terme de la grossesse, l'utilisation de solution hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains est recommandée en respectant les consignes d'utilisation de chaque produit (quantités et temps de friction).



Conclusion



La consommation d'alcool chez la femme enceinte est actuellement un réel problème de santé publique. En effet, malgré les diverses dispositions mises en place, de nombreux enfants sont toujours victimes d'un alcoolisme maternel durant la grossesse. Le SAF, y compris dans ses formes incomplètes, est un handicap irréversible mais néanmoins évitable dans 100% des cas. C'est pourquoi des dispositions légales et des campagnes de préventions sont mises en place et renforcées dans le but de réduire l'incidence de ce fléau. Le retentissement fœtal, est variable selon la quantité d'alcool ingérée, la période de gestation, la durée d'alcoolisation, le métabolisme de la mère et du fœtus ainsi que le patrimoine génétique du fœtus. Il est important de souligner que la consommation d'autres substances psychoactives aggrave cette atteinte. C'est pour ces diverses raisons qu'une abstinence totale de drogues, licites ou illicites, au cours d'une grossesse est à recommander. Depuis une dizaine d'années, il y a une amélioration des connaissances et de la prise de conscience concernant les dangers d'une consommation d'alcool au cours d'une grossesse. Cependant aujourd'hui, nous nous rendons compte que cela demeure encore insuffisant car de nombreuses femmes enceintes, ainsi que la population en générale, ignorent toujours les effets tératogènes que l'alcool peut causer, la sensibilisation sur le thème « alcool et grossesse » est encore trop embryonnaire à ce jour. Ceci est probablement dû à une prévention trop succincte et à une formation des professionnels de santé insuffisante. Ainsi, nous devons poursuivre l'amélioration de la diffusion de l'information des risques que présente l'alcoolisme maternel. L'accompagnement de la femme avant, pendant et après sa grossesse est primordial, et doit mettre l'accent sur l'importance du lien mère-enfant. Il faut aider la mère à créer une relation avec son enfant et éviter qu'elle le rejette. Beaucoup de membres du corps médical préconisent l'allaitement afin de favoriser ce lien. Il peut aussi être vu comme une motivation au sevrage alcoolique. Du fait de son passage dans le lait maternel, l'alcool est fortement déconseillé pendant l'allaitement. Nous parlons d'alcoolisation fœtale, responsable d'un handicap mental de sévérité variable. En réalité, ce n'est pas uniquement une maladie de l'enfant, puisque ses séquelles perdurent tout au long de la vie adulte. En effet, les adolescents et adultes exposés à l'alcool in-utéro pourront présenter des troubles cognitifs, des troubles du comportement, des problèmes de socialisation pouvant les mener vers la délinquance et l'isolement. La prise en charge à envisager pour ces personnes est très longue, voire à vie. La présence de troubles causés par

l'alcoolisation fœtale chez un enfant est directement liée à la mère, mais peut aussi, dans certaine situation, être favorisée par l'environnement familial (et social), notamment par le comportement du conjoint (abandon de la mère, maltraitance, alcoolisation présente également). En vue de l'importance du lien socio-professionnel établi entre le pharmacien d'officine et les patients, ne serait-il pas envisageable de mettre en place des entretiens pharmaceutiques individuels à l'officine avec les femmes enceintes (ou souhaitant l'être), dans le but d'établir un dialogue au cours duquel le thème de l'alcool pendant la grossesse serait abordé. Ils permettraient également d'accompagner les futures mères si elles le désirent.



Résumés



Résumé

Titre : Enjeux de la consommation d'alcool au cours de la grossesse

Auteur : Ilyass BOUQUADIDA

Mots clés : Alcool, Grossesse, Syndrome d'alcoolisation fœtale, Prévention, Rôle du pharmacien.

L'alcool pendant la grossesse est un problème majeur de santé publique. Il représente la première cause de déficit intellectuel d'origine non génétique dans les pays occidentaux.

Le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) est principalement caractérisé par un retard de croissance pré et postnatal, des troubles neurocognitifs et une dysmorphie faciale. Ils sont causés principalement par le contact direct de l'éthanol sur le fœtus pendant les différents stades de sa maturation.

Le système nerveux étant très réceptif à l'éthanol, il est très difficile de prédire l'amplitude des malformations subies pendant sa formation, mais dans tous les cas, cela restera irréversible et très handicapant pour l'enfant.

Des outils de prévention primaire et secondaire existent et passent par une meilleure information des professionnels de santé, pour une prise en charge optimale des patientes à risque avant, pendant et après la grossesse, ce qui devrait permettre de constater une diminution de l'incidence du SAF dans les années à venir.

La notion principale à apporter à la femme désirant concevoir un enfant sera de lui dire : Zéro Alcool durant la Grossesse.

Summary

Title : alcohol consumption stakes during pregnancy.

Author : ilyass BOUQUADIDA

Keywords : Alcohol, Pregnancy, Fetal alcohol syndrome, Prevention, Role of the pharmacist.

Alcohol during pregnancy is a major public health problem. It is the leading cause of intellectual deficit of non-genetic origin in Western countries.

Fetal alcohol syndrome (FAS) is primarily characterized by pre and postnatal growth retardation, neurocognitive disorders, and facial dysmorphism. They are caused mainly by the direct contact of ethanol on the fetus during the various stages of its maturation.

The Nervous System being very receptive to ethanol, it is very difficult to predict the extent of the malformations undergone during its formation, but in any case, it will remain irreversible and very disabling for the child.

Primary and secondary prevention tools exist and require better information for health professionals, for optimal management of patients at risk before, during and after pregnancy, which should make it possible to observe a reduction in the incidence of SAF in the years to come.

The main notion to bring to the woman wishing to conceive a child will be to tell her: Zero Alcohol during Pregnancy.

ملخص

العنوان : رهانات استهلاك الكحول أثناء الحمل

من طرف : الياس بوقديدة

الكلمات المفتاحية : كحول, حمل, متلازمة الكحول الجنينية, الوقاية, دور الصيدلاني

يعتبر الكحول أثناء الحمل مشكلة صحية عامة كبرى. إنه السبب الرئيسي للعجز الفكري للأصل غير الجيني في الدول الغربية.

تتميز متلازمة الكحول الجنينية, بشكل أساسي بتأخر النمو قبل الولادة وبعدها ، واضطرابات الإدراك العصبي ، وتشوه الوجه

وهي ناتجة بشكل رئيسي عن الاتصال المباشر للإيثانول بالجنين خلال مراحل نضجه المختلفة. نظرًا لأن الجهاز العصبي يتقبل بشكل كبير الإيثانول ، فمن الصعب جدًا التنبؤ بمدى التشوهات التي حدثت أثناء تكوينه ، ولكن على أي حال ، سيبقى غير قابل للانعكاس ومعيق جدًا للطفل

للووقاية من متلازمة الكحول الجنينية هناك ادوات اولية و ثانوية وتتطلب معلومات أفضل للمهنيين الصحيين ، للإدارة المثلى للمرضى المعرضين للخطر. قبل وأثناء وبعد الحمل ، مما يجعل من الممكن ملاحظة انخفاض معدل حدوثه في السنوات القادمة.

الفكرة الرئيسية التي يجب توضيحها للمرأة التي ترغب في إنجاب طفل هي إخبارها: لا كحول أثناء الحمل



Annexes



Annexe 1 : auto-questionnaire de dépistage TACE (« Alcool et grossesse, parlons-en »)

T – Combien de verres d'alcool consommez-vous avant d'en ressentir l'effet ? (TOLÉRANCE)

A – Vous est-il arrivé d'être AGACÉE quand quelqu'un vous a dit que vous devriez diminuer votre consommation d'alcool ?

C – Avez-vous déjà pensé que vous devriez DIMINUER votre consommation ?

E – Vous arrive-t-il de BOIRE AU RÉVEIL pour vous aider à démarrer ou à vous remettre des conséquences d'une soirée trop arrosée ?

Interprétation du score :

- T : 2 points s'il faut plus de 2 verres pour que la patiente atteigne un état « euphorique » ;
- A,C,E : 1 point pour chaque réponse « oui ».

➤ Un total de 2 points ou plus indique que la femme a probablement un problème d'alcool (un diagnostic exige une évaluation plus approfondie).

**Annexe 2 : auto- questionnaire de dépistage AUDIT permettant de quantifier le risque alcool («
Alcool et grossesse, parlons-en »**

Les dix questions qui suivent concernent les douze mois qui précèdent votre grossesse.
Ce que nous nommons un *verre standard* représente une de ces boissons :



Avant votre grossesse...

1. Combien de fois vous arrivait-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

Si vous ne consommez pas d'alcool, passez directement à la question 9.

2. Combien de verres standards buviez-vous ordinairement un jour où vous buvez de l'alcool ?

- un ou deux
- trois ou quatre
- cinq ou six
- sept à neuf
- dix ou plus

3. Au cours d'une même occasion, combien de fois vous arrivait-il de boire six verres standard ou plus ?
- 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
4. Dans les douze derniers mois, combien de fois avez-vous été incapable de vous souvenir de ce qui s'était passé la nuit précédente, parce que vous aviez bu ?
- 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
5. Dans les douze derniers mois, combien de fois avez-vous ressenti un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?
- 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
6. Dans les douze derniers mois, combien de fois avez-vous observé que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire après avoir commencé à consommer 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
7. Dans les douze derniers mois, combien de fois avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous remettre en forme ?
- 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
8. Dans les douze derniers mois, combien de fois n'avez-vous pas pu faire ce que normalement vous auriez dû faire, parce que vous aviez bu ?
- 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
9. Vous êtes-vous blessée ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?
- jamais
 - oui, mais pas dans les douze derniers mois
 - oui, au cours des douze derniers mois
10. Est-ce qu'un ami, un médecin ou un autre professionnel de santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?
- jamais
 - oui, mais pas dans les douze derniers mois
 - oui, au cours des douze derniers mois

Les trois questions qui suivent portent sur votre consommation depuis l'annonce de votre grossesse (depuis que vous savez que vous êtes enceinte).

Depuis le début de votre grossesse...

11. Combien de fois 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

Si vous ne consommez pas d'alcool depuis le début de votre grossesse, passez directement à la question 14.

12. Combien de verres standards buvez-vous ordinairement un jour où vous buvez de l'alcool ?

- un ou deux
- trois ou quatre
- cinq ou six
- sept à neuf
- dix ou plus

13. Au cours d'une même occasion, combien de fois vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ?

- 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

Les questions qui suivent portent sur votre alimentation, etc.

Les questions 11 à 13 permettent d'évaluer le risque foetal.

Interprétation des résultats :

-score<6 : risque nul ou faible

-score entre 6 et 12 : consommation à risque ou à problème, sans dépendance

-score>12 : dépendance à l'alcool

1 VERRE D'ALCOOL = UN VERRE DE...



VIN
(à 12' - 10 CL)



PASTIS
(à 45' - 2,5 CL)



WHISKY
(à 45' - 2,5 CL)



CHAMPAGNE
(à 12' - 10 CL)



APERITIF
(à 18' - 7 CL)



BIÈRE
(à 5' - 25 CL)

Il est impératif de ne pas boire si...



- vous conduisez un véhicule* ou une machine dangereuse;
- vous êtes mineur;
- vous exercez une activité qui exige de la vigilance;
- vous avez une maladie chronique (épilepsie, pancréatite, hépatite C);
- vous êtes un ancien alcoolo-dépendant.

*Au début de deux verres, vous devez avoir fait le régime pour conduire.

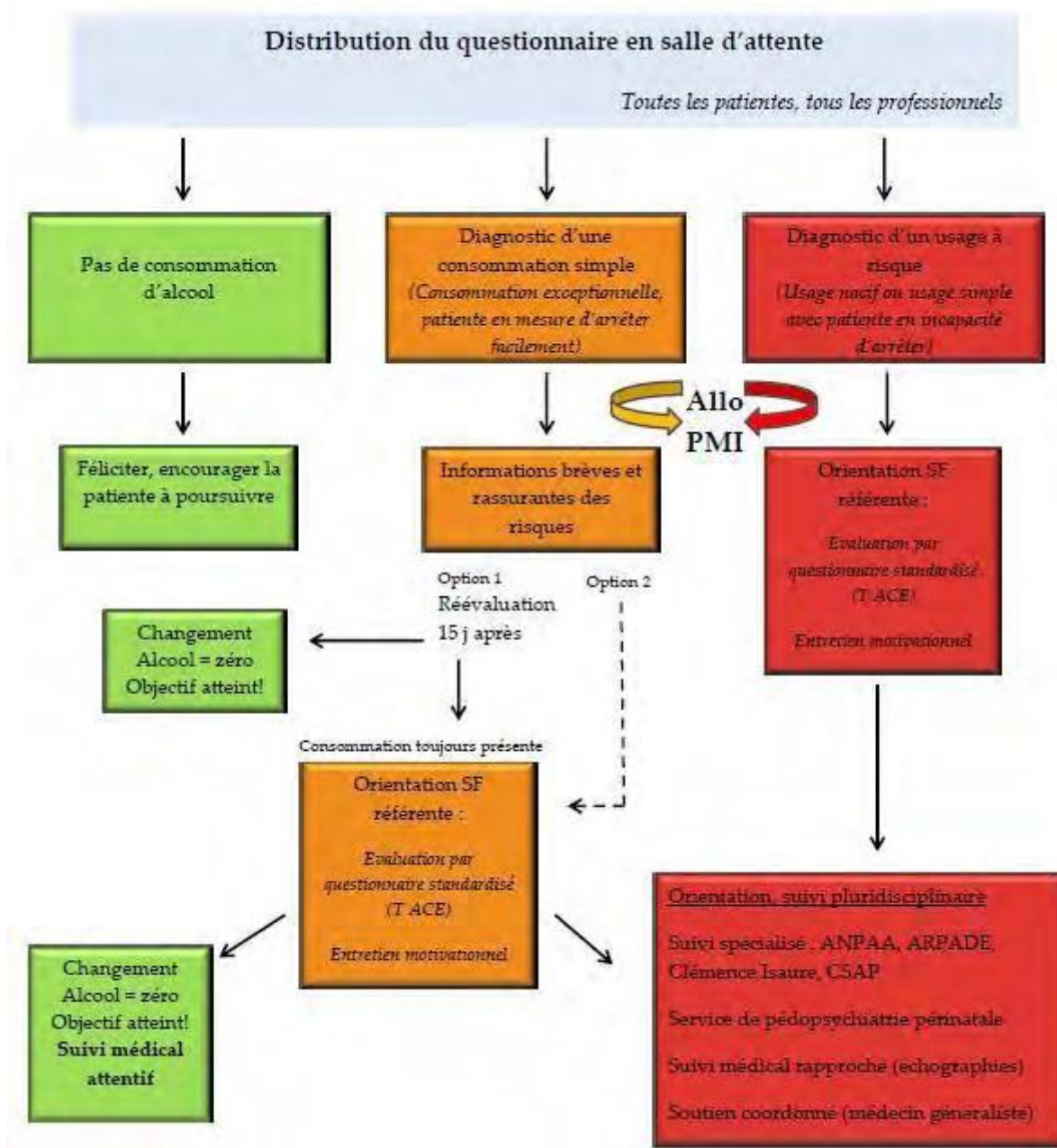


• Vous prenez des médicaments



• Vous êtes enceinte

Annexe 4 : proposition de prise en charge alcool et grossesse (Réseau Maternip)



Annexe 5 : brochures d'information et de prévention contre l'alcool pendant la grossesse
(carnet de maternité)

Bien manger, bien bouger



Fiche
2

Alcool : consommation zéro

L'alcool est un toxique extrêmement puissant au niveau des cellules du cerveau du fœtus. Il fait courir un risque élevé de déficit sur ses fonctions, avec, comme conséquences possibles, des troubles de l'apprentissage, de la mémoire, de l'attention et de la réflexion chez le futur enfant. Il est recommandé aux femmes enceintes d'arrêter toute consommation de boissons alcoolisées dès le début et pendant toute la durée de leur grossesse, que cette consommation soit régulière ou occasionnelle.

Tabac : consommation zéro



Pour vous aider à arrêter de fumer, vous pouvez vous adresser à votre médecin ou à une consultation en tabacologie.
<http://www.tabac-info-service.fr>

Drogues : consommation zéro

la consommation de toutes les drogues, y compris la consommation de cannabis peut avoir des conséquences sur le poids de naissance et le comportement du nouveau-né. Votre médecin ou votre sage-femme peuvent vous aider et vous guider vers une consultation spécialisée.
<http://www.drogues.gouv.fr/rubrique36.html>

Certaines maladies infectieuses peuvent être transmises par l'alimentation

Ce sont principalement la toxoplasmose, la listériose (voir glossaire) et les intoxications alimentaires.

Des précautions peuvent permettre de les éviter :

- ne consommer que des viandes et des poissons bien cuits;
- ne consommer que des végétaux (fruits, légumes ou herbes aromatiques) soigneusement lavés, épluchés ou cuits;
- respecter les dates limites de consommation et les températures de conservation des aliments (réfrigérateur réglé en dessous de 4 °C);
- se laver soigneusement et systématiquement, les mains (savonner au moins 30 secondes), après avoir touché des légumes, des fruits ou de la viande et avant de passer à table;
- éviter les contacts directs avec les objets qui pourraient être contaminés par de la terre;
- laver soigneusement les ustensiles de cuisine et le plan de travail;
- nettoyer et désinfecter le réfrigérateur régulièrement avec de l'eau javellisée;
- pour prévenir la toxoplasmose:
 - éviter les chats et tout ce qui peut être contaminé par leurs excréments. Cependant, si vous en avez un : désinfecter son bac à litière avec de l'eau de Javel, si possible, confier cette tâche à une autre personne; sinon, porter toujours des gants pour ce genre de manipulation;
 - porter tout le temps des gants pour jardiner.



115

Annexe 6 : informations concernant les différentes aides pouvant accompagner, aider une femme durant sa grossesse (carnet maternité)

Des professionnels pour vous accompagner et vous aider



Votre grossesse est suivie sur le plan médical par un médecin ou une sage-femme (en libéral), à l'hôpital ou en PMI (Protection maternelle et infantile). Si vous en avez besoin pour des raisons médicales, psychologiques ou sociales, et si vous le souhaitez, ils peuvent vous orienter vers d'autres professionnels : médecin spécialiste, infirmier, puéricultrice, diététicien, psychologue, assistante sociale, technicienne d'intervention sociale et familiale...

Ces professionnels, qui peuvent être organisés en réseau de soins⁸, ne partageront les informations vous concernant qu'avec votre accord.



Vous pouvez également vous adresser à votre mairie, à votre organisme d'assurance-maladie et à votre organisme de prestations familiales.

N'hésitez pas à vous renseigner auprès des associations d'aide aux familles.





*Références
Bibliographiques*



- [1]. Houchi, H., et al., Effets de l'alcoolisation pendant la grossesse. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2015. 50(2): p. 103-108.
- [2]. Institut de Veille Sanitaire (InVS). Bulletin d'Epidémiologie Hebdomadaire de L'InVS, l'alcool, toujours un facteur de risque majeur pour la santé en France. s.l. : Bulletin d'Epidémiologie Hebdomadaire de l'InVS, Mai 2013. n°16-17-18, p161, p176, p180-184.
- [3]. Larroque B., Kaminski M., « Prenatal alcohol exposure and development at preschool age: main results of a French study », in Alcohol Clin Exp Res., 1998 Apr;22(2):295-303
- [4]. Alcool. Effets sur la santé, collection « Expertise collective », INSERM, 2001.
- [5]. Lion.F. Alcool et grossesse : implication des sages-femmes. Toulouse : Mémoire de sages-femmes , 2006. .
- [6]. Berr C, Clavel-Chapelon F, Dally S, Daval J-L, Fumeron F, Girre C, et al. Alcool: effets sur la sante. 2001 Disponible sur: <http://lara.inist.fr/handle/2332/1325>.
- [7]. Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France. Alcool pendant la grossesse : tératogène et neuro-toxique - Extraits des mises à jour en gynécologie et Obstétrique. Vol. TOME XXVII. 2003.
- [8]. Guizzetti M, Zhang X, Goeke C, Gavin DP. Glia and Neurodevelopment: Focus on Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Front Pediatr. 2014 Disponible sur: [https://www-ncbi-nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4227495/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4227495/).
- [9]. Jones K, Smith D, Ulleland C, Streissguth A. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. The Lancet. juin 1973;301(7815):1267-71.
- [10]. Roozen S, Peters G-JY, Kok G, Townend D, Nijhuis J, Curfs L. Worldwide Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Systematic Literature Review Including MetaAnalysis. Alcohol Clin Exp Res. janv 2016;40(1):18-32. .

- [11]. HAS. Troubles causés par l'alcoolisation fœtale: repérage. 2013. En ligne (consulté le 01/05/2020). consultable à l'URL (http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201403/troubles_causes_par_lalcoholisation_foetale_reperage- rapport_delaboration.pdf).
- [12]. Alcool. Effets sur la santé, collection « Expertise collective », INSERM, 2001
- [13]. Bradley C.S., Kennedy C.M., Turcea A.M., Rao S., Nygaard I. Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms and risk factor. *Obstet Gynecol.*2007, 110:1351-7. http://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2007/12000/Constipation_in_Pregnancy_Prevalence,_Symptoms,.22.aspx, consulté le 4 mai 2020.
- [14]. (Bellet et al., 2013) Bellet F., Joannet B., Marsille F., Mounier G., Guy C., Beyens M-N.(2013). Médicaments et grossesse : ce que doit savoir le pharmacien d'officine. *Actual pharm*,52(529),18-25. http://ac.els-cdn.com/S0515370013003881/1-s2.0-S0515370013003881-main.pdf?_tid=37442f46-c346-11e5-b482-00000aab0f6c&acdnat=1453714384_be4ada15377e4530ed87884d7731c060, consulté le 4 mai 2020.
- [15]. <http://cap.chru-lille.fr/GP/magazines/96698.html> consulté le 04 mai 2020.
- [16]. Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology* (6th ed). Philadelphia: Saunders,1998.
- [17]. *Developmental stages in human embryos*. Washington, D. C.; Carnegie Institution of Washington. O'Rahilly and Müller F. 1987.
- [18]. <http://www.embryology.ch/francais/jfetalperiod/resumefetalperiod01.html> Consulté le 08 mai 2020.
- [19]. <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-bstetrique/enseignement/item23/site/html/cours.pdf> consulté le 09 mai 2020.
- [20]. Département des Sciences de la Santé publique, ULiège, Belgique.

- [21]. Popova S, Lange S, Probst C, et al. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017 ; 5 : e290-e299.
- [22]. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. En ligne (consulté le 08/05/2020). consultable sur l'URL (https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol)
- [23]. GUILLEMONT J, LEON C. Alcool et grossesse: connaissances du grand public en 2007 et évolutions en trois ans. *Inpes Evolutions*. Juin 2008. N°15.
- [24]. Varescon I, Gaugue J, Wendland J. Alcool et grossesse : Première utilisation du questionnaire de dépistage T-ACE dans une population française. *Alcoologie et Addictologie*. 1 janv 2007;29:221-6. .
- [25]. Houet T, Vabret F, Herlicoviez M, et al. Comparaison de la consommation d'alcool avant et pendant la grossesse. A partir d'une série de 150 femmes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005 ;34 :687-93.
- [26]. Seror.E, Chapelon.E, Bué.M et col. Alcool et grossesse. s.l. : *Archives de pédiatrie* , 2009. p.13641373.
- [27]. Beck.F, Richard.J-B, Dumas.A, Simmat-Durand.L, Vandentorren.S. Enquête sur la consommation de substances psychoactives des femmes enceintes . s.l. : *La santé en action*, Mars 2013. n°423, p5-7.
- [28]. Puech.F. Enjeux du dépistage et prise en charge de la consommation d'alcool pendant le grossesse, . 2012. p1-34.
- [29]. Baromètre Santé 2017 - INPES [Internet]. [cité 6 sept 2018]. En ligne (consulté le 10/06/2020).consultable à l'URL (<http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1859.pdf>).

- [30]. Saurel-Cubizolles M-J, Prunet C, Blondel B. Consommation d'alcool pendant la grossesse et santé périnatale en France en 2010. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 7 mai 2013;(16-17-18):6.
- [31]. R.SERREAU, T.MAILLARD, R.VERDIER, et al : Etude clinique et prévalence du syndrome d'alcoolisation fœtale pris en charge dans les établissements médicosociaux de l'île de La Réunion. Archives de pédiatrie. 2002. 9. p 14-20.
- [32]. Exposition prénatale à l'alcool : données épidémiologiques. Inserm, 2001.
- [33]. Teixeira C. Le syndrome d'alcoolisme fœtal. Mémoire. La revue Sage-femme, 2006 ; n°5 ; 54-63.
- [34]. Chavez GF, Cordero JF, Becerra JE. Leading major congenital malformations among minority groups in the United States, 1981–1986. MMWR 1988;37(3):17-24.
- [35]. Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, Little RE, Clarren SK, Dehaene P, et al. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. Teratology 1997;56(5):317-26.
- [36]. Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. JAMA 2003;290(22):2996-9.
- [37]. Robinson GC, Conry JL, Conry RF. Clinical profile and prevalence of fetal alcohol syndrome in an isolated community in British Columbia. CMAJ1987;137(3):203-7.
- [38]. Williams RJ, Odaibo FS, McGee JM. Incidence of fetal alcohol syndrome in northeastern Manitoba. Can J Public Health 1999;90(3):192-4.
- [39]. ORS, Tableau de bord sur les addictions à La Réunion. Décembre 2011. p19. En ligne (consulté le 20/06/2020).consultable à l'URL (<http://www.orsrun.net>).
- [40]. présentation de la molécule d'éthanol. En ligne (consulté le 04-08-2020). consultable à l'URL (<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/alcool/2109>).

- [41]. Davadant M. Les enjeux de la consommation d'alcool au cours de la grossesse. Université Toulouse II Paul Sabatier; 2015.
- [42]. <https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9thanol#Utilisation> consulté le 04-08-2020.
- [43]. https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89thanol#Boissons_alcoolis%C3%A9es consulté le 04-08-2020.
- [44]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Boisson_alcoolis%C3%A9e consulté le 04-08-2020.
- [45]. Bougeon P.H. L'alcool et l'alcoolisme. Actualités pharmaceutiques. Les carnets de formation pharmaceutique continue. Module 10, 2ème trimestre 2008.
- [46]. Depaillat A. Le pharmacien d'officine auprès du malade alcoolique. Thèse de doctorat en pharmacie, Nancy, 2008.
- [47]. <https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89thanol> consulté le 05-08-2020.
- [48]. <http://umvf.omsk-osma.ru/medecine-travail/www.uvmt.org/Wcee963ce7f33.htm> consulté le 05-08-2020.
- [49]. <http://umvf.omsk-osma.ru/medecine-travail/www.uvmt.org/Wcee963ce7f33.htm> consulté le 07-08-2020.
- [50]. (P. B. Morais, C. A. Rosa et al., « Production of fuel alcohol by Saccharomyces strains from tropical habitats », *Biotechnol. Lett*, vol. 18, no 11, 1996, p. 1351-1356 (ISSN 0141-5492, DOI 10.1007/BF00129969).).
- [51]. (P.C. Badger, J. Janick (dir.) et A. Whipkey (dir.), *Trends in new crops and new uses*, Alexandria, VA, ASHS Press, 2002, 599 p. (ISBN 9780097075655, lire en ligne [archive]), « Ethanol from cellulose: A general review », p. 17–21).
- [52]. https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89thanol#Boissons_alcoolis%C3%A9es consulté le 08-08-2020.

- [53]. G. McDonnell et A. D. Russell, « Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 12, no 1, 1999, p. 147–179 (ISSN 0893-8512, PMID PMC88911, lire en ligne [archive] [PDF]).
- [54]. Collège National de pharmacologie médicale [cited 2020 05/05/2020] ; Available from : <https://pharmacomedical.org/>.
- [55]. Goullé JP. Alcoolémie : aspects médico-légaux. Journée scientifique « alcools et glycols » de la société française de toxicologie analytique, Paris, 8 décembre 1999. *Ann Toxicol Anal* 1999;(Numéro spécial):54—66.
- [56]. Poppitt DDS.— Alcohol. Absorption, metabolism physiological effects. In : Sessler NJ, Strain JUJU, Caballed B (eds) *Encyclopedia of Human Nutrition*(Academic Press), 1999, 35-42.
- [57]. Enzymes du métabolisme de l'éthanol - Alcool : Effets sur la Santé. s.l. : Expertise Collective, 2001, 11-34.
- [58]. Alcool. Effets sur la santé, collection « Expertise collective », INSERM, 2001. p.17
- [59]. Duquet.N, interaction entre l'alcool et les médicaments. *journal de pharmacie de belgique*, 2008 : p.110-111
- [60]. Marshall AW, Kingstone D, Boss M, Morgan MY. Ethanol elimination in males and females: relationship to menstrual cycle and body composition. *Hepatology* 1983;3:701-6.
- [61]. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism(Niaaa). Alcohol - Medication interactions. *AlcoholAlert*, January 1995, N° 27. [Internet]. Consulté le 12 mai 2020 sur <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications>.
- [62]. Lieber CS. Metabolism of ethanol. In: Lieber CS, editor. *Metabolic aspects of alcoholism*. Baltimore: University Park Press; 1977.

- [63]. Decours.J-P. Consommation aigue d'alcool chez les étudiants : toxicologie et prise en charge. 2013.
- [64]. James WPT.— Alcohol : its metabolism and effects. In : Garrow JS and James WPT (eds) Human Nutrition and Dietetics, 9th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993, 103-118.
- [65]. Poppitt DSD.— Alcohol. Absorption, metabolism and physiological effects. In : Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B (eds) Encyclopedia of Human Nutrition (Academic Press), 1999, 35-42.
- [66]. Mura P, Kintz P Alcool éthylique (éthanol) In : Anger JP, Fantoni-Quinton S, editors. Drogues et accidentalité. L'hermitte M. EDP Sciences; 2011. p. 51—73.
- [67]. Kintz P. Chapitre : alcool éthylique et éthylisme. In: Morel I, Anger JP, editors. Traité de toxicologie médico-judiciaire. Elsevier Masson; 2012. p. 279—98.
- [68]. Nanji AA. Alcoholic liver disease. In: Hepatology, a text book of liver diseases. Philadelphia: WB Saunders; 2003.
- [69]. Salaspuro M. Epidemiological aspects of alcoholic liver disease, ethanol metabolism, and pathogenesis of alcoholic liver injury. In: Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford University Press; 1999.
- [70]. Placenta : un organe vital pendant la grossesse. En ligne (Consulté le 10/06/2020). Consultable à L'URL (https://www.allodocteurs.fr/grossesse-enfant/grossesse/placenta-un-organe-ephemere_91.html).
- [71]. <http://www.embryology.ch/francais/fplacenta/circulplac01.html>.
- [72]. Collège Jean Vilar-Cours de SVT. Partie II, chapitre 2 : de la fécondation à la naissance. 2013.

- [73]. Le placenta : anatomie et physiologie. En ligne (Consulté le 26/06/2020). Consultable à L'URL http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/placenta/site/html/1_3.html.
- [74]. échange foeto placentaire. En ligne (consulté le 28/06/2020). consultable à l'URL (<http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/placenta/site/html/2.html>).
- [75]. Fonctions placentaire. En ligne(consulté le 26/06/2020).consultable à l'URL (<http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/placenta/site/html/cours.pdf>).
- [76]. Physiologie placentaire rôle : du placenta dans les échanges foeto-maternels. En ligne (Consulté le 26/06/2020) Consultable à L'URL <http://www.embryology.ch/francais/fplacenta/physio06.html>.
- [77]. Redoules.F. Alcool et grossesse . Toulouse : Thèse de pharmacie , 2005. p1-71.
- [78]. Janky.E. Les échanges foeto-placentaires . Antilles : Module de maïeutique, université des Antilles françaises , 2011.
- [79]. barrière placentaire.En ligne (consulté le 28/06/2020) consultable à l'URL (<http://www.embryology.ch/francais/fplacenta/physio05.html>).
- [80]. Redoules.F. Alcool et grossesse . Toulouse : Thèse de pharmacie , 2005. p1-71.
- [81]. Lion.F. Alcool et grossesse : implication des sages-femmes. Toulouse : Mémoire de sages-femmes , 2006.
- [82]. Silvain.C, Chagneau-Derrode.C. Métabolisme de l'éthanol. Hépatologie. s.l. : Elsevier Masson, 2006. 7-005-C-10, 2006, p1-9.
- [83]. Menecier.D. Alcool et grossesse . s.l. : Hépatoweb, Novembre 2014. p1-6.
- [84]. Davis K, Desrocher M, Moore T. Fetal alcohol spectrum disorders: a review of neurodevelopmental findings and interventions. J Dev Phys Disabil 2011;23:143–67.

- [85]. Streissguth AP, Sampson PD, Barr HM. Neurobehavioural doseresponse effects of prenatal alcohol exposure in humans from infancy to adulthood. *Ann N Y Acad Sci* 1989;526:145–68.
- [86]. Toutain S. Ce que disent les femmes de l'abstinence d'alcool pendant la grossesse en France. *Bull Epidemiol Hebd* 10 mars 2009; (n°10-11).
- [87]. Dehaene P. *La grossesse et l'alcool (Que sais-je ?)*. Paris: PUF; 1995.
- [88]. Duester G. A hypothetical mechanism for fetal alcohol syndrome involving ethanol inhibition of retinoic acid synthesis at the alcohol dehydrogenase step. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:568–72.
- [89]. Kastner P, Chambon P, Leid M. Role of nuclear retinoic acid receptors in the regulation of gene expression. In: Blomhoff R, editor. *Vitamin a in health and disease*. New-York: Marcel Dekker; 1994. p. 189–238.
- [90]. Seror E, Chapelon E, Bue M, Garnier-Lengline H, Lebeau-Legras C, Loudenot A, et al. Alcool et grossesse. *Arch Pediatr* 2009;16: 1364–73.
- [91]. De La Monte SM, Wands JR. Role of central nervous system insulin resistance in fetal alcohol spectrum disorders. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2010;17:e390–404.
- [92]. Thackray HMO, Tiffet C. Fetal alcohol syndrome. *Pediatr Rev* 2001;22:47–55.
- [93]. Kaminski M, Larroque B. Alcohol use during pregnancy and its effect on developmental outcome. In: Spohr S, Steinhausen HC, editors. *Alcohol, pregnancy and the developing child*. Cambridge: Cambridge University Press; 1996. p. 41–62.
- [94]. Guignon N. Consommation d'alcool et de tabac. Enquête « Conditions de vie » 1986-1987. SESI. Documents statistiques, 1991.
- [95]. Effet de l'alcool . En ligne (consulté le 20/07/2020).consultable à l'URL (<http://www.alcoolinfoservice.fr>)

- [96]. INPES Dossier de Presse. 5 Millions de Français ont un problème avec l'alcool, et si les autres c'était vous ? Edition INPES. 27/04/2006. p5.
- [97]. Philippe.J-M, Sureau.C, Ruiz.D, Teil.S. Intoxication éthylique aïgue . s.l. : Elsevier Masson, 2011. 25-150-A-30, p1-16.
- [98]. Dorra.A. Toxicologie de l'alcool éthylique, diaporama de la faculté de pharmacie de monastir. Monastir : s.n., 2013-2014. DCEP1.
- [99]. Decours.J-P. Consommation aigue d'alcool chez les étudiants : toxicologie et prise en charge. 2013. .
- [100]. Maitre.M, Blicklé.J-F. Métabolisme hépatique . s.l. : Elsevier Masson, 2008. 7-005-B-10, p1-17.
- [101]. Limosin.F. Mésusages d'alcool : les signaux d'alarme de l'épidémiologie. s.l. : L'encéphale , Mars 2014. p129-135.
- [102]. Les effets de la consommation abusive d'alcool. Quebec : Alcool et Santé-Bibliothèque nationale de Quebec, 2007. 978-2-923548-18-0.
- [103]. Gomez.H. Comment devient-on alcoolique ? Guide de l'accompagnement des personnes en difficultés avec l'alcool. s.l. : Edition Dunod, 2014. p6-24.
- [104]. Fernandez.H. Fausses couches à répétition. Paris : Encyclopédie Médecine Chirurgicale-Elsevier, 1998. 3-1320, p1-2.
- [105]. INSERM. Exposition prénatale à l'alcool : données épidémiologiques . s.l. : Expertise Collective-Alcool : effets sur la santé , 2001. chapitre 8, p143-163.
- [106]. Salonne.C, Fournié.A, Biquard.F et coll. Alcool et grossesse . s.l. : Elsevier Masson, Gynécologie-Obstétrique , 2004. p85-95.
- [107]. Fournier.P. Prématurité spontanée ou induite : quelle influence sur l'avenir du nouveau-né ? . Angers : Mémoire Sages-femmes , Mars 2010. p1-55.

- [108]. Toutain.S, Simmat-Durand.L, Crenn-Hebert.C et al. Conséquences pour l'enfant à naître, du maintien de la consommation d'alcool pendant la grossesse. s.l. : Archives de pédiatrie-Elsevier Masson, Juin 2010. p1273-1280.
- [109]. Dano.C, Fournié.A, Le Gaey.F et al. Alcool et grossesse . s.l. : Masson, 2012. 5-048-M-20.
- [110]. Houzé.P, Rouach.H. Perturbations métaboliques des micronutriments par une consommation prolongée d'alcool chez l'homme. s.l. : Nutrition clinique, 1995. chapitre 9, p145-153.
- [111]. INSERM. Exposition prénatale à l'alcool : données biologiques . s.l. : Alcool et effets sur la santé, 2001. p119-142.
- [112]. Liesegang.N. Traumatismes pendant la grossesse . Montreal : 15ème Congrès Scientifique Annuel. p1-9.
- [113]. Ortho-SAF. L'alcool, ennemi du fœtus. Les effets de l'alcool sur l'embryon et le fœtus. Partie I, p1-5.
- [114]. Lemoine P, Borteyru JP. Les enfants de parents alcooliques : anomalies observées. *Ouest Médical* 1968:476—82.
- [115]. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973;302(7836):999—1001.
- [116]. Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med* 1978;298(19):1063—7 [Review].
- [117]. Lebel C, Roussotte F, Sowell ER. Imaging the impact of prenatal alcohol exposure on the structure of the developing human brain. *Neuropsychol Rev* 2011;21(2):102—18.

- [118]. Riikonen RS, Nokelainen P, Valkonen K, Kolehmainen AI, Kumpulainen KI, Könönen M, et al. Deep serotonergic and dopaminergic structures in fetal alcoholic syndrome: a study with nor-beta-CIT-single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging volumetry. *Biol Psychiatry* 2005;57(12):1565—72.
- [119]. Salonne, C., et al., Alcool et grossesse. *EMC-Gynécologie-Obstétrique*, 2004. 1(2): p. 88-95.
- [120]. Jones KL, Hoyme HE, Rabison LK, Del Campo M, Manning MA, Prewitt LM, et al. Fetal alcohol spectrum disorders: extending the range of structural defects. *Am J Hum Genet Part A* 2010;152A: 2731—5.
- [121]. Streissguth AP, O'Malley K. Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5(3):177—90 [Review].
- [122]. Streissguth AP, Aase JM, Clarren SK, Randels SP, LaDue RA, Smith DF. Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA* 1991;265(15):1961—7.
- [123]. Bjorkquist OA, Fryer SL, Reiss AL, Mattson SN, Riley EP. Cingulate gyrus morphology in children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders. *Psychiatry Res* 2010;181(2):101—7.
- [124]. Shaywitz SE, Cohen DJ, Shaywitz BA. Behavior and learning difficulties in children of normal intelligence born to alcoholic mothers. *J Pediatr* 1980;96(6):978—82.
- [125]. Landesman-Dwyer S, Ragozin AS, Little RE. Behavioral correlates of prenatal alcohol exposure: a four-year follow-up study. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1981;3(2):187—93.
- [126]. Burd L, Martsolf JT, Klug MG, Kerbeshian J. Diagnosis of FAS: a comparison of the Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic Checklist and the Institute of Medicine Criteria for Fetal Alcohol Syndrome. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25(6):719—24.

- [127]. Atsley SJ. Profile of the first 1,400 patients receiving diagnostic evaluations for fetal alcohol spectrum disorder at the Washington State Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic & Prevention Network. *Can J Clin Pharmacol* 2010;17(1):e132—64.
- [128]. Kelly SJ, Day N, Streissguth AP. Effects of prenatal alcohol exposure on social behavior in humans and other species. *Neurotoxicol Teratol* 2000;22(2):143—9 [Review].
- [129]. Barr HM, Bookstein FL, O'Malley KD, Connor PD, Huggins JE, Streissguth AP. Binge drinking during pregnancy as a predictor of psychiatric disorders on the Structured Clinical Interview for DSM-IV in young adult offspring. *Am J Psychiatry* 2006;163(6):1061—5.
- [130]. Sood B, Delaney-Black V, Covington C, Nordstrom-Klee B, Ager J, Templin T, et al. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. Dose-response effect. *Pediatrics* 2001;108(2):E34.
- [131]. Streissguth AP, Randels SP, Smith DF. A test-retest study of intelligence in patients with fetal alcohol syndrome: implications for care. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30(4):584—7.
- [132]. Famy C, Streissguth AP, Unis AS. Mental illness in adults with fetal alcohol syndrome or fetal alcohol effects. *Am J Psychiatry* 1998;155(4):552—4.
- [133]. Morrison SA. Introduction. In : Morrison SA. *Screening in chronic disease*. 2nd edition. Oxford : Oxford University Press, 1992;3-20.
- [134]. Teixeira C. Le syndrome d'alcoolisme foetal. *Memoire. La revue Sage-femme*, 2006 ; n°5 ; 54-63.
- [135]. Barron W.M et al. *Medecine de la femme enceinte*. Médecine-Sciences Flammarion, 1990.

- [136]. Houet.T, Vabret.F, Herlicoviez.M et Dreyfus.M. Comparaison de la consommation d'alcool avant et pendant la grossesse . s.l. : Elsevier Masson , 2005. p1-7. .
- [137]. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Alcool et grossesse, parlons-en. Guide à l'usage des professionnels . p1-51.
- [138]. Vandendriessche.D, Auguet Manciani.P, Subtil.D. Alcool pendant la grossesse : pourquoi et comment en parler? s.l. : Revue Médicale Périnatalité, 2014. p158-162.
- [139]. Joseph, Centre de Santé Saint. Dépistage de la consommation d'alcool pendant la grossesse Faire face au problème d'alcool, Trousse d'outils sur la toxicomanie. Toronto : s.n., 2010.
- [140]. INSERM. Questionnaires et marqueurs biologiques d'alcoolisation-Alcool, dommages sociaux, abus et dépendance. Chapitre12, p281-299.
- [141]. Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. JAMA.10 déc 2003;290(22):2996-9.
- [142]. Varescon I, Gaugue J, Wendland J. Alcool et grossesse : Première utilisation du questionnaire de dépistage T-ACE dans une population française. Alcoologie et Addictologie. 1 janv 2007;29:221-6.
- [143]. Varescon I, Wendland J, Gaugue-Finot J. Le syndrome d'alcoolisation foetale : état de la question, Abstract. Psychotropes. 2006;12(1):113-24.
- [144]. Baroukh.E. Consommation d'alcool au cours de la grossesse : attention danger. Grenoble : Thèse de pharmacie, 2007. p1-63.
- [145]. Salonne.C, Fournié.A, Biquard.F et coll. Alcool et grossesse . s.l. : Elsevier Masson, GynécologieObstétrique , 2004. p85-95.

- [146]. Sterling.K, Cook.J. Dépistage par le méconium du trouble du spectre de l'alcoolisation foetale au cours de la grossesse. s.l. : Canada Fasd Research Network, Mars 2013. p1-4.
- [147]. Bearer et al. Validation of a new biomarker of fetal exposure to alcohol. s.l. : J Pediatr, Octobre 2003. p1-15.
- [148]. Gutierrez HL, Hund L, Shrestha S, et al. Ethylglucuronide in maternal hair as biomarker of prenatal alcohol exposure. Alcohol 2015 ; 49 : 617-23.
- [149]. Bakhireva LN, Savage DD. Focus on: biomarkers of fetal alcohol exposure and fetal alcohol effects. Alcohol Res Health 2011 ; 34 : 56-63.
- [150]. Seror.E, Chapelon.E, Bué.M et col. Alcool et grossesse. s.l. : Archives de pédiatrie , 2009. p.1364-1373.
- [151]. Societe Francaise d'Alcoologie. (S.F.A.) Mesusage de l'alcool : depistage, diagnostic et traitement. Recommandation de bonne pratique. 1 mars 2015;37(1):5-84.
- [152]. Tchobroutsky C. Ourly JF. Pendre en charge et traiter une femme enceinte. Preconception, grossesse, post-partum. Medsi, 1983.
- [153]. Pons JC., Perrouse-Menthonnex K. Soigner la femme enceinte. Abrégés Masson, 2005.
- [154]. SOCIETE FRANCAISE D'ALCOOLOGIE. Les conduites d'alcoolisation au cours de la grossesse, Paris, 10 Octobre 2002. En ligne(consulté le 20/07/2020).consultable à l'URL <http://www.sfalcoologie.asso.fr>
- [155]. Languedoc-Roussillon, Groupe de pilotage régional-Périnatalité et addictions du. Fiche technique : consommation d'alcool pendant la grossesse . Janvier 2012. p1-3.
- [156]. Uzan M., Lachassinne E. Les conduites d'alcoolisation pendant la grossesse. Intervention dans le cadre des JTA, La Havane, Janvier 2003.

- [157]. Réseau des Intervenants en Addictologie de la Mayenne (RIAM). Outil d'aide à la réalisation d'un sevrage alcoolique ambulatoire. Juillet 2013. p1-8.
- [158]. Perney.P, Rigole.H, Blanc.F. Alcoolodépendance : diagnostic et traitement. s.l. : Elsevier Masson, 2007. p297-304.
- [159]. Fédération Française De Sophrologie (FFDS). La sophrologie. 2015.
- [160]. Hordé.P. Acupuncture: définition et indications thérapeutiques. s.l. : Santé médecine, Septembre 2015.
- [161]. Flak AL, Su S, Bertrand J, Denny CH, Kesmodel US, Cogswell ME. The Association of Mild, Moderate, and Binge Prenatal Alcohol Exposure and Child Neuropsychological Outcomes: A Meta-Analysis. Alcohol Clin Exp Res. janv 2014;38(1):214-26.
- [162]. Conover EA, Jones KL. Safety concerns regarding binge drinking in pregnancy: A review. Birt Defects Res A Clin Mol Teratol. 1 aout 2012;94(8):570-5.
- [163]. UZAN.M, LACHASSINNE E., Hôpital Jean Verdier AP-HP BONDY. Les conduites d'alcoolisation pendant la grossesse. JTA 2003. En ligne (consulté le 25/07/2020).consultable à l'URL <http://www.gynepro.fr>
- [164]. TITRAN Maurice, DUMONT Brigitte, BRICE Pierre. La prévention du syndrome d'alcoolisation foetale est-elle possible ? Vocation Sage-Femme. Juin 2008. N°63
- [165]. MAILLARD Thierry, La coopération régionale comme outil de prévention des conséquences de l'alcool pendant la grossesse. .
- [166]. Haute Autorité de Santé. Prévention En ligne. (consulté le 25/07/2020).consultable à l'URL (https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_410178/fr/prevention).
- [167]. Leutwyler J, Daepfen J-B, Gerber S, Hohlfeld P. Grossesse et consommation d'alcool. Bulletin des médecins suisses. 2005;86(25):1512-6.

- [168]. Alcool Assistance. Niveaux de prévention-Nos actions de prévention.
- [169]. Daron A. Alcool et grossesse : repercussions chez l'enfant. Service de neurologie pediatrique CHR de Liege.
- [170]. Anonyme. Prevention des risques foetaux : alcool et grossesse. Module De la conception a la naissance. Faculte de Medecine de Strasbourg, 2004-2005.
- [171]. Kremp O. Alcoolisation foetale : informer et depister. Médecine et Enfance, 2004 ; 473-475.
- [172]. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. L'Europe et l'alcool. Alcool Actualités. oct 2007;(35):8.
- [173]. Cespharm. Zéro alcool pendant la grossesse. En ligne(consulté le 28/07/2020),consultable à l'URL (<http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Actualites/2017/Zero-alcool-pendant-lagrossesse-une-campagne-a-relayer-debut-septembre>).
- [174]. Santé publique France. Baromètre Santé 2017 [Internet]. 2018 [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: <https://santepubliquefrance.fr/Accueil-Presse/Tous-lescommuniqués/Journee-mondiale-du-SAF-premieres-estimations-nationales-destroubles-causes-par-la-consommation-d-alcool-et-une-campagne-nationale>.
- [175]. Charpak Y. Politiques de prévention, économie du SAF et des TCAF. 2009 juin p. 32.
- [176]. Vabre M. « Zero alcool pendant la grossesse »: evaluation des connaissances des accouchees concernant ces recommandations. [Grenoble, France]; 2009.
- [177]. Rols L, Lacroix I. Evolution des connaissances des femmes enceintes sur l'alcool et la grossesse: etude comparative entre 2006 et 2011 aupres de 200 femmes enceintes a l'hopital Paule de Viguier a Toulouse. [Toulouse, France]; 2012.

- [178]. Support de Cours, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Prévention des risques foetaux-Alcool et grossesse. 2010-2011. p1-7.
- [179]. Ministère de la santé. Carnet de santé maternité. 2009. p1-46.
- [180]. Prévention femme enceinte.En ligne (consulté le 30/07/2020).consultable à l'URL (<http://www.bdsp.tm.fr/Glossaire/Default.asp>).
- [181]. SOCIETE FRANCAISE D'ALCOOLOGIE. Les conduites d'alcoolisation au cours de la grossesse, Paris, 10 Octobre 2002. En ligne(consulté le 30/07/2020).consultable à l'URL (<http://www.sfalcoologie.asso.fr>)
- [182]. Bourelly.A. 20 trucs et astuces pour la vie quotidienne-Vivre avec le SAF. Quebec : s.n., Septembre 2013. p1-43.
- [183]. Cespharm. Rôle du pharmacien [Internet]. 2018. En ligne (consulté le 05/08/2020).consultable à l'URL (<http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-dupharmacien>).
- [184]. Décret n° 2018-841 du 3 octobre 2018 relatif aux conseils et prestations pouvant être proposés par les pharmaciens d'officine dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.En ligne(consulté le 09/08/2020).consultable à l'URL (<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2018/10/3/SSAH1820780D/jo/texte>).
- [185]. Pharmaciens, Ordre National des. Rôle du pharmacien. s.l. : Cespharm, Février 2015.
- [186]. Image et attachement des Français à la profession de pharmacien. Ordre National des Pharmaciens; 2009 nov.
- [187]. GRIMALDI A. « L'éducation thérapeutique : une partie qui se joue à quatre ». Cahiers de Nutrition et de Diététique. Avril 2009. Vol. 44, n°2, p. 62-66.

[188]. Ordre des Pharmaciens du Québec et éducalcool. Les niveaux de consommation d'alcool faible risque. 2012. p1-16.

[189]. Voir article (Solution hydro-alcoolique au cours de grossesse).



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبحل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 56

سنة: 2020

رهانات استهلاك الكحول أثناء الحمل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

السيد إلياس بوقديدة

المزاد في 19 شتنبر 1994 فاس

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: كحول - حمل - متلازمة الكحول الجنينية - الوقاية - دور الصيدلاني

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

مشرف

عضو

عضو

السيدة مينة ايت القاضي

أستاذة في علم السموم

السيد ياسير بوسليمان

أستاذ في علم السموم

السيد جواد الحارتي

أستاذ في علم الكيمياء العلاجية

السيد رشيد الجاودي

أستاذ في علم السموم