

Mise au point

Alcool et développement : Actualisation des connaissances sur les faibles niveaux de consommation et la consommation pré-conceptionnelle des deux parents

Naassila Mickael^{1,*}

^{1.} Université de Picardie Jules Verne, Unité INSERM UMRS1247, Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances

* Correspondance : Pr Mickael Naassila, Université de Picardie Jules Verne, Centre Universitaire de recherche en Santé, Chemin du Thil, 80025, Amiens cedex 1, France. mickael.naassila@inserm.fr ; tél 03 22 82 76 72

Résumé : Même si ne pas consommer d'alcool pendant la grossesse est maintenant bien ancré dans les campagnes de prévention et dans le grand public, il est important de s'intéresser aux effets des faibles niveaux de consommation. Quelques données sont maintenant disponibles à ce sujet et cette question est souvent posée par les mamans inquiètes d'une consommation notamment à une période où elles n'avaient pas encore connaissance de leur grossesse. Il existe aussi un contexte où des études suggèrent la possibilité d'une transmission intergénérationnelle, voire transgénérationnelle des modifications épigénétiques induites par la consommation d'alcool, et ceci même pour une consommation avant la conception (fécondation) et même pour une consommation d'alcool du père, qui semble elle aussi impliquée. Cette minisynthèse ne vise pas à faire un état des lieux exhaustif mais juste à introduire ces nouvelles questions et problématiques afin de s'interroger sur la communication future à ce sujet.

Mots-clés : Alcool, Epigénétique, Grossesse, Intergénérationnel, Transgénérationnel, Père

Summary: Even though avoiding alcohol consumption during pregnancy is now well established in prevention campaigns and among the general public, it is important to consider the effects of low levels of consumption. Some data is now available on this topic, and it is a question often raised by mothers concerned about consumption, especially during a period when they were not yet aware of their pregnancy. There is also a context where studies suggest the possibility of intergenerational and even transgenerational transmission of epigenetic changes induced by alcohol consumption, including consumption before conception (fertilization) and even paternal alcohol consumption, which also appears to be implicated. This mini-review does not aim to provide a comprehensive overview but merely to introduce these new questions and issues in order to consider future communication on this subject.

Keywords: Alcohol, Epigenetics, Pregnancy, Intergenerational, Transgenerational, Father

1. Introduction

Cette mini synthèse a été rédigée dans le cadre du projet AlcoolConsoScience financé par le Fonds de lutte contre les addictions et le partenariat entre la SFA et Santé publique France. Cette fiche a été diffusée pendant la communication du 9 septembre 2023, journée mondiale du « Syndrome d'alcoolisation fœtale ». Il s'agissait de rédiger une fiche très synthétique d'actualisation des connaissances concernant l'impact de l'exposition à l'alcool in utero mais aussi de celui de la consommation d'alcool par les parents, aussi bien la mère que le père, avant même la conception. Cette mini synthèse vise à informer sur les dernières données montrant que des faibles niveaux de consommation d'alcool pendant la grossesse peuvent avoir des conséquences cognitives mesurables dans la descendance. Elle vise aussi à interpeller sur les hypothèses d'une transmission intergénérationnelle voire transgénérationnelle de modifications épigénétiques dues à la consommation d'alcool, et ce, même avant la conception. Ce concept assez disruptif vient bousculer les

campagnes de prévention habituelles qui se focalisent sur la prévention de la consommation d'alcool par la maman et propose de communiquer aussi sur les risques liés à la consommation d'alcool du papa.

2. Les chiffres

L'alcool est considéré comme la molécule la plus toxique pour le neurodéveloppement et le développement en général. C'est un toxique tératogène car il peut induire des malformations congénitales. L'alcool passe librement la barrière placentaire, arrivant facilement au fœtus qui n'est pas encore « équipé » pour dégrader l'alcool et baignant dans le liquide amniotique servant de réservoir. L'alcool passe aussi dans le lait maternel.

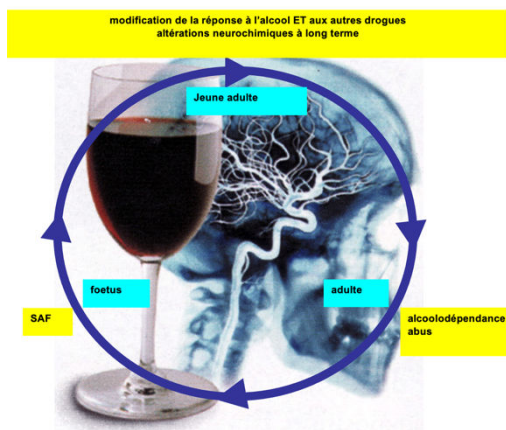
Dans le baromètre santé 2017, la consommation ne serait-ce qu'occasionnelle d'alcool pendant la grossesse concernerait environ une femme enceinte sur dix et serait plus fréquente chez les femmes les plus âgées et les plus diplômées (<https://www.ars.sante.fr/system/files/2018-09/Barometre%20Grossesse-Alcool-Tabac.PDF>).

L'exposition du fœtus à l'alcool est très fréquente avec des estimations hautes pouvant aller à 1% des naissances et un méta-analyse réalisée au niveau mondiale publié en 2016 indique une prévalence de 22.7 pour 1000 concernant les troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale (TSAF) (1). Plusieurs études aux États-Unis estiment que 1.1 à 4.8 % des enfants scolarisés pourraient être atteints de TSAF et une étude récente basée sur l'estimation de l'exposition à l'alcool avec un biomarqueur d'exposition (phosphatidyléthanol) suggère une forte sous-estimation de la prévalence en général ainsi que celle à des niveaux élevés de consommation d'alcool (2).

Les chiffres sont donc très variables en fonction de la géographie, mais sont estimés à environ 0.5 à 3 pour 1000 naissances (et ces chiffres peuvent même doubler dans certains départements en France), soit 400 à 2400 enfants atteints de la forme la plus grave : le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF).

3. Les répercussions

Les répercussions peuvent être très graves du point de vue physique et mental. L'exposition à l'alcool étant la première cause de déficience mentale évitable. Les atteintes bien qu'évolutives peuvent être irréversibles et donc visibles jusqu'à l'âge adulte. La consommation d'alcool est peu ou pas repérée. La forme la plus



sévère, avec un syndrome complet (Syndrome d'Alcoolisation Fœtale) est peu ou pas diagnostiquée et les formes incomplètes encore moins, appelées l'ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (ETCAF ou maintenant TSAF). C'est une réalité coûteuse, non seulement en termes financiers mais aussi et surtout en termes de souffrance des individus et familles touchés par ces atteintes. Il est aussi très dommageable que cette maladie soit peu connue et non prise en compte dans la vie des individus touchés, dont certains, et ils sont sûrement nombreux, n'ont même jamais été diagnostiqués. Il est très important de noter que l'exposition fœtale à l'alcool est un facteur prédictif puissant du risque à développer une addiction et des troubles psychologiques et psychiatriques très précocement,

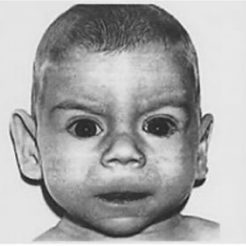
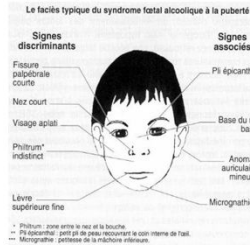
dès l'adolescence (3, 5–8). Ce qui avait posé le problème de l'existence d'un possible cercle vicieux avec ce qui avait été dénommé « le générateur d'alcoolisme » (4).

4. La découverte



C'est le Dr Paul Lemoine, (un français !), pédiatre nantais, qui est le pionnier dans la découverte et la description des atteintes liées à l'exposition fœtale à l'alcool (9).

« Vers 1960, parmi ces enfants, j'ai été frappé par l'existence d'un syndrome, dans lequel les enfants se ressemblaient comme des frères! Il y avait forcément un syndrome précis, dont j'ignorais la nature.



Un jour, je comparais 2 de ces enfants, essayant de comprendre et, discutant avec le personnel soignant, comme j'en avais l'habitude, lorsque l'auxiliaire de puériculture responsable de ces 2 enfants me signala que leurs 2 mères étaient de grandes alcooliques. L'étincelle avait jailli ! L'innocuité de l'alcoolisme sur la

descendance était-elle donc fautive ? J'ai repris tous mes dossiers, fait des enquêtes sérieuses : tous les enfants atteints de ce syndrome avaient des mères alcooliques ! J'ai rapidement été convaincu. Il a été plus difficile de convaincre mes confrères. »

5. Pourquoi la recommandation « zéro alcool » ? quel impact des faibles niveaux de consommation ?



Adolescent Brain Cognitive Development®
Teen Brains. Today's Science. Brighter Future.

L'absence de repères ou de seuils clairs sur les risques fait que c'est la précaution qui prévaut et le « zéro alcool » pendant la grossesse reste la recommandation la plus sûre. Cependant, nous disposons aussi d'études récentes suggérant un impact dès les faibles niveaux de consommation. Par exemple, une étude publiée en 2020 sur la cohorte ABCD « Adolescent Brain Cognitive development », a montré l'association entre différents niveaux

d'exposition prénatale à l'alcool avec des atteintes psychologiques, comportementales et neurodéveloppementales (10).

Cette étude portait sur 9700 enfants de 9 à 10 ans, dont 2090 exposés. Les niveaux et profils d'exposition comprenaient : abstinence, consommation « légère et en diminution » (3,2 verres/sem pendant les 7 premières semaines de grossesse, soit au total 22,1 verres en moyenne), consommation légère et stable (1,5 verres/sem pendant toute la grossesse, soit au total 61,6 verres en moyenne) et forte consommation (7,4 verres par semaine pendant les 7 premières semaines de grossesse). L'étude montre que les enfants qui ont été exposés à de faibles niveaux de consommation et à n'importe quel moment de la grossesse présentent davantage de problèmes psychologiques ou émotionnels (anxiété, dépression, repli sur soi) et de problèmes comportementaux (difficultés d'attention et impulsivité) que les enfants non-exposés. Ces effets sont observés « même » chez ceux dont la maman n'avait bu « que » 16 verres durant les 7 premières semaines de grossesse.

Des données chez l'animal publiées en 2019, ont montré aussi par exemple qu'un seul épisode de consommation d'alcool pendant la grossesse (avec une alcoolémie d'environ 0,5-0,6g/l) peut entraîner une résistance à l'insuline 6 mois plus tard chez les adultes mâles (11). Une autre expérience chez l'animal, a montré qu'une exposition répétée de type binge drinking à l'adolescence chez les mâles et les femelles

même longtemps avant la conception, induit de très nombreuses modifications de l'expression de gènes dans le cerveau des bébés, qui touchent par exemple le neurodéveloppement et les fonctions métaboliques (12).

6. Pourquoi dès le désir de grossesse et même longtemps avant ?

Les données scientifiques récentes convergent pour suggérer que la consommation d'alcool avant la conception de l'enfant, c'est-à-dire la fécondation de l'ovule par un spermatozoïde, est associée à des modifications chimiques de l'ADN et des molécules de protéines autour desquelles il s'enroule. Ces modifications, dites épigénétiques, peuvent être transmises non seulement au bébé à naître mais aussi aux deux générations suivantes (transmission dite intergénérationnelle, attendue puisque les gamètes ont été exposés à l'alcool et donc avec des répercussions sur l'enfant et sa propre descendance), mais aussi, et de manière plus surprenante, sur les générations ultérieures (transmission dite transgénérationnelle car sans exposition de la génération précédente à l'alcool, avec une sorte de « saut de génération »). En plus de l'ADN, il est aussi question d'autres petites molécules, appelées microARN (ARN non codants), dont l'expression pourrait être modifiée par l'alcool et qui pourraient être transmises au fil des générations.

Il ne s'agit donc plus ici de considérer simplement l'exposition du fœtus due à la consommation de la maman mais bel et bien de la consommation d'alcool de chaque parent avant même la conception (fécondation) qui modifie chimiquement les gènes (sans même changer la séquence d'ADN) et se transmet ainsi dans la descendance. Ces modifications chimiques sont responsables de changement dans l'expression de certains gènes et notamment de ceux qui peuvent jouer un rôle dans l'apparition de certaines maladies à l'âge adulte.

Une des premières études réalisées chez la souris et publiée en 2010 avait déjà montré que la consommation d'alcool des souris pendant la grossesse, mais aussi (et seulement) avant la conception (fécondation) entraînait un changement de la couleur du pelage des petits à la naissance, car l'alcool a modifié la méthylation des gènes causant la couleur du pelage ; et donc ceci même lorsque la consommation des mères a eu lieu avant la fécondation (accouplement)(13). Ce sont des résultats majeurs indiquant que la consommation d'alcool avant même la conception, et donc même celle du futur père, peut avoir des conséquences dans la descendance.

7. Quel impact de la consommation d'alcool du père ?

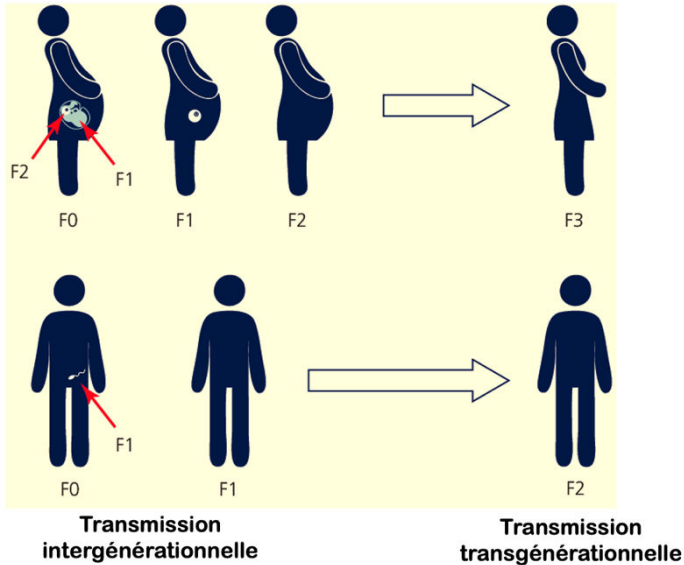
L'impact délétère de la consommation chronique d'alcool sur la fonction spermatique et la qualité des gamètes a été très étudié (14). La recherche de l'impact des comportements et des facteurs de risque modifiables paternels au cours de la période pré-conceptionnelle sur la descendance quant-à-elle n'est pas très fournie. Des risques plus élevés de microcéphalie à la naissance sont associés à une consommation d'alcool paternelle (15).

Une méta-analyse récente rapporte seulement 6 études qui se sont intéressées à la consommation d'alcool avec des mesures et des résultats assez variables (16). Parmi ces études, l'une d'entre elles montre que les risques relatifs d'anxiété ou de dépression à l'âge de 4 et 6 ans, respectivement, ont augmenté de 33 % (RR=1,33 [IC à 95%:1,09-1,61]) et de 37% (RR=1,37 [IC à 95%:1,02-1,84]) chez les filles du groupe exposé à l'alcool(17). Les risques de troubles somatiques à l'âge de 4 et 6 ans ont augmenté de 18 % (RR=1,18 [IC à 95%:1,00-1,40]) et de 65% (RR 1,65 [IC à 95%:1,14-2,38]) chez les garçons du groupe exposé à l'alcool. Une augmentation des risques de troubles du sommeil (RR=1,25 [IC à 95%:1,00-1,55]) chez les filles à l'âge de 4 ans, de troubles de la pensée (RR=1,32 [IC à 95%:1,01-1,73]) chez les filles à l'âge de 6 ans, et de

comportements contraires aux règles (RR=1,35 [IC à 95%:1,09-1,67]) chez les garçons à l'âge de 6 ans, est aussi rapportée.

Ernest L. Abel, avait déjà indiqué dans un article publié en 2004 que la consommation d'alcool du père pouvait aussi avoir un impact sur le SAF avec notamment un effet sur le poids de naissance, les maladies

cardiaques congénitales ainsi que des déficits cognitifs (18).



Chez l'humain, une méta-analyse publiée en 2019 a montré que la consommation d'alcool péri-conceptionnelle (3 mois avant ou après le début de la grossesse), de la mère et du père entraîne un risque accru de maladie cardiaque congénitale (19). Même si cette étude a de nombreuses limites, elle a l'intérêt d'attirer l'attention sur les conséquences néfastes potentielles de la consommation d'alcool paternelle.

De très nombreuses études chez l'animal ont maintenant bien mis en évidence que les cellules germinales et les gamètes du père transmettent les modifications épigénétiques

induites par l'alcool chez le fœtus (par la consommation de la maman) et ceci sur de multiples générations (20). Une étude récente a démontré que la consommation d'alcool préconceptionnelle de souris mâles entraîne des atteintes craniofaciales typiques du SAF dans la descendance (21).

8. Quels enseignements tirer de ces études scientifiques ?

Plus que jamais, l'état de l'avancée de la science confirme que la recommandation ZERO alcool pendant la grossesse est la plus justifiée et qu'il est même justifié de ne pas consommer d'alcool dès le désir de grossesse afin d'éviter d'exposer les gamètes (ovule et spermatozoïdes). Les dernières avancées de la science mettent aussi en avant l'idée de ne pas consommer d'alcool au moins plusieurs mois avant la conception, non seulement pour la future maman mais aussi pour le futur papa. Les messages de prévention doivent donc être adaptés pour recommander le plus précocement possible d'éviter la consommation d'alcool par les deux futurs parents.

La transmission intergénérationnelle correspond à celle des générations F1 et F2 lorsque la maman a consommé de l'alcool et à celle de la F1 lorsque c'est le papa qui a consommé de l'alcool. Lorsque la transmission des modifications épigénétiques apparaît à la génération F3 lorsque la maman a consommé de l'alcool et F2 chez le papa qui a consommé de l'alcool, on parle alors de transmission transgénérationnelle car les conséquences visibles à cette dernière génération ne sont pas dues à l'exposition directe de la génération précédente à l'alcool (saut de génération) (22).

9. REFERENCES

1. Roozen S, Peters G-JY, Kok G, Townend D, Nijhuis J, Curfs L (2016): Worldwide Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Systematic Literature Review Including Meta-Analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 40: 18–32.



2. Bakhireva LN, Sharkis J, Shrestha S, Miranda-Sohrabji TJ, Williams S, Miranda RC (2017): Prevalence of Prenatal Alcohol Exposure in the State of Texas as Assessed by Phosphatidylethanol in Newborn Dried Blood Spot Specimens. *Alcohol Clin Exp Res* 41: 1004–1011.
3. Famy C, Streissguth AP, Unis AS (1998): Mental Illness in Adults With Fetal Alcohol Syndrome or Fetal Alcohol Effects. *Am J Psychiatry* 155: 552–554.
4. Miller MW, Spear LP (2006): The Alcoholism Generator. *Alcohol Clin Exp Res* 30: 1466–1469.
5. Yates WR, Cadoret RJ, Troughton EP, Stewart M, Giunta TS (1998): Effect of Fetal Alcohol Exposure on Adult Symptoms of Nicotine, Alcohol, and Drug Dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 22: 914–920.
6. Baer JS, Barr HM, Bookstein FL, Sampson PD, Streissguth AP (1998): Prenatal alcohol exposure and family history of alcoholism in the etiology of adolescent alcohol problems. *J Stud Alcohol* 59: 533–543.
7. Baer JS, Sampson PD, Barr HM, Connor PD, Streissguth AP (2003): A 21-Year Longitudinal Analysis of the Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Young Adult Drinking. *Arch Gen Psychiatry* 60: 377.
8. Alati R, Al Mamun A, Williams GM, O’Callaghan M, Najman JM, Bor W (2006): In Utero Alcohol Exposure and Prediction of Alcohol Disorders in Early Adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 63: 1009.
9. Fillaut T, Hontebeyrie J, Douguet F (2017): Un pédiatre nantais « découvreur » du syndrome d’alcoolisation foetale : le Dr Paul Lemoine (1917-2006). *Psychotropes Vol. 23*: 9–29.
10. Lees B, Mewton L, Jacobus J, Valadez EA, Stapinski LA, Teesson M, et al. (2020): Association of Prenatal Alcohol Exposure With Psychological, Behavioral, and Neurodevelopmental Outcomes in Children From the Adolescent Brain Cognitive Development Study. *Am J Psychiatry* 177: 1060–1072.
11. Nguyen TMT, Steane SE, Moritz KM, Akison LK (2019): Prenatal alcohol exposure programmes offspring disease: insulin resistance in adult males in a rat model of acute exposure. *J Physiol* 597: 5619–5637.
12. Przybycien-Szymanska MM, Rao YS, Prins SA, Pak TR (2014): Parental Binge Alcohol Abuse Alters F1 Generation Hypothalamic Gene Expression in the Absence of Direct Fetal Alcohol Exposure ((S. Gaetani, editor)). *PLoS One* 9: e89320.
13. Kaminen-Ahola N, Ahola A, Maga M, Mallitt K-A, Fahey P, Cox TC, et al. (2010): Maternal Ethanol Consumption Alters the Epigenotype and the Phenotype of Offspring in a Mouse Model ((J. T. Lee, editor)). *PLoS Genet* 6: e1000811.
14. Emanuele N V, LaPaglia N, Steiner J, Colantoni A, Van Thiel DH, Emanuele MA (2001): Peripubertal Paternal EtOH Exposure: Testicular Oxidative Injury, Fecundity, and Offspring. *Endocrine* 14: 213–220.
15. Zuccolo L, DeRoo LA, Wills AK, Davey Smith G, Suren P, Roth C, et al. (2016): Pre-conception and prenatal alcohol exposure from mothers and fathers drinking and head circumference: results from the Norwegian Mother-Child Study (MoBa). *Sci Rep* 6: 39535.
16. Carter T, Schoenaker D, Adams J, Steel A (2023): Paternal preconception modifiable risk factors for adverse pregnancy and offspring outcomes: a review of contemporary evidence from observational studies. *BMC Public Health* 23: 509.
17. Luan M, Zhang X, Fang G, Liang H, Yang F, Song X, et al. (2022): Preconceptional paternal alcohol consumption and the risk of child behavioral problems: a prospective cohort study. *Sci Rep* 12: 1508.
18. Abel E (2004): Paternal contribution to fetal alcohol syndrome. *Addict Biol* 9: 127–133.
19. Zhang S, Wang L, Yang T, Chen L, Zhao L, Wang T, et al. (2020): Parental alcohol consumption and the risk of congenital heart diseases in offspring: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 27: 410–421.
20. Sarkar DK (2016): Male germline transmits fetal alcohol epigenetic marks for multiple generations: a review. *Addict Biol* 21: 23–34.
21. Thomas KN, Srikanth N, Bhadsavle SS, Thomas KR, Zimmel KN, Basel A, et al. (2023): Preconception paternal ethanol exposures induce alcohol-related craniofacial growth deficiencies in fetal offspring. *J Clin Invest* 133. <https://doi.org/10.1172/JCI167624>
22. Morrison JL, Botting KJ, Darby JRT, David AL, Dyson RM, Gatford KL, et al. (2018): Guinea pig models for translation of the developmental origins of health and disease hypothesis into the clinic. *J Physiol* 596: 5535–5569.

Liens d'intérêts

L'auteur ne déclare aucuns liens ou conflits d'intérêts en rapport avec le présent article.

