

Sommaire

Introduction.....	p 7
Matériels et méthode.....	p 10
Résultats.....	p 12
Analyse et discussion.....	p 15
Conclusion.....	p 28
Bibliographie.....	p 31
Annexes.....	p 35

Introduction

La caféine est la substance psychoactive la plus consommée à travers le monde, y compris pendant la grossesse [1]. Plus de 80 % de la population mondiale en consomme quotidiennement.

Il s'agit d'un alcaloïde d'origine végétale appartenant à la famille des méthylxanthines et possédant des propriétés psychostimulantes, diurétiques, relaxantes sur les muscles lisses (en particulier sur le muscle bronchique), inotropes et chronotropes positives¹ [2].

Elle se retrouve en proportion variable dans le café, le thé, les boissons énergisantes, les sodas au cola, le cacao, certains médicaments [1], ainsi que dans le guarana et le yerba maté, infusions traditionnelles des pays d'Amérique du Sud, très peu consommées hors de ce continent [2]. La caféine et la théine sont une seule et même molécule [3]. Une tasse moyenne de café (150 mL) contient approximativement 100 milligrammes (mg) de caféine, alors qu'une tasse de thé (250 mL) en contient en moyenne 40 mg. En 1995, la consommation française moyenne de caféine issue du café et du thé est de l'ordre de 250 mg par jour et par habitant [4] ; néanmoins, il faut ajouter à cela le cacao ainsi que deux sources importantes et en constante augmentation : les sodas au cola et les boissons énergisantes. En effet, environ 40 mg de caféine sont retrouvés dans une cannette de soda au cola (330 mL), 150 mg dans 100 grammes de chocolat noir pour la cuisson et 80 mg dans 250 mL de boissons énergisantes [1,5,6]. La teneur en caféine contenue dans les différents produits est exposée de façon plus précise en annexe I. La molécule entre également dans la composition de certains médicaments antimigraineux, antalgiques et analgésiques (entre 20 et 80 mg), stimulants (environ 200 mg) et spécialités destinées à soulager les symptômes du rhume et de la grippe [7].

¹ Inotrope et chronotrope positif : augmentation de la contractilité myocardique et de la fréquence cardiaque.

La molécule traverse librement la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Dès le deuxième trimestre de grossesse, son élimination est retardée (demi-vie² multipliée par 3), augmentant ainsi l'intensité et la durée de ses effets. Le fœtus, le nouveau-né et le nourrisson de moins de 9 mois n'expriment pas l'enzyme permettant de l'inactiver ; de ce fait, elle est éliminée sous forme quasiment inchangée dans les urines avec une demi-vie plus de 20 fois supérieure à celle de l'adulte [2].

En 2005, un comité d'experts scandinaves a conclu qu'un apport important de caféine durant la grossesse pouvait nuire au fœtus [8]. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande depuis 2002 une consommation de caféine inférieure à 300 mg/jour durant la grossesse [9], ainsi que l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) qui étend ces recommandations à l'allaitement maternel depuis 2007 [10]. Le Collège Américain des Gynécologues Obstétriciens et l'Autorité Norvégienne de Sécurité Alimentaire sont, quant à eux, en accord avec les recommandations nutritionnelles des pays nordiques qui préconisent une consommation maximale de 200 mg/jour durant la grossesse [11]. L'Agence Britannique des Standards en Nutrition ainsi que l'Agence Canadienne de Nutrition ont également donné leurs recommandations, en 2008 et en 2010 respectivement, au seuil maximal de 200 mg/jour [12].

Les études expérimentales menées sur des modèles animaux ont mis en évidence la tératogénicité de la caféine. En effet, un risque accru de malformations congénitales (anomalies des extrémités, aplasies digitales, malformations craniofaciales, anomalies d'ossification des membres, de la mâchoire et du sternum) a été observé chez les rongeurs après administration de doses importantes de caféine situées entre 50 et 300 mg/kg/jour selon l'espèce animale étudiée [12]. D'autres études expérimentales réalisées chez les singes ont rapporté une hausse du risque d'avortement spontané, de mortinaissance³, de retard de développement et de petit poids de naissance [13]. A plus long terme, l'exposition maternelle à la caféine a induit des conséquences néfastes sur le sommeil, la locomotion, les capacités d'apprentissage, l'émotivité et l'anxiété chez les progénitures des rats [12].

² Demi-vie : temps nécessaire pour que la quantité d'une substance soit diminuée de moitié par rapport à sa valeur initiale.

³ Mortinaissance : expulsion d'un fœtus mort après 22 SA.

Une autre étude réalisée en 2013 a montré une plus grande sensibilité aux crises d'épilepsie et aux problèmes de mémorisation chez la progéniture de souris chez qui a été administré, durant leur gestation, l'équivalent de deux à trois tasses de café par jour chez l'homme [14].

Ces conclusions, bien que difficilement extrapolables aux populations humaines du fait des différences de développement, de maturation et de sensibilité aux agents pathogènes entre les espèces [14], soulèvent des questionnements concernant la consommation de caféine chez les femmes enceintes.

Il paraît donc légitime de se demander : qu'en est-il du déroulement de la grossesse des femmes enceintes consommatrices de caféine et de l'état de santé des fœtus, nouveau-nés et enfants exposés à cette molécule *in utero* ?

Afin de répondre à cette question soulevée, une revue de la littérature ayant pour objectif de recherche d'apprécier les retentissements maternels, fœtaux, néonatals et infantiles liés à une consommation de caféine pendant la période périconceptionnelle⁴ et la grossesse a été réalisée.

⁴ Période périconceptionnelle : période débutant 4 semaines avant et se terminant 8 semaines après conception.

Matériels et méthode

Une revue de la littérature du 1^{er} janvier 2010 au 1^{er} janvier 2015 a été réalisée en utilisant la base de données PubMed.

Les **critères d'inclusion** retenus sont toutes les études prospectives, rétrospectives, revues de la littérature et méta-analyses, disponibles sur PubMed, publiées en anglais ou en français entre janvier 2010 et janvier 2015 et répondant à l'association des mots-clés « pregnancy » et « caffeine ».

Les **critères de non-inclusion** retenus sont toutes les études réalisées in vitro ou sur modèles animaux, les études de cas et les études traitant de la caféine uniquement en association avec d'autres facteurs d'exposition.

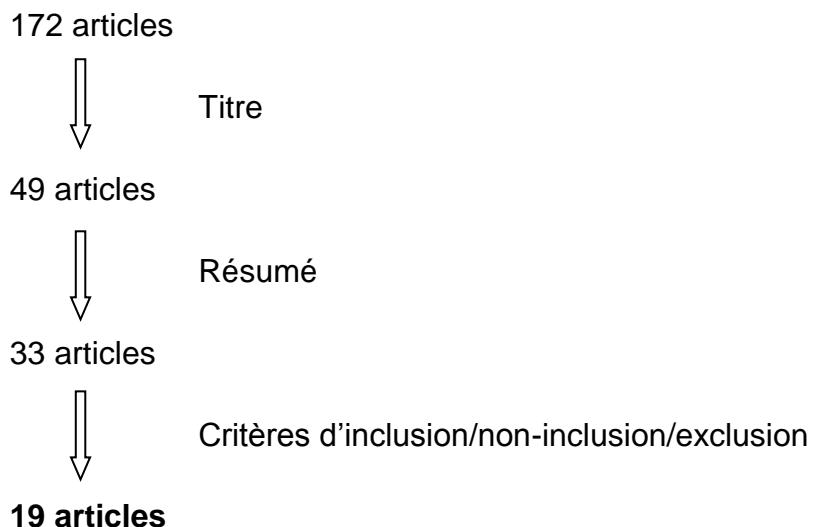
Les **critères d'exclusion** sont définis par les articles indisponibles ou payants.

À l'issue de l'étape de **collecte** des articles publiés sur PubMed entre janvier 2010 et janvier 2015 à partir des mots-clés précédemment cités, 172 articles ont été retrouvés.

Une **première procédure de sélection** des articles a été réalisée à l'aide de la grille : « Les premières étapes de sélection d'un article médical » présentée en annexe II et extraite du *Guide d'analyse et de gradation des recommandations* de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) [15].

Après lecture du titre, 49 articles ont été retenus et 123 ont été rejettés. La lecture du résumé des 49 articles retenus a permis d'en conserver 33 et d'en éliminer 16. En prenant compte des critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion, 14 articles ont été rejettés. Au final, 19 articles ont été retenus et analysés.

Les 3 articles qui avaient été sélectionnés à l'aide de la recherche de proche en proche ont été *a posteriori* retrouvés dans la base de données PubMed parmi les articles retenus au terme de la sélection.



La **deuxième procédure de sélection** a ensuite été effectuée à partir des 19 articles retenus.

Pour cela, ces derniers ont été soumis à différentes grilles de lecture présentées en annexe III et extraites du *Guide d'analyse et de gradation des recommandations* de l'ANAES [15] selon la nature des études réalisées (grille de lecture d'un article de causalité, grille de lecture d'un article de pronostic, grille de lecture des revues de synthèse).

Les **facteurs d'impact** attribués pour l'année 2014 aux revues d'où sont extraits les 19 articles sont exposés en annexe IV.

Résultats

Les 172 articles retrouvés sur la base de données PubMed, à l'issue de la collecte des articles publiés entre le 1^{er} janvier 2010 et le 1^{er} janvier 2015, correspondaient à des études de cohorte, des études cas-témoins, des études d'observation d'un cas, des études sur modèles animaux ou *in vitro*, des revues de la littérature simples et des revues de la littérature & méta-analyses.

La langue de publication de 169 articles était l'anglais ; un article était publié en français.

Concernant la **présentation des résultats**, les 19 articles retenus et analysés sont classés selon leur niveau de preuve scientifique.

L'analyse de chaque étude est présentée dans un tableau de synthèse figurant en annexe VI ; les abréviations qui y sont employées sont détaillées en annexe VII.

Chaque tableau présente :

- Les références de publication (auteurs, date de publication et nom de la revue)
- Le protocole utilisé
- Le ou les objectif(s) de l'étude
- Les caractéristiques de la population étudiée pour les études de cohorte et cas-témoins ou les caractéristiques des articles analysés pour les revues de la littérature et méta-analyses
- Les critères de jugements
- Les limites de l'étude et les principaux biais identifiés ou identifiables
- Les résultats
- Les conclusions de l'étude
- Le niveau de preuve scientifique

Parmi ces 19 articles sélectionnés après la première procédure de sélection et soumis à la deuxième procédure de sélection, 7 études de cohorte prospectives, 8 études cas-témoins rétrospectives, 3 revues systématiques de la littérature & méta-analyses et une seule revue de la littérature simple sont retrouvées ; toutes étant publiées en anglais. Aucune étude de cohorte ou cas-témoins sélectionnée n'a été incluse dans l'une des 4 revues de la littérature.

Concernant les dates de publication des articles, 3 articles ont été publiés en 2014, 5 ont été publiés en 2013, 2 ont été publiés en 2012, 6 ont été publiés en 2011 et 3 ont été publiés en 2010.

Parmi les études de cohorte, 2 études norvégiennes, 2 études américaines, une étude britannique, une étude hollandaise et une étude portugaise sont retrouvées ; parmi les études cas-témoins, 4 études américaines, 2 études italiennes, une étude française et une étude polonaise sont retrouvées.

Les 153 autres articles ont été rejetés après lecture du titre, du résumé ou de l'article lui-même car ne ils satisfaisaient pas aux critères d'inclusion retenus ou correspondaient aux critères de non-inclusion et d'exclusion.

Parmi les articles sélectionnés et analysés, 11 ont un **niveau de preuve** à 2 et 8 ont un niveau de preuve à 3. Ils ont été déterminés pour chaque article à l'aide du « grade des recommandations » extrait du *guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations* de l'ANAES [15] (annexe V).

Les **effectifs** de la population incluse dans chaque étude varient de 47 à 59 123 individus.

La **consommation quotidienne moyenne de caféine** est définie, pour 18 études, par une auto-évaluation maternelle de leur consommation personnelle de produits contenant de la caféine. Ces rapports de consommation sont relevés au cours d'un entretien avec un professionnel de santé qui se base sur un questionnaire standardisé. Seule l'étude de Laughon et al. [16] utilise des échantillons plasmatiques afin de doser la concentration plasmatique de caféine.

Le café est la **source de caféine** systématiquement incluse dans toutes les études. Seules deux études incluent uniquement le café [17,18] avec une restriction supplémentaire pour celle de Conde et al. [18] qui ne prend en compte que le café « expresso ». Toutes les autres études incluent également le thé et les sodas au cola. Parmi celles-ci, 13 prennent aussi en compte le chocolat et le cacao dans l'évaluation de la consommation de caféine. Seules deux études incluent également les boissons énergisantes [19,20]. Trois études s'intéressent aux prises de médicaments contenant de la caféine (en plus de celle issue des boissons et de l'alimentation) [21-23] mais ne les prendront finalement pas compte du fait du faible effectif rapportant ces prises. Les infusions de yerba maté et guarana ne sont prises en compte dans aucune étude.

Concernant les **revues de la littérature**, EMBASE et Medline ou Pubmed sont des bases de données systématiquement interrogées. Deux revues ont également interrogé la Cochrane Library [24,25] ; l'une d'entre elles a en plus interrogé ISI Web of Knowledge [25]. Seule une revue a restreint la période de couverture de la recherche à 15 ans [26].

Les principales **mesures étudiées** en lien avec une consommation de caféine sont la croissance fœtale et le poids de naissance des nouveau-nés [11,18,20,22,24,27], la durée de la grossesse et le risque d'accouchement prématuré [11,20,24,26,27], le risque de survenue d'avortements spontanés et de morts fœtales *in utero* [19,27,28], le risque de malformations congénitales notamment d'anomalies de fermeture du tube neural [17,21,23,25,29], le score d'Apgar⁵ à la naissance [20,24], l'insulinorésistance maternelle [16], le comportement de l'enfant [30,31], le risque de leucémie [32] ou d'obésité chez l'enfant [33].

⁵ Score d'Apgar : score permettant d'évaluer l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine, coté de 0 à 10.

Analyse et discussion

La revue de la littérature réalisée est soumise à plusieurs types de biais.

Des **biais de publication** liés aux études non publiées ou aux articles payants non inclus à l'étude ainsi que des **biais linguistiques** liés aux deux articles non inclus à l'étude du fait de leur langue de publication sont présents.

Le **biais « Medline »** est également rencontré car une seule base de données, PubMed, a été consultée. Une recherche de « proche en proche » a été réalisée afin de palier à ce biais ; cependant, les articles retrouvés via cette recherche ont été retrouvés sur la base de données PubMed.

De plus, aucune étude ne correspond à un niveau 1 de preuve scientifique. Il s'agit, pour chacune d'entre elles, de preuves scientifiques présumées (niveau 2) ou de faible niveau de preuve (niveau 3).

La revue est également soumise aux biais inhérents aux études incluses.

Tout d'abord, dans chaque étude, des **biais d'information** sont identifiables, de par les difficultés d'obtenir une mesure objective de la consommation de caféine ou de l'exposition fœtale à la caféine, entraînant ainsi des estimations erronées, notamment des sous-estimations.

En effet, aucune étude n'a pris en compte simultanément toutes les sources de caféine consommées hors Amérique du Sud (café, thé, sodas au cola, boissons énergisantes, cacao, certains médicaments). L'exposition à la caféine issue des spécialités médicamenteuses peut être considérée comme peu discriminante ; en effet, les trois études qui avaient, *a priori*, inclus les prises médicamenteuses ont finalement abandonné cette source de caféine ou ont produit des estimations imprécises (intervalles de confiance très étendus) faute de cas rapportés suffisants dans les deux situations [21-23].

De même, la consommation de caféine subit des fluctuations au cours de la grossesse, notamment au premier trimestre où elle tend à diminuer en lien avec les « petits maux de la grossesse » de type aversion alimentaire [8].

Les données maternelles déclaratives par auto-évaluation utilisées par 18 études pour estimer la consommation de caféine ne constituent pas une mesure objective. A cela s'ajoutent les biais de mémorisation notamment pour les études cas-témoins dont les rétrospections peuvent atteindre deux ans.

Il en est de même pour la concentration plasmatique en caféine, utilisée comme mesure de l'exposition dans l'étude de Laughon et al. [16]. La concentration est définie à un temps donné et ne représente donc pas objectivement la concentration de toute la grossesse.

Il est également important de noter que l'exposition fœtale à la caféine varie en fonction du type de métabolisme maternel (lent ou rapide) qui est lui-même dépendant de l'activité enzymatique du cytochrome P450 1A2⁶ [34], étudiée uniquement dans l'étude de Laughon et al. [16].

La teneur en caféine varie selon le mode de préparation (mouture des grains, temps d'infusion, température de l'eau...) et la marque des produits, la quantité et le type de grains (arabica, robusta) ou de feuilles (thé vert, noir...) et la concentration des chocolats en cacao [1] ce qui induit également un biais d'information.

Les effets de la caféine issue du thé peuvent être amoindris ; en effet, en raison de sa combinaison avec une autre substance, les tanins, son absorption est ralentie [3].

Quatorze études présentent un **biais de confusion** liés aux vomissements gravidiques qui concernent 70 à 80 % des femmes enceintes à des degrés différents et sont considérés comme les « petits maux » de la grossesse les plus fréquents après les lombo-pubalgies [35]. Ils entraînent une inadéquation entre quantité de caféine ingérée et quantité de caféine absorbée.

⁶ Cytochrome P450 1A2 : Enzyme hépatique intervenant dans le métabolisme de nombreux xénobiotiques (dont la caféine), permettant ainsi leur élimination.

Le tabagisme est considéré comme facteur de confusion par toutes les études. Cependant, seules deux d'entre elles [16,19] quantifient la fréquence de consommation ou mesurent la concentration salivaire en nicotine, ce qui induit un biais de confusion important dans les 17 études restantes.

Les trois méta-analyses incluses ont analysé des études de cohorte et cas-témoins et non pas des essais cliniques randomisés, ce qui réduit la fiabilité et la portée des résultats.

Croissance fœtale et poids de naissance :

Dans l'étude de cohorte (2013) de grande ampleur incluant 59 123 femmes enceintes norvégiennes [7], Sengpiel et al. ont retrouvé une diminution statistiquement significative du poids de naissance de 21 à 28 grammes (selon les courbes de croissance utilisées) tous les 100 mg de caféine consommée quotidiennement pendant la grossesse. Ils ont également retrouvé une augmentation statistiquement significative du risque de « petit poids pour l'âge gestationnel » de 9 à 62 % pour une consommation quotidienne entre 51 et 200 mg ($0.001 < p < 0.01$), de 27 à 62 % pour une consommation quotidienne de 201 à 300 mg ($10^{-8} < p < 10^{-3}$) et de 62 à 66 % pour une consommation supérieure à 300 mg/jour ($10^{-8} < p < 0.006$) en comparaison aux consommations de 0 à 50 mg/jour. Les auteurs ont inclus la plupart des sources de caféine (café, thé, sodas au cola et chocolat) à l'exception des boissons énergisantes et des médicaments. Ce biais d'information est cependant dérisoire car, en Norvège, la commercialisation des boissons énergisantes n'est autorisée que dans les pharmacies en tant que produit médicinal [36] et l'effectif de femmes enceintes usant de médicaments contenant de la caféine trop faible pour en évaluer les effets. Cette étude tire sa force de son effectif important ainsi que de la prise en compte de la quasi totalité des facteurs de risque de « petit poids pour l'âge gestationnel » déterminés par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français [37], à l'exception des antécédents de « petit poids pour l'âge gestationnel » et de l'utilisation de drogues illicites. Ces facteurs de risque ont été considérés

comme facteurs de confusion et ont permis l'ajustement des résultats (âge maternel au-delà de 35 ans, primiparité et grande multiparité, tabagisme, consommation d'alcool, insuffisance pondérale, obésité, niveau socio-économique défavorisé) ou ont été choisis comme critères de non-inclusion de la population (hypertension artérielle chronique, pré-éclampsie et diabète préexistant à la grossesse).

Greenwood et al. (2014) ont montré, dans leur revue de la littérature et méta-analyse incluant 53 études [27], une relation dose-réponse avec, pour tous les 100 mg de caféine consommée par jour, une augmentation significative de 7 % du risque pour les nouveau-nés d'avoir un poids de naissance plus faible ($p=0.01$) et une augmentation de 10 % du risque de « petit poids pour l'âge gestationnel » ($p<0.001$).

De même, l'étude américaine cas-témoins de Hoyt et al. (2013) [22] incluant 7 943 nouveau-nés a montré une relation dose-réponse entre une consommation de caféine pendant la période périconceptionnelle et la grossesse et le risque de « petit poids pour l'âge gestationnel », avec une hausse de ce dernier de 52 % pour une consommation quotidienne moyenne à partir de 300 mg ($p<0.05$). Cette association est plus marquée pour le thé qui double ce risque pour une consommation équivalent à 300 mg de caféine par jour et plus ($p<0.05$). Par ailleurs, l'ingestion d'une tasse de café par jour, soit l'équivalent de 100 mg/jour augmente le risque de « petit poids pour l'âge gestationnel » de 28 % environ ($p<0.05$). Les mêmes facteurs de risque que ceux pris en compte dans l'étude de Sengpiel et al. [7] ont été considérés comme facteurs de confusion ou comme critères de non-inclusion de la population. Un biais d'information par la non inclusion des boissons énergisantes, un biais confusion liés aux vomissements gravidiques, ainsi qu'un biais de mémorisation (rétrécissement jusqu'à deux ans) ont pu être mis en évidence, réduisant ainsi la fiabilité des résultats.

L'étude de cohorte portugaise de Conde et al. (2011) [18], parue dans une revue avec un facteur d'impact relativement faible (0.281), a montré des résultats non significatifs entre consommation de caféine et croissance foetale ; en effet, l'effectif de la population est restreint : 47 fœtus avec seulement 11 exposés à la caféine. L'unique source de caféine incluse est le café « expresso », ce qui constitue un biais d'information très important. Des biais de confusion sont également retrouvés, relatifs aux vomissements gravidiques ainsi qu'à l'indice de masse

corporelle (IMC) maternel préconceptionnel ; en effet, l'insuffisance pondérale et l'obésité doublent quasiment le risque de « petit poids pour l'âge gestationnel » [37].

En conclusion, d'après les trois études ayant présenté des résultats significatifs et dont les niveaux de preuve vont de 2 à 3, la consommation de caféine pendant la grossesse peut être considérée comme un facteur de risque présumé de diminution du poids de naissance des nouveau-nés et de « petit poids pour l'âge gestationnel ». Selon ces trois études, cet accroissement du risque démarre dès lors qu'il y a prise de caféine car une relation dose-réponse a été retrouvée, avec, pour une consommation supérieure ou égale à 300 mg par jour, une augmentation de 30 à 66 % du risque de « petit poids pour l'âge gestationnel ».

Avortements spontanés et morts fœtales *in utero* :

Greenwood et al. ont retrouvé, dans leur étude de cohorte (2010) incluant 2 635 britanniques [19], qu'une consommation importante de caféine (dès 300 mg/jour) durant le premier trimestre de la grossesse et au cours des 4 semaines précédentes a multiplié par 5 le risque de fausses couches spontanées tardives (après 14 SA) et de morts fœtales *in utero* de façon significative ($p=0.003$). Ce risque était d'autant plus important que l'exposition avait lieu durant le premier mois de grossesse (entre 2 et 6 SA). L'étude a inclus toutes les sources de caféine issues de l'alimentation. L'âge maternel (notamment avant 16 ans et après 35 ans), les antécédents d'avortements spontanés, le tabagisme, la consommation d'alcool, déterminés comme facteurs de risque de fausses couches spontanées par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français [38] ont été considérés dans l'étude comme facteurs de confusion ; cependant, un biais de confusion a été instauré par la non prise en compte de l'indice de masse corporelle maternel (supérieur à 25 kg/m^2), les antécédents d'interruption de grossesse ou d'accouchement prématuré, l'âge paternel (notamment après 45 ans), le niveau socio-économique et les malformations utérines.

Dans l'étude, fausses couches spontanées et morts fœtales n'ont pas été étudiées séparément car ces événements ont été retrouvés en nombre insuffisant ($n=28$) pour les dissocier et obtenir des résultats significatifs ; de ce fait, une incertitude persiste quant à l'identification de l'issue dont l'incidence a été augmentée par l'exposition à

la caféine (fausses couches spontanées ou morts *in utero* ou les deux). C'est pourquoi, il semblerait utile de réaliser une nouvelle étude de cohorte de plus grande ampleur.

Dans la revue de la littérature et méta-analyse (2014), également réalisée par Greenwood et al., incluant 53 études [27], une relation dose-réponse a été retrouvée avec une hausse de 14 % du risque de fausses couches spontanées ($p<0.001$) et une hausse de 19 % du risque de morts fœtales *in utero* ($p=0.007$) quand la consommation maternelle quotidienne moyenne de caféine a augmenté de 100 mg pendant la grossesse.

L'étude cas-témoins (2011) de Stefanidou et al. [28] incluant 312 femmes enceintes italiennes a montré un risque accru de fausses couches spontanées en cas de consommation de caféine pendant la période périconceptionnelle et le premier trimestre de grossesse (dès 300 mg/jour : OR=16.106, $p<0.001$; entre 151 et 300 mg/jour : OR=3.045, $p=0.012$). Une relation dose-réponse, comme dans la revue de la littérature et méta-analyse de Greenwood et al. [27], a également été retrouvée : quand la consommation quotidienne de caféine a augmenté de 100 mg, le risque de fausses couches spontanées répétées a quasiment triplé ($p=0.001$). Tous les facteurs de risque d'avortement spontané cités précédemment ont été considérés comme facteurs de confusion ou critères de non-inclusion de la population. Un biais d'information est retrouvé car les boissons énergisantes n'ont pas été incluses, sous-estimant ainsi la consommation de caféine.

Les trois études traitant de ce sujet parviennent à la même conclusion : une consommation importante de caféine (dès 300 mg/jour) pendant la période périconceptionnelle et le premier trimestre de grossesse constitue un facteur de risque présumé de fausses couches spontanées. Une relation dose-réponse a été mise en évidence dans l'étude de Greenwood et al. de 2014 [27] et de Stefanidou et al. [28] mais pas dans celle de Greenwood et al. de 2010 [19] qui présente un niveau de preuve supérieur mais qui n'a pas dissocié avortements spontanés et morts *in utero*, pouvant ainsi induire un biais à l'étude. C'est pourquoi, il semblerait nécessaire de réaliser une nouvelle étude de cohorte de plus grande ampleur.

Durée de grossesse et accouchement prématuré :

L'étude de grande ampleur de Sengpiel et al. [8] incluant 59 123 norvégiennes n'a montré aucune association significative entre consommation de caféine durant la grossesse et modification de la durée de grossesse ou du risque d'accouchement prématuré. Cependant, une augmentation de la durée de la grossesse de 8 heures pour 100 mg de caféine issue du café ingérée par jour et une diminution de la durée de la grossesse de 13 heures pour 100 mg de caféine issue des sodas au cola consommée par jour ont été observées ainsi qu'une augmentation de 61 % du risque d'accouchement prématuré entre 22 et 33 SA + 6 jours en cas d'exposition au thé noir. Ces issues pourraient être causées par des agents contenus dans ces boissons autres que la caféine ou pourraient avoir été instaurées par des biais de confusion.

Les deux revues de la littérature et méta-analyses de Greenwood et al. incluant 53 études et de Maslova et al. incluant 22 études [26,27] n'ont montré aucune association significative entre consommation de caféine pendant la grossesse et risque d'accouchement prématuré.

Il en est de même pour l'étude cas-témoins de M. Jarosz et al. (2012) [20] incluant 509 polonaises qui n'a relevé aucune association significative entre consommation de caféine (issue du café, thé, sodas, boissons énergisantes et chocolat) inférieure à 300 mg par jour pendant la grossesse et risque d'accouchement prématuré.

Pour conclure, les trois études ne mettent en évidence aucune association significative entre exposition à la caféine durant la grossesse et risque d'accouchement prématuré ou modification de la durée de la grossesse.

Insulinorésistance :

Laughon et al., dans leur étude de cohorte (2011) [16] incluant 251 américaines enceintes, ont montré que des concentrations plasmatiques élevées de caféine et de son métabolite, la paraxanthine, ont triplé le risque d'insulinorésistance en milieu de grossesse ($p<0.01$) quelque soit le type de métabolisme maternel (lent ou rapide) mais sans modulation significative de la glycémie. L'âge maternel, l'origine

ethnique, l'indice de masse corporelle avant grossesse, facteurs de risque de diabète gestationnel [39], ont été considérés comme facteurs de confusion. Un biais d'information est retrouvé, lié aux mesures des concentrations plasmatiques de caféine à un temps donné de la grossesse, lesquelles mesures ne sont donc pas représentatives de la concentration de caféine tout au long de la grossesse.

En dehors de la grossesse, les résultats des études sont contradictoires quant à la consommation de caféine et l'insulinorésistance [40]. L'ingestion de thé vert, par la présence de catéchines de la famille des flavonoïdes, améliore significativement la sensibilité à l'insuline, la tolérance au glucose et diminue l'incidence du diabète en activant la cascade de signalisation de l'insuline et l'expression des gènes de sa régulation [41]. Il aurait donc été intéressant de tenir compte de la consommation de thé vert afin d'éviter ce biais. L'étude de l'association entre concentration plasmatique de caféine et survenue du diabète gestationnel n'a pu être réalisée du fait de l'effectif restreint de femmes porteuses d'un diabète gestationnel.

Cette étude soulève des questionnements quant à la consommation de caféine pendant la grossesse et le risque de développer un diabète gestationnel qu'il serait nécessaire d'éclaircir par la réalisation de nouvelles études de plus grande ampleur.

Malformations congénitales :

De Marco et al., dans leur étude cas-témoins (2011) incluant 406 italiennes [17], ont montré que le risque de survenue d'anomalie de fermeture du tube neural était 10 fois plus important chez les femmes enceintes consommatrices de café à fortes doses (3 tasses/jour et plus) pendant la période périconceptionnelle en comparaison aux femmes qui n'en ont pas consommé du tout. Un biais d'information est retrouvé du fait de l'inclusion exclusive du café comme source de caféine.

A l'inverse, l'étude cas-témoins de Benedum et al. (2013) [29] incluant 9 532 nord-américaines n'a montré aucune association significative entre consommation périconceptionnelle de café, unique source de caféine étudiée induisant ainsi un important biais d'information, et survenue de spina bifida. De plus, cette étude manque de puissance car l'effectif de femmes consommant plus de 300 mg de

caféine par jour est insuffisant, réduisant ainsi les possibilités d'étude et la précision des estimations pour les doses élevées. Il semble important de noter que le risque de survenue de la malformation n'a pas été diminué en cas de supplémentation périconceptionnelle en acide folique (0.4 mg/jour) alors qu'il est établi qu'il s'agit d'un moyen de prévention efficace [43].

Les facteurs de confusion qui ont été pris en compte dans ces deux études sont la supplémentation périconceptionnelle en folates et la consommation d'alcool, éléments modulant, respectivement de façon négative et positive, la survenue d'anomalies de fermeture du tube neural [44]. D'autres facteurs de risque importants tels que l'obésité, le diabète maternel, les maladies chroniques intestinales, la prises de médicaments anticonvulsifs [45] n'ont pas été inclus, induisant un biais de confusion, de même que les vomissements gravidiques qui modulent l'absorption de caféine. La malnutrition, susceptible d'entraîner une carence d'apport en vitamines B9 [46], a été considérée comme facteur de confusion uniquement dans l'étude de De Marco et al. Des biais d'information ont été retrouvés de par le manque d'exhaustivité des sources de caféine incluses, notamment pour l'étude de De Marco et al. qui ne prend en compte que le café.

Kancherla et al., dans leur étude cas-témoins (2014) incluant 8 467 nouveau-nés américains et leur mère [21], ont retrouvé une relation dose-réponse entre la consommation périconceptionnelle de café et la survenue d'atrésie des choanes isolée⁷ avec un risque multiplié par 2.5 à partir de 3 tasses ingérées par jour (soit 300 mg/jour) ($p<0.05$). Ce sur-risque n'a pas été retrouvé après exposition au thé ou aux sodas ; une explication possible à cela est que, pour des quantités équivalentes, la dose de caféine est moindre dans ces boissons que dans le café. Concernant l'étude de la quantité totale de caféine ingérée quelque soit la source, une augmentation dose-dépendante du risque d'atrésie des choanes isolée a été observée mais non significative. Bien que des facteurs de risque très spécifiques de la pathologie étudiée n'aient été mis en évidence, l'Organisation Mondiale de la Santé rappelle que les malformations congénitales sont plus fréquentes en cas d'un âge maternel avancé, de niveau socio-économique défavorisé, de surpoids, de diabète maternel, de malnutrition, de tabagisme, de consommation d'alcool et de prise de toxiques

⁷ Atrésie des choanes isolée : atrésie des choanes non associée à d'autres malformations congénitales.

pendant la grossesse [47]. Ces éléments ont été considérés comme facteurs de confusion à l'étude. Un biais d'information lié aux boissons énergisantes ainsi qu'un biais de confusion lié aux vomissements gravidiques ont été retrouvés.

Dans leur étude américaine cas-témoins (2011) incluant 9 988 nouveau-nés ainsi que leur mère [23], Browne et al. ont montré qu'une exposition intra-utérine à la caféine (issue du café, sodas et chocolat) a augmenté de 30 à 60 % le risque d'anotie⁸ et de microtie⁹, d'atrésie de l'intestin grêle et de craniosténoses sans relation dose-réponse ($p<0.05$). Aucune association significative n'a été identifiée concernant le thé. De nombreux facteurs de confusion ont été pris en compte, notamment l'âge maternel, la parité, le diabète maternel, les prises médicamenteuses et la consommation d'alcool pendant la grossesse : éléments influençant la survenue d'anotie et de microtie [48], ainsi que la consommation de tabac et de cocaïne : facteurs de risque d'atrésie intestinale [49,50]. Un biais d'information est retrouvé car les boissons énergisantes n'ont pas été prises en compte.

La revue de la littérature et méta-analyse de Zwink et al. (2011) [25] n'ayant inclus qu'une seule étude a montré qu'une consommation de caféine entre 100 et 299 mg/jour pendant la période périconceptionnelle augmentait de 90 % le risque de malformations ano-rectales chez le nouveau-né en comparaison à une consommation inférieure à 10 mg/jour ($p<0.05$). Aucun facteur de confusion n'a été considéré, de ce fait, l'évaluation du risque n'a présenté pas d'ajustements ; l'étude est donc fortement biaisée.

Pour conclure, l'exposition intra-utérine à la caféine pourrait présenter des effets tératogènes qu'il conviendrait d'examiner dans de nouvelles études moins biaisées que celles analysées.

⁸ Anotie : agénésie du pavillon de l'oreille

⁹ Microtie : atrésie du pavillon de l'oreille

Score d'Apgar :

L'étude cas-témoins de Jarosz et al. (2012) [20] incluant 509 nouveau-nés polonais n'a pas retrouvée d'association significative entre consommation maternelle quotidienne de caféine issue des « expresso » inférieure à 300 mg et modification du score d'Apgar à 5 minutes de vie. Cette unique source étudiée induit un important biais d'information.

La même conclusion a été formulée par Jahanfar et al. dans leur revue de la littérature (2013) n'incluant qu'un seul essai randomisé [24]. Ils ont montré qu'une restriction de café n'avait pas d'influence sur le score d'Apgar.

Les deux études présentent des biais de confusion ; en effet, les évènements survenus en *per partum* n'ont pas été pris en compte ; or ce sont des facteurs déterminants de la situation clinique du nouveau-né à la naissance. Les antécédents maternels médicaux et obstétricaux ont été considérés comme facteurs de confusion ; cependant, une étude de 2011 n'a mis en évidence aucun facteur de risque *pre partum* de diminution du score d'Apgar [52].

D'après les trois études analysées, il n'existerait pas d'association significative entre exposition fœtale à la caféine et modification du score d'Apgar.

Leucémie aigüe de l'enfant :

Dans l'étude française cas-témoins de Bonaventure et al. (2013) incluant 2 445 enfants et leur mère [32], un risque accru pour l'enfant de moins de 15 ans - dont la mère a consommé du café pendant la grossesse - de développer une leucémie aigüe a été retrouvé avec une relation dose-réponse ($p<0.003$). Une prise de café supérieure à 2 tasses par jour a multiplié par 2.4 le risque de leucémie aigüe myéloblastique¹⁰ et a augmenté de 50 % le risque de leucémie aigüe lymphoblastique¹¹ ($p<0.02$). Les sodas ont été associés à une hausse de 20 à 30 % du risque de leucémie aigüe lymphoblastique sans relation dose-réponse ; celle-ci a

¹⁰ Leucémie aiguë myéloblastique : cancer de la lignée myéloïde (précurseur des érythrocytes, thrombocytes, granulocytes et monocytes)

¹¹ Leucémie aiguë lymphoblastique : cancer par multiplication de lymphocytes défaillants dans la moelle osseuse.

été significative uniquement pour les consommations régulières (un verre par semaine). Le thé n'a été associé de façon significative à aucun type de leucémie. Des facteurs de risque potentiels de la pathologie ont été inclus tels que la consommation d'alcool durant la grossesse, l'exposition aux pesticides durant la grossesse et l'enfance, ainsi que les antécédents de cancer pouvant révéler une cause génétique [42]. Cependant, des biais de confusion liés aux radiations ionisantes (examens radiologiques...) ayant un rôle établi sur l'apparition des leucémies [42], et ceux liés aux vomissements gravidiques ainsi qu'un biais d'information lié aux boissons énergisantes ont été retrouvés.

Pour conclure, l'exposition fœtale à la caféine pourrait être considérée comme un facteur de risque éventuel de leucémie aiguë chez l'enfant, association à réévaluer avec des études supplémentaires.

Comportement de l'enfant :

L'étude de cohorte de Bekkus et al. (2010) [31] incluant 25 343 enfants norvégiens et leur mère a montré qu'une consommation de caféine principalement issue des sodas au cola dès 255 mg/jour à 19 SA et à 32 SA est associée à une augmentation des comportements hyperactifs chez les enfants de 18 mois ($p<0.001$); aucun effet sur l'inattention n'a été retrouvé. Il est possible que des composants, autres que la caféine, contenus dans les sodas soient responsables de l'effet rencontré. Plusieurs biais, notamment l'âge des enfants dont les comportements sont plus communément perturbés transitoirement à ces jeunes âges, les biais de confusion liés aux facteurs génétiques et ceux liés aux vomissements gravidiques, ainsi que les biais d'information liés aux boissons énergétiques ont été retrouvés. La consommation d'alcool et le tabagisme durant la grossesse qui sont des facteurs de risque ont été considérés comme facteurs de confusion.

Dans l'étude de cohorte de Loomans et al. (2012) incluant 3 439 hollandaises [30], aucun effet significatif de l'exposition *in utero* à la caféine sur les troubles du comportement à 5 ans n'a été retrouvé. Les mêmes facteurs de confusion que ceux identifiés par Bekkus et al. ont été pris en compte ainsi que les mêmes biais de confusion génétiques et d'information liés aux boissons énergétiques.

La consommation de caféine durant la grossesse ne semble pas associée de façon significative à des anomalies de comportement de l'enfant ; cependant les sodas au cola augmenteraient ce risque.

Obésité infantile :

Selon l'étude de cohorte de Li et al. (2014) incluant 829 femmes enceintes dont leur enfant fait l'objet de l'étude [33], le risque de développer une obésité durant l'enfance, entre 2 et 15 ans, a été augmenté de 87 % ($p<0.01$) chez les enfants ayant été exposés à la caféine *in utero* (café, thé, sodas au cola, chocolat). Il a été augmenté de 77 % pour une consommation maternelle quotidienne inférieure à 150 mg et a largement doublé quand la consommation a dépassé 150 mg/jour ($p<0.01$). Une relation dose-réponse linéaire a été retrouvée, plus marquée pour l'obésité persistante (plus de la moitié des IMC¹² de 2 à 15 ans et l'IMC de 15 ans pathologiques, $p=0.01$) et chez la fille ($p=0.007$). Cette étude a considéré, comme facteurs de confusion, la quasi-totalité des facteurs de risque d'obésité chez l'enfant définis par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (niveau socio-économique défavorisé, lieu de vie, obésité maternelle, origine ethnique, activité physique, allaitement maternel) à l'exception de l'obésité paternelle, de la durée moyenne du sommeil, de la précocité de la maturation pubertaire, de la croissance intra-utérine [51], induisant un potentiel biais de confusion. Un autre biais de confusion lié aux vomissements gravidiques ainsi qu'un biais d'information lié aux boissons énergisantes ont été retrouvés.

Pour conclure, l'exposition *in utero* à la caféine pourrait constituer un facteur de risque d'obésité persistante chez l'enfant.

¹² IMC : Indice de masse corporelle = poids (kg) / taille² (m).

Conclusion

La revue de la littérature réalisée révèle que la caféine n'est pas une molécule anodine pendant la grossesse avec notamment des effets néfastes présumés sur le déroulement de la grossesse, la santé, la croissance et le bien-être du fœtus et de l'enfant.

En effet, l'exposition à la molécule au cours de la grossesse peut être considérée comme un facteur de risque présumé de « petit poids pour l'âge gestationnel », de diminution du poids de naissance des nouveau-nés, de leucémie aiguë ainsi que d'obésité chez l'enfant, et ce, dès lors qu'il y a prise de caféine car une relation dose-réponse a été retrouvée.

En cas de consommation quotidienne dépassant les 255 à 300 mg pendant la période périconceptionnelle et/ou la grossesse, la caféine augmenterait le risque d'avortements spontanés, de morts fœtales *in utero* et d'insulinorésistance, présenterait une tératogénicité et favoriserait l'hyperactivité chez le jeune enfant.

Les effets de la caféine issue du thé, de par la présence de tanins, sembleraient amoindris, voire inexistant concernant le risque de survenue de malformations congénitales et de leucémie aiguë infantile. Cependant, le risque de « petit poids pour l'âge gestationnel » est quant à lui augmenté.

Sur 87.3% des femmes impliquées dans une étude canadienne qui ont rapporté consommer de la caféine avant la grossesse, 71.4% ont continué durant leur grossesse [53].

Le sujet mérite intérêt et met en lumière la nécessité d'effectuer des investigations supplémentaires par la réalisation d'études de cohorte de grande ampleur ou, de façon préférentielle, d'essais cliniques randomisés afin d'établir des preuves scientifiques ; ces derniers étant néanmoins difficilement acceptables d'un point de vue éthique.

L'étude réalisée soulève des questionnements quant à la perspective d'instituer une politique « zéro caféine » pendant la grossesse, à l'instar de l'alcool et du tabac, d'autant plus que de nombreux effets retrouvés ont une relation dose-réponse, sans dose seuil. Dans le souci de n'être ni alarmiste ni préventif à outrance, un ciblage de la population semble opportun et toute consommation de caféine à des doses quotidiennes non négligeables (dès 20 à 30 mg) pourrait être fortement déconseillée pendant la période périconceptionnelle et la grossesse aux patientes présentant des antécédents personnels, familiaux ou obstétricaux de « petits poids pour l'âge gestationnel », d'avortements spontanés à répétition, de morts foetales *in utero*, de diabète, de leucémie aiguë, d'obésité ou de troubles du comportement avec hyperactivité.

Concernant la population générale, au vue des résultats de l'étude, il semblerait vivement conseillé de diminuer les apports journaliers de caféine chez toutes les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse en deçà des recommandations françaises en vigueur. Une révision de ces recommandations semble donc nécessaire et la question d'abaisser le seuil maximal autorisé à 200 mg/jour comme le préconisent actuellement les Etats-Unis, le Canada, le Royaume-Uni et les pays nordiques [11,12], voire même de l'abaisser à 100 mg/jour se pose clairement.

D'un point de vue pratique, lors de l'anamnèse sur l'exposition aux toxiques réalisée pendant les consultations préconceptionnelles et obstétricales, il devrait être systématiquement demandé aux patientes leur consommation quotidienne moyenne de café, thé, boissons énergisantes, sodas au cola (et infusions de yerba maté et guarana pour les femmes originaires d'Amérique du Sud). La caféine issue de certaines spécialités médicamenteuses doit également être prise en compte.

Au cours de ces mêmes consultations, notamment la consultation préconceptionnelle ou, à défaut, celle du premier trimestre, il paraît important d'instaurer, dans les conseils hygiéno-diététiques remis aux patientes, l'information de la nécessité de réduire fortement leur consommation de produits contenant de la caféine

Les boissons décaféinées sans solvant, contenant des quantités dérisoires de la molécule (annexe I), peuvent être une alternative intéressante et sont à suggérer aux patientes en remplacement de leurs boissons classiques.

La mise en place d'une consultation supplémentaire, proposée à toutes les femmes en désir de grossesse et conduite par une sage-femme formée sur le sujet ou tout autre professionnel de santé compétant dans le domaine, pourrait s'avérer pertinente avec pour aspiration principale de mener une action de prévention en matière d'hygiène de vie et de diététique. L'entretien prénatal précoce du quatrième mois ne peut convenir complètement car de nombreux effets néfastes retrouvés sont en lien avec une consommation précoce de caféine durant la grossesse et la période périconceptionnelle.

A minima, il semble indispensable que l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) ainsi les professionnels aguerris mettent en place des programmes d'éducation pour la santé afin de rappeler aux professionnels de santé, aux femmes enceintes ainsi qu'à la population générale, l'absence d'innocuité de la consommation de caféine pendant la grossesse et les recommandations en vigueur.

Bibliographie

1. **Harland BF.** Caffeine and nutrition. Nutrition. juill 2000;16(7–8):522-6.
2. **Levine B, Kalasinsky KS.** Methylxanthines. Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology (AACC). 13 juin 1991. 11-17
3. **Gouvernement du Canada SC.** La caféine dans les aliments - Additifs alimentaires - Santé Canada. [Internet]. 2010 [cité 1 mars 2015]. <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/addit/caf/food-caf-aliments-fra.php>
4. **Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.** Quantité de caféine absorbée par jour et par habitant par boisson de café ou de thé. 1996.
5. **Antoine M.** A propos du café. Contrast : Formation conseil en sécurité alimentaire et nutrition santé. Juin 2012
6. **Gouvernement du Canada G royale du C.** La caféine et les boissons énergisantes [Internet]. 2013 [cité 1 mars 2015]. <http://www.rcmp-grc.gc.ca/cycp-cpcj/dr-al/cafendrink-cafboiener-fra.htm>
7. **Vidal.** Médicaments par principe actif : caféine. [Internet]. <http://www.vidal.fr/Substance/caffeine-698.htm>. [1 mars 2015]
8. **Sengpiel V, Elind E, Bacelis J, Nilsson S, Grove J, Myhre R, et al.** Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with birth weight but not with gestational length : results from a large prospective observational cohort study. BMC Med. 19 févr 2013;11:42.
9. **World Health Organization:** The world health report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
10. **INPES.** Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé. Septembre 2007. p. 25
11. **Sengpiel V, Elind E, Bacelis J, Nilsson S, Grove J, Myhre R, et al.** Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with birth weight but not with gestational length : results from a large prospective observational cohort study. BMC Med. 19 févr 2013;11:42.
12. **Nehlig A, Debry G.** Potential teratogenic and neurodevelopmental consequences of coffee and caffeine exposure: a review on human and animal data. Neurotoxicol Teratol. déc 1994;16(6):531-43.
13. **Gilbert SG, Rice DC, Reuhl KR, Stavric B.** Adverse pregnancy outcome in the monkey (*Macaca fascicularis*) after chronic caffeine exposure. J Pharmacol Exp Ther. juin 1988;245(3):1048-53.

14. **Silva CG, Metin C, Fazeli W, Machado NJ, Darmopil S, Launay P-S, et al.** Adenosine receptor antagonists including caffeine alter fetal brain development in mice. *Science Translational Medicine*. 7 août 2013;5(197):197ra104-97ra104.
15. **ANAES.** Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations. Janvier 2000.
16. **Laughon SK, Powers RW, Roberts JM, Parana S, Catov J.** Caffeine and insulin resistance in pregnancy. *Am J Perinatol*. août 2011;28(7):571-8.
17. **Marco PD, Merello E, Calevo MG, Mascelli S, Pastorino D, Crocetti L, et al.** Maternal periconceptional factors affect the risk of spina bifida-affected pregnancies: an Italian case-control study. *Childs Nerv Syst*. 1 juill 2011;27(7):1073-81.
18. **Conde A, Teves C, Figueiredo B.** Maternal coffee intake and associated risk factors: effects on fetal growth and activity. *Acta Med Port*. 30 avr 2011;24(2):241-8.
19. **Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, Cade JE, Charvill J, Chipps KC, et al.** Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. *Eur J Epidemiol*. 1 avr 2010;25(4):275-80.
20. **Jarosz M, Wierzejska R, Siuba M.** Maternal caffeine intake and its effect on pregnancy outcomes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. févr 2012;160(2):156-60.
21. **Kancherla V, Romitti PA, Sun L, Carey JC, Burns TL, Siega-Riz AM, et al.** Descriptive and risk factor analysis for choanal atresia: The National Birth Defects Prevention Study, 1997–2007. *European Journal of Medical Genetics*. avr 2014;57(5):220-9.
22. **Hoyt AT, Browne M, Richardson S, Romitti P, Druschel C.** Maternal caffeine consumption and small for gestational age births: results from a population-based case-control study. *Matern Child Health J*. 28 nov 2013;1-12.
23. **Browne ML, Hoyt AT, Feldkamp ML, Rasmussen SA, Marshall EG, Druschel CM, et al.** Maternal caffeine intake and risk of selected birth defects in the national birth defects prevention study. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 1 févr 2011;91(2):93-101.
24. **Jahanfar S, Jaafar SH.** Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 8 août 2014]. <http://onlinelibrary.wiley.com.lama.univ-amu.fr/doi/10.1002/14651858.CD006965.pub3/abstract>
25. **Zwink N, Jenetzky E, Brenner H.** Parental risk factors and anorectal malformations: systematic review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 17 mai 2011;6(1):25.

26. **Maslova E, Bhattacharya S, Lin S-W, Michels KB.** Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth : a meta-analysis. Am J Clin Nutr. nov 2010;92(5):1120-32.
27. **Greenwood DC, Thatcher NJ, Ye J, Garrard L, Keogh G, King LG, et al.** Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes : a systematic review and dose-response meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2 sept 2014;1-10.
28. **Stefanidou EM, Caramellino L, Patriarca A, Menato G.** Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. oct 2011;158(2):220-4.
29. **Benedum CM, Yazdy MM, Mitchell AA, Werler MM.** Risk of spina bifida and maternal cigarette, alcohol, and coffee use during the first month of pregnancy. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2 août 2013;10(8):3263-81.
30. **Loomans EM, Hofland L, Stelt O van der, Wal MF van der, Koot HM, Bergh BRHV den, et al.** Caffeine intake during pregnancy and risk of problem behavior in 5- to 6-year-old children. Pediatrics. 8 janv 2012;130(2):e305-13.
31. **Bekkhus M, Skjøthaug T, Nordhagen R, Borge A.** Intrauterine exposure to caffeine and inattention/overactivity in children. Acta Pædiatrica. 1 juin 2010;99(6):925-8.
32. **Bonaventure A, Rudant J, Goujon-Bellec S, Orsi L, Leverger G, Baruchel A, et al.** Childhood acute leukemia, maternal beverage intake during pregnancy, and metabolic polymorphisms. Cancer Causes Control. 1 avr 2013;24(4):783-93.
33. **Li D-K, Ferber JR, Odouli R.** Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of obesity in offspring : a prospective cohort study. Int J Obes (Lond). 12 nov 2014.
34. **Pesce AM, Rashkin M, Kotagal U.** Standards of laboratory practice : theophylline and caffeine monitoring. Clin Chem 1998 ; 44/5 : 1124-1128.
35. **Collège National des Sages-Femmes de France.** Sages-femmes et « petits » maux de la grossesse : autres regards, autres pratiques. 2012 ; p5-6.
36. **Delmas I.** Enquête sur la consommation des boissons énergisantes en milieu sportif amateur [Thèse, pharmacie]. Université Paul Sabatier Toulouse; 2013
37. **CNGOF.** Recommandations pour la pratique clinique : le retard de croissance intra-utérin. 2013
38. **CNGOF.** Recommandations pour la pratique clinique : les pertes de grossesse. 2014
39. **CNGOF.** Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique - Recommandations pour la pratique clinique : le diabète gestationnel. Décembre 2010.

40. **Lane JD.** Caffeine, Glucose Metabolism, and Type 2 Diabetes. *Journal of Caffeine Research*. 1 mars 2011;1(1):23-8.
41. **Dietecom.** Catéchines du thé : consommation et régulation du poids. *Revue de nutrition pratique*. Mars 2008.
42. **Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.** Les facteurs de risque à l'origine des leucémies de l'enfant [Internet].[cité 9 mars 2015]. <http://www.fondation-arc.org/Leucemies-de-l-enfant/les-facteurs-de-risque-a-l-origine-des-leucemies-de-l-enfant.html>
43. **INPES.** Les essentiels de l'INPES – Folates et désir de grossesse : informer et prescrire au bon moment. Novembre 2004.
44. **Cabaret A. S.** Troubles de fermeture du tube neural : éthiopathogénie et facteurs pronostiques [Thèse, médecine]. Université de Rennes 1 ; 2004.
45. **InVS.** Données par anomalies spécifiques : Anomalies du tube neural. [Internet]. 2 mars 2015. [8 mars 2015]. [http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees/Donnees-par-anomalie-specifique/Anomalies-du-tubeneural/\(pdf\)/1](http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees/Donnees-par-anomalie-specifique/Anomalies-du-tubeneural/(pdf)/1)
46. **Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers.** Les carences en acide foliques – Université d'Angers. [Internet]. Décembre 2011. [08 mars 2015]. <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/31-les-carences-en-acide-folique>
47. **OMS.** Anomalies congénitales [Internet]. WHO. [cité 8 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/fr/>
48. **Juillard PP et N.** Reconstruction du pavillon de l'oreille en cas de microtie. ORL. 3 oct 2012;Volume 356(34):1866-70.
49. **Werleer M-M, Sheehan J-E, Mitchell A-A** lone Epidemiology Center. Boston University. Boston. MA. USA. Association of vasoconstrictive exposures with risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *EPIDEMIOLOGY*. 2003;14(3):349-54.
50. **CRAT.** Etat des connaissances sur la cocaïne. [Internet]. 27 juin 2012. [08 mars 2015]. http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=439
51. **ANAES.** Prise en charge de l'obésité de l'enfant et de l'adolescent. Septembre 2003.
52. **Villain CL.** Score d'Apgar > 3 et ≤ 7 : facteurs de risques, pronostic à court terme et conduites à tenir. Étude rétrospective de type cas-témoins sur 300 dossiers. 10 mai 2011;61.
53. **Gamaoun R.** Exposition à la caféine durant la grossesse : les facteurs prédictifs de la consommation et association aux issues indésirables de la grossesse [Mémoire, pharmacie]. Université des Montréal ; 2013.

Annexe I : Teneur en caféine par produit

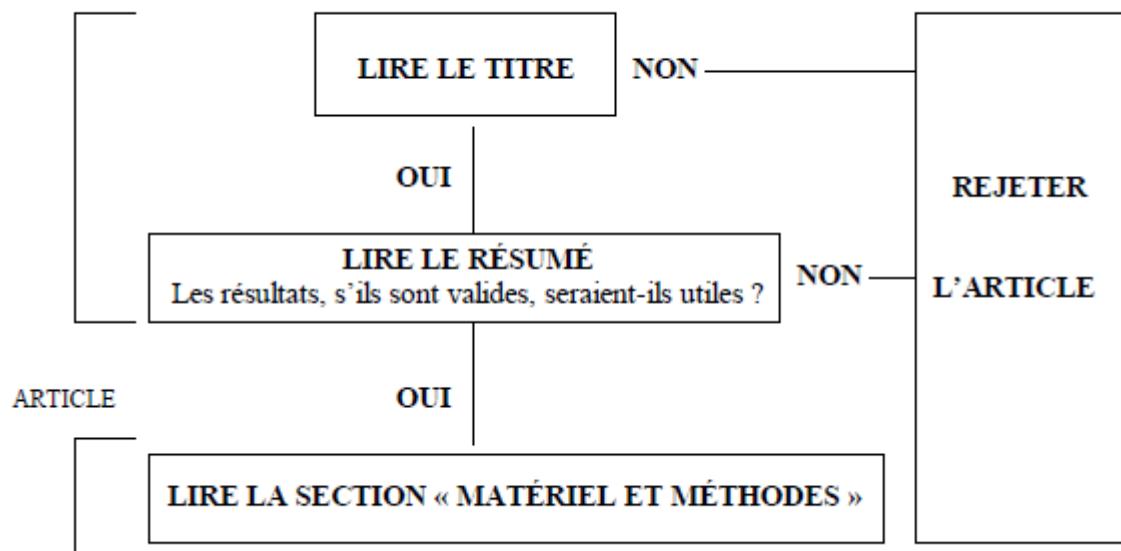
Boisson/Aliment	Teneur en caféine	Teneur en caféine par tasse ou cannette
Café filtre	700-1100 mg/L	165-260 mg (237 mL)
Café infusé	570 mg/L	135 mg (237 mL)
Café percolateur	500-600 mg/L	120-140 mg (237 mL)
Café soluble (instantané)	350-450 mg/L	80-110 mg (237 mL)
Café expresso	1400-1800 mg/L	70-90 mg (50 mL)
Boisson type cola (light ou non)	110-130 mg/L	35-45 mg (330 mL)
Café décaféiné	13 mg/L (21/instantané)	4 mg (237mL)
Thé noir	180-280 mg/L	45-70 mg (250 mL)
Thé vert	110-180 mg/L	30-45 mg (250 mL)
Cappuccino	110 mg/L : amaretto 260 mg/L : mocha	20 mg (180 mL) 50 mg (180 mL)
Boisson cacao (200mg/100g)	20-40 mg/L	5-10 mg (237 mL)
Chocolat noir	60-80 mg/100 g	/
Red Bull ou Burn*	320 mg/L	80 mg (250 mL)

* Boissons énergisantes

Source : Antenne Médicale de Prévention du Dopage. La Caféine. 2010.

Annexe II : Les premières étapes de la sélection d'un article médical

LISTING



Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Source : ANAES. *Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations.* 2000.

Annexe III : Grilles de lecture

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE DE CAUSALITE

Titre et auteur de l'article: _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	OUI	NON	?
1. La formulation des objectifs est clairement exprimée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie			
• L'étude est comparative	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les populations exposées et témoins prises en compte sont bien définies (caractéristiques, critères d'inclusion et d'exclusion)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les facteurs de risque et d'exposition sont bien définis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Résultats			
• Les groupes sont comparés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'existence d'une association est prouvée et la force de l'association est testée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La causalité de l'association est étudiée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les biais sont décrits et pris en compte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Commentaires :

Source : ANAES. *Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations.* 2000.

**GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE DE PRONOSTIC
(ANALYSE DE COHORTE)**

Titre et auteur de l'article: _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	OUI	NON	?
1. Les objectifs de l'étude sont clairement définis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les modalités de constitution de la cohorte sont précisées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Tous les patients de la cohorte ont été identifiés au même stade de la maladie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères d'inclusion et d'exclusion sont spécifiés et adéquats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les biais possibles sont exposés et les méthodes pour les prendre en compte sont décrites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Le suivi est complet et correctement réalisé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères de jugement sont pertinents, fiables et tous utilisés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Les résultats			
• L'interprétation de ces critères est objective	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les résultats sont ajustés pour les autres facteurs pronostiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Commentaires :

Source : ANAES. *Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations.* 2000.

GRILLE DE LECTURE DES REVUES DE SYNTHESE

Titre et auteur de l'article: _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	Totalement	Partiellement	Pas du tout
1. Les objectifs de la revue de synthèse sont clairement exposés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie			
2.1. <i>Procédures de sélection</i>			
• L'auteur décrit ses sources de données	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères de sélection des études sont pertinents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont décrits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les études non publiées sont prises en compte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2. <i>Méthode d'analyse</i>			
• Les modalités de la lecture critique sont précisées (lecteurs, grille de lecture...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'auteur présente la méthode utilisée pour réaliser la synthèse des résultats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Résultats			
• L'auteur décrit les résultats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'auteur commente la validité des études choisies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ses conclusions s'appuient sur des données fiables dont les sources sont citées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Applicabilité clinique			
• La revue de synthèse permet de répondre en pratique à la question posée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Commentaires :

Source : ANAES. *Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations.* 2000.

Annexe IV : Facteurs d'impact des revues d'où sont extraits les articles (2014)

BMC Medicine	7.276
American Journal of Clinical Nutrition	6.918
Cochrane Database of Systematic Reviews	5.939
International Journal of Obesity	5.386
Pediatrics	5.297
European Journal of Epidemiology	5.147
Orphanet Journal of Rare Diseases	3.958
Cancer Causes & Control	2.961
Birth Defects Research Part A-Clinical and Molecular Teratology	2.211
Maternal and child health journal	2.015
International Journal of Environmental Research and Public Health	1.993
Acta paediatrica	1.842
European Journal of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology	1.627
American Journal of Perinatology	1.597
European Journal of Medical Genetics	1.486
Child nervous system	1.241
Acta medica portuguesa	0.281

Source : *Medical Journal Impact Factors 2015 [Internet].*
<http://impactfactor.weebly.com/>

Annexe V : Grade des recommandations

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTERATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de forte puissance- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés- Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de faible puissance- Études comparatives non randomisées bien menées- Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 <ul style="list-style-type: none">- Études cas-témoin	C
Niveau 4 <ul style="list-style-type: none">- Études comparatives comportant des biais importants- Études rétrospectives- Séries de cas- Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	Faible niveau de preuve scientifique

Source : ANAES. *Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations.* 2000.

Annexe VI : Tableaux comparatifs de synthèse

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques de la population	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Li D. K. et al. 2014 <i>International Journal of Obesity</i>	Étude de cohorte, prospective. Entretien avec les femmes enceintes (fin T1/début T2) : Boissons consommées depuis dernières règles, type, fréquence, quantité, changement de consommation depuis connaissance de la grossesse. Sources de caféine : café (caféinés/ décaféinés), thé, sodas caféinés et chocolat chaud. ⇒ 3 catégories selon la consommation quotidienne moyenne de caféine durant grossesse : 0 mg/j, < 150 mg/j, ≥ 150 mg/j Dossiers médicaux électroniques (KPNC) : Taille et poids relevés régulièrement de 2 à 15 ans. ⇒ Calcul IMC : poids et taille enregistrés le même jour (normes ≠ selon âge et sexe). ⇒ Classement : - Ø obésité - Obésité transitoire - Obésité persistante	Étudier la relation entre consommation maternelle de caféine pendant la grossesse et risque d'obésité (persistante ou transitoire) chez l'enfant de 2 à 15 ans.	Population résidant à San Francisco. 829 femmes enceintes puis enfants. <u>Critères d'inclusion :</u> - Femmes enceintes (T1) de 1996 à 1998, résidant à San Francisco et suivies au KPNC (grand dispensaire de soins). - Enfants nés vivants suivis au KPNC. <u>Critères d'exclusion :</u> Femmes enceintes puis enfants non suivis au KPNC.	Consommation moyenne quotidienne de caféine (en mg/jour). IMC = poids/taille ² (de 2 à 15 ans)	Facteurs de confusion (ajustement) : IMC avant grossesse, race/ethnie, diabète gestationnel ou préexistant, tabagisme durant la grossesse, absence d'allaitement maternel, caractéristiques démographiques (âge maternel, niveau d'éducation, revenus, statut marital, sexe de l'enfant), parité, ATCD d'accouchement prématuré, habitudes de vie de l'enfant (habitudes alimentaires, temps passé devant la télévision, activité physique). Facteurs de confusion résiduels possibles (par ex., ajout de sucre dans le café/thé cependant seulement 1/3 déclarent en ajouter). Biais d'information : Liés aux données déclaratives maternelles. Consommation de caféine relevée fin T1/début T2 : possible changement de consommation au cours de la grossesse et donc estimations erronées. Pas de prise en compte de la caféine contenue dans les médicaments et cacao (sauf chocolat chaud).	Après ajustement, consommation maternelle de caféine associée à ↑ statistiquement significative du risque d'obésité infantile de 87% (OR 1.87, 95% IC: 1.12-3.12) en versus Ø prise de caféine. Relation dose-réponse statistiquement significative observée (p<0.01 pour la tendance) : Consommation maternelle de caféine ≥ 150mg/j associée à risque d'obésité infantile 2.37 x plus important (OR 2.37, 95% IC : 1.24-4.52). Consommation maternelle de caféine <150mg/j associée à ↑ risque d'obésité infantile de 77% (OR 1.77, 95% IC : 1.05-3.00). Résultats identiques quelque soit la source de caféine consommée.	Consommation maternelle de caféine pendant grossesse associée à augmentation de 87 % du risque d'obésité infantile (p<0.01). (↑ plus de 2 fois pour une consommation ≥ 150 mg/j, ↑ de 77% pour consommation <150mg/j avec p<0.01 pour la tendance). Relation dose-réponse uniquement retrouvée pour l'obésité persistante (tendance p=0.01) et chez les filles (tendance p=0.007).	2

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques de la population	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Sengpiel V. et al. 2013 BMC Medecine	Étude de cohorte, prospective. Ensemble des données issu d'une étude de cohorte de grande ampleur : MoBa conduite par l'Institut Norvégienne de Santé Publique. <u>Étude MoBa :</u> Recrutement par invitation postale à l'issue de l'échographie pratiquée vers 17SA. 3 questionnaires : - A 15-17SA (Q1), à 30SA (Q3) : état de santé, habitus, alimentation - A 22SA (Q2) : alimentation, fréquence alimentaire Consommation café, thé noir, boissons caféinées=Coca-Cola/Pepsi sucrés ou light, chocolat + indication quantité rapportée pour les 3 questionnaires.	Examiner l'association entre : la consommation maternelle de caféine contenue dans différentes sources et - la durée de la grossesse (en particulier le risque d'accouchement prématué spontané), - le poids de naissance (PN) et le risque de « petit pour l'âge gestational (PAG) »	Population norvégienne. 59 123 femmes incluses (parmi les 108 000 femmes enceintes de l'étude MoBa). <u>Critères d'inclusion :</u> Femmes : - ayant participé à l'étude MoBa - ayant donné naissance à un singleton né vivant - ayant répondu aux 3 questionnaires <u>Critères de non inclusion/exclusion :</u> - ATCD médicaux et pathologies obstétricales (diabète gestational ou non, HTA, MAI, FIV, PE, HRP, placenta praevia, cerclage, malformations fœtales) - Apport énergétique rapporté improbable - Taille et poids avant grossesse non indiqués	Durée de la grossesse (jours / heures). Accouchement prématué spontané précoce(22 ⁺⁰ -33 ⁺⁶ SA) tardif (34 ⁺⁰ - 36 ⁺⁶ SA) PN (différence avec le PN attendu pour l'AG). SGA (utilisation de 3 courbes de croissance différentes : basées sur les mesures échographiques selon Marsal [M.] - basées sur la population selon Skjaerven [S.] - customisées selon Gardosi [G.]).	Facteurs de confusion (ajustement): âge maternel, IMC avant grossesse, parité, ATCD accouchement prématué, tabagisme (actif/passif), alcool, nausées, vomissements, sexe du NN, statut marital, niveau d'éducation, revenus. Femmes <25ans sous représentées. Biais d'information possible : déclarations erronées dans les questionnaires Pas d'inclusion des boissons énergisantes. Pas de marqueurs biologiques confirmant la précision de l'estimation 'exposition caféine'. Nausées, vomissements ⇒ estimations erronées. Biais de confusion : Possibles facteurs de confusion résiduels	Résultats tous ajustés aux facteurs de confusion. ↑ statistiquement significative de la durée de grossesse : +8h/100mg caféine issue du café consommée par jour (95% IC 5-10, p<10 ⁻⁶). ↓ statistiquement significative de la durée de grossesse : -13h/100mg caféine issue des sodas consommée par jour (95% IC 1-24h, p=0.032). ↑ statistiquement significative du risque d'accouchement prématué spontané précoce par caféine issue du thé noir (OR 1.61, 95% IC 1.10-2.35, p=0.01). Consommation de 100mg de caféine/jour associée à ↓ PN entre 21 et 28g selon courbes et quelque soit la source ↑ PAG statistiquement significatif et indépendamment de la source : 51-200mg/j : OR 1.18 (p=0.04) M. ; 1.12 (p=0.001) S. ; 1.09 (p=0.01) G. 201-300mg/j : OR 1.62 (p<10 ⁻³) M. ; 1.44 (p<10 ⁻⁸) S. ; 1.27 (p<10 ⁻³) G. >300mg/j : OR 1.62 (p=0.006) M. ; 1.66 (p<10 ⁻⁸) S. ; 1.62 (p<10 ⁻⁷) G. versus 0-50mg/j	Caféine associée à diminution du PN et augmentation du risque de PAG (10 ⁻⁸ <p≤0.04) avec relation dose-réponse. Aucune association retrouvée entre une consommation de caféine et risque d'accouchement prématué ; cependant, le thé noir semble être associé à une augmentation de ce même risque (p=0.01). Consommation de café associée à une légère ↑ durée de grossesse (p=0.032) ne pouvant être imputé à la caféine.	2

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques de la population	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Loomans E. M. et al. 2012 Pediatrics	Étude de cohorte, prospective. Questionnaire délivré à toutes les femmes enceintes (T1) : ATCD obstétricaux, habitudes de vie, conditions psychosociales et sociodémographiques Questionnaire grossesse (\approx 18SA) : Consommation de café, thé et cola (caféinés/décaféinés) Classement en 4 groupes selon consommation quotidienne de caféine (0-85 ; 86-255 ; 256-425 ; \geq 426 mg/j) Questionnaire "troubles du comportement infantile" (5 ans de l'enfant) rempli par la mère et enseignant : symptômes émotionnels, problèmes de conduite, hyperactivité/ inattention, problèmes relationnels avec les pairs, comportement prosocial. ⇒ Score comportemental ⇒ Classement "sans trouble du comportement" ou "à risque de problèmes comportementaux"	Analyser l'association entre consommation maternelle prénatale de caféine et troubles du comportement de l'enfant à 5 ans (problèmes émotionnels, de conduite, dans la relation avec ses pairs et troubles du comportement prosocial).	Population d'Amsterdam. 3 439 femmes enceintes puis enfants. <u>Critères d'inclusion :</u> Données complètes sur consommation maternelle de caféine et évaluation comportementales des enfants par mères et enseignants <u>Exclusion / non inclusion</u> des participants à partir des informations relevées dans le questionnaire : Grossesses multiples, MFIU, avortements, décision de se retirer de l'étude, perdus de vue, score comportemental des enfants.	- Consommation quotidienne de caféine (mg/j) pendant la grossesse - Score comportemental	<u>Facteurs de confusion</u> (ajustement) : âge maternel, ethnie, niveau d'éducation maternelle, anxiété maternel, cohabitation, tabagisme et consommation d'alcool pendant la grossesse, parité, taille de la famille, sexe de l'enfant, PN, AG. Biais de confusion : Vomissements T1 ↓ quantités de caféine absorbées. Biais de sélection : sous-estimation prévalence troubles du comportement (enfants des mères n'ayant pas répondu aux 2 derniers questionnaires davantage prédisposés aux problèmes de comportement car niveau socio-économique plus bas). Biais d'information possible par déclaration erronée des quantités de caféine ingérées. Sous-estimation des quantités de caféine car non inclusion des sources telles que chocolat, boissons énergisantes, médicaments.	Après ajustement, aucune association retrouvée entre consommation prénatale de caféine et les différents troubles du comportement infantile mentionnés 86-255 : OR=1.05 (95%IC 0.74-1.50), 86-255 : OR=0.86 (95%IC 0.54-1.37), \geq 426mg/j : OR=1.04 (95%IC 0.49-2.22).	Pas d'association significative retrouvée entre consommation maternelle de caféine et risque de troubles du comportement à 5 ans. Aucune preuve fournie par les résultats quant à l'influence de l'exposition <i>in utero</i> à la caféine sur le développement de troubles du comportement à 5 ans.	2

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques de la population	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Conde A. et al. 2011 Acta Médica Portuguesa	Étude de cohorte, prospective. Femmes enceintes ≤ 14 SA recrutée à l'unité obstétricale anténatale de Porto à partir des dossiers médicaux. Entretien avec les mères (14-20SA) : Données sociodémographiques, statut psychologique, tabagisme, nombre moyen d'expresso/jour depuis début de grossesse. Échographie morphologique 20-22SA : - Biométries fœtales (dossier médical) - Comportement fetal conditions d'examen : entre 14h30 et 16h, position semi-supine*, ø alcool, tabac, aliments, café, thé 1h30 avant examen. Coupe sagittale avec visualisation tête, tronc et membres ⇒ Enregistrement vidéo de 3 min.	Étudier les effets de la consommation maternelle de café au T1 sur la croissance et l'activité fœtale.	Population portugaise 47 fœtus. <u>Inclusion :</u> femmes enceintes ≤ 14 SA, suivies à l'unité obstétricale anténatale de Porto. <u>Exclusion :</u> grossesses multiples, complications médicales ou obstétricales.	Croissance fœtale (BIP, PC, PA, LF). Activité motrice spontanée (reflet de activité SNC) : mouvement d'1 membre isolé, mouvement de plusieurs membres, mouvement tronc+membres (enregistrement vidéo). Consommation quotidienne moyenne de café (nombre d'expressos/jour).	<u>Facteurs de confusion</u> (ajustement) : Tabagisme, âge maternel, cohabitation, niveau d'éducation, emploi, parité, sexe du fœtus, alcool, anxiété et dépression Biais de confusion par facteurs de confusion résiduels (autres sources de caféine...). Effectif très restreint et nombre exposés/non exposés au café très inégal. Biais d'information par sous-estimation de la consommation de café : pas de prise en compte des autres types de café que l'expresso, autres sources de caféine. Consommation modérée de café parmi les exposés avec 2 expressos/j maximum.	11 femmes (23.4%) = consommation de café. Pas de différence significative de la croissance (OR : 1.58, p=0.2) et de l'activité fœtale (OR : 2.04, p=0.11) selon la consommation de café	Pas de conclusions certaines. Pas de différence significative de la croissance (p=0.2) et de l'activité fœtale (p=0.11) selon la consommation de café au T1 de grossesse. Études supplémentaires nécessaires.	2

* Position semi-supine : position allongée sur le dos, jambes pliées (angle genou ≈ 45°), pieds posés à plat sur le sol.

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques de la population	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Laughon S. K. et al. 2011 American journal of perinatology	Étude de cohorte, prospective. Prélèvement d'échantillons de plasma (20-23SA) : ⇒ Mesure de la concentration de caféine, paraxanthine et insuline plasmatiques et calcul de l'insulinorésistance (méthode HOMA). Entretien au cours de la grossesse : Informations socio démographiques, ATCD médicaux.	<u>Objectif principal :</u> Étudier la relation entre la concentration plasmatique de caféine et son métabolite, la paraxanthine, et l'insulinorésistance pendant la grossesse. <u>Sous-objectif :</u> - Explorer l'effet de la concentration plasmatique de caféine et de paraxanthine sur le PN de l'enfant. - Déterminer s'il y a une modification des éventuels effets retrouvés entre les femmes métaboliseurs lents et rapides.	Population américaine. 251 femmes enceintes. <u>Critères d'inclusion :</u> Femmes enceintes <23SA, nullipares, participant à l'étude Expositions pendant la Grossesse et Prévention de la PE entre 1997 et 2006. ⇒ 251 femmes incluses. <u>Critères de non-inclusion/exclusion :</u> Diabète préexistant, HTA chronique, données manquantes.	Concentrations plasmatiques de caféine [caféine] (ng/mL), de paraxanthine [paraxanthine] (ng/mL), de glucose [glucose] (mg/dL) et d'insuline [insuline] (μ U/L). Rapport caféine/paraxanthine = C/P (métaboliseur lent ou rapide). HOMA (estimation de l'insulinorésistance) PN (en grammes)	<u>Facteurs de confusion</u> (ajustement) : Age maternel, niveau d'éducation, ethnité/race, IMC avant grossesse, tabagisme, AG à la naissance, sexe de l'enfant Manque de puissance par effectif insuffisant pour détecter modifications précises du PN par ↑ [caféine] & [paraxanthine] et par différence de métabolismes. Étude des effets des différents métabolismes peu précises car 2/3 femmes avec [caféine] dans 4 ^{ème} quartile ont [paraxanthine] dans le 4 ^{ème} quartile. Effectif de femmes diagnostiquées diabète gestationnel insuffisant pour étudier la relation.	242 (96.4%) échantillons de plasma contenant la caféine et/ou la paraxanthine sur les 251. [Caféine] fortement corrélée à [paraxanthine], [insuline] fortement corrélée à insulinorésistance (HOMA). Après ajustement et de façon statistiquement significative, plus ↑ [caféine] et [paraxanthine], plus l'insulinorésistance ↑ (HOMA) (1 ^{er} : 1.2/1.3 - 2 ^{ème} : 1.6/1.3 – 3 ^{ème} : 1.6/1.6 - 4 ^{ème} : 1.8/2.0 ; p<0.01). [Caféine] 2 derniers quartiles (>266 ng/mL) associées à risque d'insulinorésistance 3 x plus important de façon statistiquement significative (3 ^{ème} : OR=3.02, 95%IC : 1.21-7.54, 4 ^{ème} : OR=2.95 95%IC : 1.19-7.31). [Paraxanthine] : 3 x plus de risque d'insulinorésistance (OR=3.04, 95%IC : 1.28-7.25). Ø modification significative insulinorésistance entre métaboliseurs lents (C/P élevé) et rapides (C/P bas). PN plus bas pour [caféine] et [paraxanthine] 4 ^{ème} quartile versus 1 ^{er} quartile mais résultats non significatifs (Caféine : 1 ^{er} 3301g, 4 ^{ème} 3266g, p=0.4 Paraxanthine : 1 ^{er} 3263g, 4 ^{ème} 3205g, p=0.2). PN moyen chez métaboliseurs rapides= 195g plus bas que chez métaboliseurs lents mais résultats non significatifs (p=0.08). Ø modification de [glucose] avec ↑ de [caféine] et [paraxanthine] (p>0.05).	Concentrations élevées de caféine ou de paraxanthine (son métabolite principal) associées à insulinorésistance accrue en milieu de grossesse (p<0.01), sans modification significative de la glycémie (p>0.05). Ø influence des ≠ types de métabolismes sur l'association mais possible facteur influençant association caféine/ PN. ⇒ Études supplémentaires nécessaires.	2

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques de la population	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Greenwood D. C. et al. 2010 European Journal of Epidemiology	Étude de cohorte, prospective. Questionnaire (10-14SA) : âge, parité, taille & poids maternels, niveau socio-économique, AG, ATCD, addictions. Questionnaires « consommation de caféine » remis à : - 10-14SA (4 semaines préconceptionnelles, 2-6SA, 7-14SA) - 15-30SA - >30SA ⇒ aliments, boissons, médicaments contenant de la caféine (marques, portions, méthodes de préparation, quantités, fréquence) ⇒ alcool, nausées, vomissements Entre 10 et 14 SA, évaluation exposition à la nicotine par mesure de concentration salivaire en nicotine. Bases de données électroniques des maternités : complications durant grossesse (FCS tardives, MFIU...), détails sur accouchement.	Étudier l'association entre consommation maternelle de caféine (pré-conceptionnelles et pendant la grossesse) et FCS tardives et MFIU. Secondairement, l'étude analysera uniquement l'association caféine au T1 & 4 semaines pré-conceptionnelles et FCS & MFIU.	Population britannique. 2 635 femmes. <u>Inclusion :</u> Femmes enceintes de 18 à 45 ans, suivies dans 2 grandes maternités sélectionnées au Royaume-Uni, avec grossesse unique entre 10 et 14 SA. Septembre 2003 à juin 2006. <u>Non inclusion :</u> Maladie chronique préexistante, maladie psychiatrique, VIH, hépatite B. <u>Exclusion :</u> IVG, IMG.	Consommation quotidienne moyenne de caféine (en mg/jour) FCS tardives (T2) et MFIU	<u>Facteurs de confusion</u> (ajustement) : âge maternel, ATCD FCS, ATCD d'accouchement, tabagisme, concentration salivaire en nicotine, alcool, nausées, vomissements. Facteurs de confusion résiduels possibles induisant biais de confusion. Peu des FCS tardives et MFIU : ↓ possibilité d'analyse des sous-groupes (dissocier FCS et MFIU) et entraîne IC étendus pour les estimations. Nombre de participantes trop faibles ⇒ pas d'analyse au T2 et T3. Taux de réponses à l'étude décevant (20%).	28 FCS tardives et MFIU (nombre insuffisant pour dissocier les évènements). Analyse association FCS & MFIU et consommation caféine au T2 et T3 abandonnée (nombre de participantes trop faible). Après ajustement, ↑ OR pour FCS tardives et MFIU non significative pour caféine de 100 à 199 mg/j (OR : 2.3, 95%IC : 0.7-7.4) et de 200 à 299 mg/j (OR : 1.7, 95% IC : 0.4-7.2) et statistiquement significative pour caféine ≥ 300mg/j (OR : 5.3, 95% IC : 1.6-17.4, p=0.003). versus <100mg/j. Relation retrouvée durant tout le T1 et 4 semaines préconceptionnelles mais + forte pour une consommation durant les 4 premières semaines de grossesses (2-6SA).	Consommation importante de caféine ≥ 300 mg/j au T1 et 4 semaines pré-conceptionnelles associée à augmentation des FCS tardives et MFIU (x5) (p=0.003), d'autant plus importante durant 1 ^{er} mois de grossesse (2 et 6 SA). Association non significative entre consommation de caféine de 100 à 299 mg/j et FCS & MFIU (x2).	2

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques de la population	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Bekkus M. et al. 2010 Acta Pædiatrica	Étude de cohorte, prospective. Données issues de étude norvégienne de grande ampleur MoBa et du registre médical des naissances de Norvège (statut marital, âge maternel, tabagisme, sexe enfant, PN, PC). Recrutement de toutes les femmes enceintes norvégiennes lors de échographie de routine de 19SA entre 1999 et 2008 dans les centres sélectionnés. <u>3 questionnaires</u> envoyés par voie postale (19SA, 32SA, 18 mois) : 19SA et 32SA : - Consommation moyenne quotidienne de boissons cafénées (café, thé, Coca/Pepsi Cola ; quantité, type et mode de préparation) ⇒ 3 catégories : 0, 33-85mg/j, 99-251mg/j, ≥255mg/j. - Niveau d'éducation maternelle, humeur de la mère, consommation d'alcool. 18 mois de l'enfant : Items extraits de la Check Liste du Comportement Infantile permettant la mesure de l'inattention/hyperactivité étudiées séparément puis calculées sous forme d'un score total.	<u>Objectif principal :</u> Étudier le rôle de l'exposition intra-utérine à la caféine sur le développement de TDAH chez l'enfant de 18 mois. <u>Sous-objectif :</u> Étudier si les effets potentiels retrouvés sont spécifiques d'une source de caféine particulière ou sont inhérents à tous les types de produits contenant de la caféine.	Population norvégienne. 25 343 mères et leur enfant. <u>Critères d'inclusion :</u> Femmes enceintes réalisant leur échographie de routine de 19SA parmi les centres sélectionnés entre 1999 et 2008. <u>Critères d'exclusion :</u> Grossesses multiples, questionnaires non intégralement remplis.	Consommation quotidienne moyenne de caféine par les femmes enceintes à 19 et 35SA (en mg/j) Mesure de l'inattention et hyperactivité et score total.	Facteurs de confusion (ajustement) : Niveau d'éducation maternelle, humeur de la mère, consommation d'alcool, statut marital, âge maternel, tabagisme, sexe enfant, PN, PC. Biais de confusion : Composants autres que la caféine contenus dans les sodas au cola potentiellement responsables de cet effet. Mères potentiellement atteintes de TDAH pouvant influer sur le comportement de leur enfant. Biais de confusion génétiques possibles. Enfants peut-être trop jeunes pour réellement étudier l'effet de l'exposition intra-utérine à la caféine sur comportements (TDAH plus communs à cet âge). Possible sous-estimation des quantités ingérées (pas de prise en compte de caféine contenue dans boissons énergisantes et cacao).	Après ajustement, consommation de caféine ≥255mg/j à 19SA et à 32SA associée à légère ↑ statistiquement significative du risque d'hyperactivité à 18 mois (p<0.001). Effet d'autant plus marqué pour les sodas au cola. Aucun effet retrouvé sur l'inattention.	Exposition intra-utérine à la caféine, principalement celle issue des sodas au cola , associée à une augmentation des comportements hyperactifs chez les enfants de 18 mois (p<0.001).	2

* TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques des articles	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Greenwood D. C. et al. 2014 <i>European Journal of Epidemiology</i>	Revue systématique de la littérature et méta-analyse. <u>Revue systématique :</u> Base de données : Medline et EMBASE Sélection d'articles effectuée indépendamment par 5 membres de la revue. Qualité de la méthodologie évaluée par l'échelle Newcastle-Ottawa. <u>Méta-analyse :</u> Pour les études présentant ≥ 3 catégories de consommation et si pas de relation dose-réponse déjà étudiée, évaluation de la tendance dose-réponse avec la méthode Greenland & Longnecker	Évaluer l'association entre caféine et FCS, MFIU, accouchement prématuré, PN bas et PAG et déterminer s'il existe une relation dose-réponse.	60 publications issues de 53 études américaines, européennes, sud-africaines et cubaines (26 de cohorte et 27 cas-témoins). <u>Inclusion :</u> toutes les études cas-témoins et de cohorte quelque soit la langue, publiées avant le 15/05/2014 et évaluant l'effet de la consommation de caféine ou de café (classée en + de 2 catégories d'exposition) pendant la grossesse sur le risque de FCS, MFIU, accouchement prématuré, PN bas ou PAG. Pour la métá-analyse de la relation dose-réponse, les études doivent présenter une estimation de RR pour au moins 3 catégories de consommation. <u>Exclusion :</u> études de cas.	Consommation quotidienne moyenne de caféine. FCS MFIU Accouchement prémauré PN bas PAG	Méta-analyse soumise aux mêmes biais que les études sélectionnées (études cas-témoins et biais d'information, facteurs de confusion résiduels, estimation de consommation de caféine erronée, absence de marqueurs objectifs pour mesurer le tabagisme...). Grande hétérogénéité des résultats concernant la puissance de l'association observée dans la métá-analyse.	FCS : (35) Relation dose-réponse non linéaire significative avec petite ↑ significative de l'incidence quand ↑ de la consommation quotidienne de caféine (RR=1.14 [95%IC 1.10-1.19] par ↑ de 100mg/j de caféine, p<0.001). MFIU : (8) Relation dose-réponse non linéaire significative avec petite ↑ significative de l'incidence quand ↑ de la consommation quotidienne de caféine (RR=1.19 [95%IC : 1.05-1.35] par ↑ de 100mg/j de caféine, p=0.007). <u>Accouchement prématuré :</u> (21) Pas de relation dose-réponse et résultats non significatifs : RR=1.02 [95%IC : 0.98-1.06] par ↑ de 100mg/j de caféine (p=0.42). PN bas : (14) Relation dose-réponse non linéaire significative avec petite ↑ significative de l'incidence quand ↑ de la consommation quotidienne de caféine (RR=1.07 [95%IC : 1.01-1.12] par ↑ de 100mg/j de caféine, p=0.01). PAG : (18) Relation dose-réponse non linéaire significative avec petite ↑ significative de l'incidence quand ↑ de la consommation quotidienne de caféine (RR=1.10 [95%IC : 1.06-1.14] par ↑ de 100mg/j de caféine, p<0.001).	Association faible mais significative ($p\leq 0.007$) entre consommation de caféine pendant la grossesse et prévalence des FCS, MFIU, PN bas et PAG , avec relation dose-réponse non linéaire. Aucune preuve de l'association caféine et accouchement prématuré mise en évidence ($p=0.42$).	2

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques des articles	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Jahanfar S. et al. 2013 The Cochrane Library	Revue de la littérature. Bases de données : Cochrane Library des essais cliniques (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE. Couverture de la recherche : articles publiés avant le 31/10/2012. Sélection d'articles réalisée indépendamment par 2 personnes. Score de qualité assigné aux études	Évaluer les effets d'une restriction de la consommation maternelle de caféine sur le fœtus, le NN et la grossesse.	1 seule étude danoise sélectionnée (Bech, 2007) <u>Critères d'inclusion :</u> Essais cliniques randomisés incluant des femmes enceintes de tout âge et parité. Pas de limite de langues. Consommation de caféine (boissons, chocolat, médicaments) durant la grossesse versus consommation limitée de caféine ou placebo.	Mesure de l'effet (avec IC à 95%) Double aveugle, simple aveugle Analyse des sous-groupes et évaluation de hétérogénéité Sensibilité de l'analyse Rapport des biais Synthèse des données	1 seul essai sélectionné. Biais liés à l'étude : abandon, perdus de vue.	Répartition au hasard de 1 197 femmes enceintes < 20 SA en consommation de café instantané caféiné (568 femmes) et café instantané décaféiné (629 femmes) ; double aveugle. <u>PN moyen :</u> Groupe 'caféine' = 3539g Groupe 'ø caféine' = 3519g ⇒ Pas de différence significative entre les 2 groupes (p=0.48). <u>Prématurité :</u> Groupe 'caféine' = 4.2% Groupe 'ø caféine' = 5.2% RR : 0.81 (95%IC : 0.48-1.37) <u>PAG :</u> Groupe 'caféine' = 4.5% Groupe 'ø caféine' = 4.7% RR : 0.97 (95%IC : 0.57-1.64) <u>Score Apgar <7 à 5min :</u> Groupe 'caféine' = 0.8% Groupe 'ø caféine' = 1.0% RR : 0.81 (95%IC : 0.48-1.37) Différences observées non significatives (p>0.05).	Aucune preuve suffisante pour affirmer un quelconque effet d'une restriction de caféine pendant la grossesse sur le fœtus, le NN et la grossesse (0.05<p≤0.48). Essai clinique randomisé de grande ampleur en double aveugle supplémentaire nécessaire pour conclure.	2

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques des articles	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Zwink N. et al. 2011 Orphanet Journal of Rare Diseases	Revue systématique de la littérature et méta-analyse. <u>Bases de données :</u> PubMed, EMBASE, ISI Web of Knowledge et la Cochrane Library. Sélection d'articles réalisée indépendamment par 2 personnes différentes. <u>Mots-clés</u> utilisés pour l'analyse avec la consommation de caféine : « congenital malformation(s), congenital abnormality, congenital abnormalities, birth defect(s), anorectal malformation(s), anorectal atresia, anal atresia, imperforate anus » ET « caffeine, coffee ».	Objectif principal : Évaluer la relation entre expositions prénatales des parents au tabac, alcool, caféine , drogues illicites, surpoids/obésité, diabète, métiers à risques et malformations ano-rectales Sous-objectif : Identifier le manque de connaissances et d'informations qui nécessitent d'être étudiées par des recherches ultérieures.	22 articles inclus. 1 seule étude concernant la consommation quotidienne de caféine en périconceptionnel de caféine et les malformations ano-rectales Critères d'inclusion : - Articles en anglais - 1 seul type de malformation ano-rectale par étude Critères de non-inclusion/exclusion : - Études avec < 2 cas de malformations ano-rectales. - Association à d'autres types de malformations.	Consommation moyenne quotidienne de caféine en périconceptionnel Prévalence malformations ano-rectales	Revue soumise aux mêmes biais que les études notamment biais de confusion +++ (pas d'ajustement à des facteurs de confusion). 1 seule étude concernant la caféine retrouvée.	Variables non ajustés aux facteurs de confusion ⇒ OR non ajustés. Association statistiquement significative entre consommation de caféine 100-299mg/j (versus <10mg/j) et malformations ano-rectales avec OR=1.9 (95%IC : 1.2-3.0, p<0.05). Relation retrouvée aussi pour 10-99mg/j et ≥ 300mg/j avec OR respectivement de 1.4 (95%IC 0.9-2.3) et 1.5 (95%IC 0.9-2.7) mais statistiquement non significative.	Consommation périconceptionnelle de caféine 100-299mg/j double presque le risque de malformations ano-rectales (p<0.05). À interpréter avec prudence car nombreux biais (confusion +++). Études supplémentaires concernant consommation de caféine en périconceptionnel et pendant grossesse nécessaires.	2

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques des articles	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Maslova E. et al. 2010 The American Journal of Clinical Nutrition	Revue systématique de la littérature et méta-analyse. <u>Revue :</u> Recherche réalisée avec les bases de données PubMed et EMBASE de 1996 à juillet 2010 avec les mots-clés : caffeine/coffe et premature birth/infant, premature Sélection d'articles effectuée indépendamment par 3 personnes différentes. <u>Méta-analyse :</u> Comparer différents niveaux de consommation de caféine avec le niveau le plus faible/aucune consommation (par trimestre).	Étudier l'association entre consommation maternelle de caféine durant la grossesse et risque d'accouchement prématuré.	22 articles (15 études de cohorte, 7 études cas-témoins) <u>Critères d'inclusion :</u> Études cas-témoins et de cohorte quelque soit la langue de publication. Sources caféine incluses : café, thé, sodas au cola, cacao/chocolat. Accouchement prématuré : <37SA. <u>Critères d'exclusion :</u> Revues de la littérature, études de cas, études sur modèles animaux, n'étudiant que les petits PN ou des complications obstétricales spécifiques, informations incomplètes sur la quantité moyenne ou sur la source de caféine consommée, absence de groupe témoin.	Mesure de la consommation quotidienne moyenne de caféine Durée de la grossesse Estimation de l'association caféine/accouchement prématuré (OR et RR) Population incluse Méthodologie de l'étude Période de l'étude	Biais de confusion : Estimations sensibles à ajustement aux facteurs de confusion or nombreux facteurs de confusion/FDR pour l'accouchement prématuré. Revue soumise aux mêmes biais que les études notamment cas-témoins avec biais de sélection, d'information (mères de prématuré ont tendance à sous-rapporter leur consommation =effet protecteur de la caféine). Biais de sélection possible pour les groupes contrôles.	4 études montrent une association positive ; 3, une association négative et 14, aucune association. Grande hétérogénéité ⇒ Analyses effectuées séparément pour études cas-témoins et études de cohorte. Études de cohorte : OR, définissant association consommation de caféine ≥ 300mg/j T1, T2, T3 et risque d'accouchement prématuré respectivement de 1.11 (95% IC : 0.96-1.28, p=0.15), 1.10 (95% IC : 1.01-1.19, p=0.02) et 1.08 (95%IC : 0.93-1.27, p=0.32). Études cas-témoins, OR, définissant association consommation de caféine ≥ 300mg/j T1, T2, T3 et risque d'accouchement prématuré respectivement de 1.04 (95% IC : 0.84-1.37, p=0.60), 1.17 (95% IC : 0.94-1.45, p=0.17) et 0.94 (95%IC : 0.79-1.12, p=0.46).	Aucune association importante entre consommation maternelle de caféine durant la grossesse et risque d'accouchement prématuré ($p>0.05$).	2

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques de la population	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Kancherla V. et al. 2014 European Journal of Medical Genetics	Étude cas-témoins, rétrospective. Données extraites de la NBDPS*, étude multisite. Sélection des cas via dossiers médicaux : diagnostic d'atrésie des choanes, latéralité, caractère isolé ou associé à d'autres malformations majeures (hormis CHARGE/syndrome génétique). Sélection des témoins via certificats de naissance, dossiers médicaux des hôpitaux. Entretien téléphonique avec les mères (6 à 24 mois après accouchement) : Consommation de café, thé, sodas et chocolat moyenne/jour. ⇒ 4 catégories Nulle/très basse : <100mg/j Basse : 100-199mg/j Modérée : 200-299mg/j Haute/très haute : ≥300mg/j. Exposition à la caféine via médicaments non étudiée car trop peu fréquemment rapportée.	Étudier l'association entre plusieurs facteurs d'expositions maternels analysés indépendamment (régime alimentaire, consommation de caféine , tabagisme, consommation d'alcool, prises médicamenteuse) en périconceptionnel et la survenue d'atrésie des choanes.	Population nord-américaine. Inclusion : Date d'accouchement entre le 01/10/1996 et le 31/12/2007. Exclusion : enfants adoptés, en famille d'accueil ; mères biologiques décédées ou ne parlant ni anglais ni espagnol. 117 cas : naissances vivantes et MFIU avec atrésie des choanes uni ou bilatérale isolée ou multiple (associée à d'autres malformations congénitales majeures). Exclusion des NN et fœtus présentant syndrome CHARGE, syndrome d'origine génétique connu et sténose choanale. 8 350 témoins : Échantillonnage randomisé des naissances vivantes sans atrésie des choanes durant même laps de temps et mêmes régions que les cas.	Consommation quotidienne moyenne de caféine en mg/j en périconceptionnel (café, thé, sodas, chocolat) Survenue atrésie des choanes	<u>Facteurs de confusion</u> (ajustement) : sexe de l'enfant, PN, AG à accouchement, ATCD familiaux d'atrésie des choanes, grossesse multiple, âge maternel, race/ethnie, niveau d'éducation, IMC avant grossesse, parité, supplémentation acide folique, diabète type 1 ou 2, HTA, saison de conception, exposition périconceptionnelle au tabac et alcool. Biais de confusion possible par facteurs de confusions résiduels non identifiés Biais d'information : pas de prise en compte de la caféine issue des médicaments, produits minceurs, auto-rapports rétrospectifs 6 à 24 mois après accouchement).	Ajustement aux facteurs de confusion de tous les résultats présentés. OR ≈ 1 pour consommation de caféine et tout type d'atrésie des choanes ($p>0.05$). Association positive avec relation dose-réponse non significative entre consommation de caféine et atrésie des choanes isolée (OR : 1.5 (95%IC : 0.7-2.9) pour basse consommation, 1.9 (95%IC : 0.9-4.0) pour consommation modérée, 4.4 (95%IC : 0.5-3.6) pour consommation importante). Pour atrésie des choanes isolée, relation dose-réponse statistiquement significative quand consommation de café 1-2 tasses/j (OR : 1.7, 95%IC : 1.0-3.1) et ≥ 3 tasses/j (OR : 2.5, 95%IC : 1.1-5.6) versus <1/j avec $p<0.05$ pour la tendance.	Association positive possible entre atrésie des choanes isolée et augmentation de la consommation péri-conceptionnelle de café (=relation dose-réponse avec $p<0.05$ pour la tendance) avec risque x2.5 pour consommation ≥3 tasses/j ($p<0.05$).	3

* National Birth Defects Prevention Study

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques de la population	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Benedum C. M. et al. 2013 International Journal of Environmental Research and Public Health	Étude cas-témoins, rétrospective. Population sélectionnée entre 1988 et 2012 d'après les données des maternités, centres de soins et registres des malformations congénitales de l'Amérique du Nord. Entretien téléphonique ou en face à face avec les mères (6 mois après accouchement) réalisés par des infirmières formées : - Données sociodémographiques, ATCD obstétricaux, histoire de la grossesse, prises médicamenteuses (dont vitamines), et - Tabagisme, consommation d'alcool, consommation de café. + Questionnaire détaillé sur régime alimentaire. ⇒ Nombre moyen quotidien de verres tasses de café /thé/sodas cafénés consommés en périconceptionnel et pendant la grossesse (0 ; <1 ; 1 ; ≥2 /jour).	Objectif principal : Tester l'hypothèse selon laquelle il existe une association entre consommation de café durant les 28 premiers jours après la DDR et risque de SB*. Sous-objectif : Étudier si le risque de SB est plus élevé chez les femmes non supplémentées en acide folique.	Population nord-américaine. 776 cas : Enfants nés avec SB, $IMG \geq 14$ SA fœtus atteint de SB, $MFIU \geq 22$ SA fœtus atteint de SB entre 1988 et 2012. Exclusion : grossesses gémellaires, anomalies chromosomiques, anomalie héréditaire mendélénienne, syndromes connus, brides amniotiques, défaut de paroi. 8 756 témoins : population similaire aux cas. Enfants nés avec ou sans malformations / anomalies congénitales mineures (autres que SB) entre 1988 et 2012.	Consommation quotidienne moyenne de café (en tasse ou verre/jour) en périconceptionnel Supplémentation en acide folique en périconceptionnel Survenue SB	Facteurs de confusion (ajustement) : niveau d'éducation maternelle, ethnie, prise d'AINS et médicaments antagonistes de l'acide folique, tabagisme, consommation d'alcool, centres d'où les données sont extraites Biais de confusion possibles par existence de facteurs de confusion résiduels et par non prise en compte de la consommation de caféine issue d'autres sources (thé, sodas au cola, boissons énergisantes, cacao). Femmes consommant des doses élevées de café peu nombreuses : ↓ la possibilité d'étudier l'exposition et ↓ la précision des estimations. Biais d'information : Lié aux données maternelles déclaratives.	Après ajustement, en comparaison aux mères ne consommant pas de café, pas d'↑ risque de SB quelque soit la quantité ingérée ; résultats non significatifs ($p>0.05$). Ø supplémentation en acide folique en périconceptionnel non associée à ↑ risque de SB ($p>0.05$).	Aucune association significative entre consommation de café en périconceptionnel et risque de SB (nombreux biais et $p>0.05$). Risque non modifié en cas d'absence de supplémentation en acide folique en périconceptionnel ($p>0.05$).	3

* SB : Spina Bifida

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques de la population	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
A. Bonaventure et al. 2013 Cancer Causes Control	Étude cas-témoins, rétrospective. Entretien téléphonique des mères : questionnaire standardisé. Questionnaire : -Informations familiales et socio-démographiques -Environnement et mode de vie de l'enfant -Caractéristiques de la naissance -Soins délivrés à l'enfant -Consommation de café, thé, sodas au cola et alcool, tabagisme durant la grossesse et l'allaitement et fréquence de consommation.	Analyser l'association entre leucémie aiguë (lymphoblastique et myéloblastique) chez l'enfant et consommation maternelle de boissons caféinées durant la grossesse.	Population française. <u>Critères de non-inclusion :</u> Enfants adoptés, Ne parlant pas français, Désordres psychiatriques sévères, Mère biologique décédée. 764 cas : <u>Critères d'inclusion :</u> Enfants <15 ans, diagnostiqués atteints de leucémie aiguë (LA) entre le 01/01/2003 et le 31/12/2004, résidants en France lors du diagnostic et acceptant de participer à l'étude. <u>Exclus :</u> entretiens impossibles car enfants décédés ou pour raisons éthiques (soins palliatifs). 1 681 témoins : Sélection téléphonique randomisée d'enfants <15 ans parmi les ménages français. Echantillonnage stratifié (sexe et âge : 0-1, 2, 3, 4, 5-6, 7-8, 9-11 et 12-14 ans) pour s'assurer d'une distribution similaire aux cas.	Consommation maternelle de boissons caféinées (café, thé, sodas au cola) : - Jamais/ occasionnellement (=référence) - Régulière : ≥ 1 tasse ou verre/semaine - < 1 tasse ou verre/jour - 1-2 tasses ou verres/jour - > 2 tasses ou verres/jour Survenue leucémie aiguë lymphoblastique / myéloblastique	<u>Facteurs de confusion (ajustement) :</u> Sexe, âge, rang dans la fratrie, allaitement maternel, consommation d'alcool et tabagisme pendant la grossesse, niveau d'éducation maternelle, catégorie socioprofessionnelle des parents, origine ethnique, type de logement (résidence rurale ou urbaine), facteurs associés à la leucémie aiguë (densité des routes à fort trafic près de la résidence, exposition aux pesticides, infections courantes précoces à répétition, ATCD familiaux de cancer). Informations détaillées par trimestre de grossesse et par type de café (instantané, décaféiné...) ou thé (vert, noir...) non recueillies. <u>Biais d'information liés aux données maternelles déclaratives</u>	Ajustement aux facteurs de confusion des résultats présentés. Consommation maternelle régulière de café rapportée par 60.0% des mères-témoins et 63.7% des mères-cas ($p<0.05$). Consommation régulière de café plus marquée pour la leucémie aiguë myéloblastique LAM ($OR=1.6 [1.0-2.6]$, $p=0.03$) que pour la leucémie aiguë lymphoblastique LAL ($OR=1.2 [1.0-1.4]$, $p=0.10$). De même pour une consommation >2 tasses/jour (LAM: $OR=2.4 [1.3-4.3]$, $p<0.02$; LAL: $OR=1.5 [1.1-2.0]$, $p<0.02$). ↑ OR de façon linéaire avec apport quotidien moyen de café ; ($p<0.003$ pour la tendance). Consommation de thé associée à aucun type de leucémie aiguë infantile. Consommation de sodas au cola associée à la leucémie aiguë lymphoblastique ($OR=1.3 [1.0-1.6]$, $p=0.02$), sans ↑ OR selon apport quotidien moyen. Association retrouvée entre le café et leucémie aiguë infantile non modifiée après ajustement des résultats par consommation de thé et sodas au cola.	Consommation maternelle de café durant la grossesse associée à ↑ risque de leucémie aiguë ($p<0.02$) chez l'enfant avec une relation dose-réponse ($p<0.003$ tendance). Rôle modéré de consommation maternelle de sodas au cola ($p=0.02$) durant la grossesse.	3

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques de la population	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Hoyt Adrienne T. et al. 2013 Maternal and Child Health Journal	Étude cas-témoins, rétrospective. Entretien téléphonique avec mères (6 semaines à 2 ans après accouchement) : - ATCD médicaux, données socio démographiques, profession, régime alimentaire - Consommation de caféine pendant la grossesse et la période périconceptionnelle : café/thé/ sodas/chocolat, fréquence, éventuelle modification des prises pendant la grossesse ⇒ 5 catégories selon consommation quotidienne moyenne de caféine : <10mg/j ; 10-99mg/j ; 100-199mg/j ; 200-299 mg/j ; ≥ 300 mg/j Caféine contenue dans les médicaments non prise en compte (concerne uniquement 4 mères). Statut de PAG estimé via les courbes de croissance personnalisées (sexe de l'enfant, parité, ethnie).	Étudier l'association entre consommation maternelle de caféine (période péri-conceptionnelle et grossesse) et risque de PAG.	Population américaine. <u>Critères d'inclusion :</u> Mères (+NN) accouchement entre 01/10/1997 et 31/12/2007 dans 1 des 10 sites participant à étude NBDPS NN sans malformations congénitales (=groupe témoins de l'étude NBDPS). = 7 943 participantes 648 cas : NN (+mères) présentant un PAG. 7 295 témoins : NN eutrophes (+mères) <u>Critères de non-inclusion/d'exclusion :</u> Diabète maternel de type 1 ou 2, grossesse multiple, Absence de données sur l'AG, le PN, la consommation de caféine, le sexe de l'enfant, l'ethnie, la parité.	PN des nouveau-nés. Consommation quotidienne moyenne de caféine (mg/j).	<u>Facteurs de confusion (ajustement) :</u> Age maternel lors de l'accouchement, ethnie, niveau d'éducation, IMC avant grossesse, apport calorique, HTA, supplément en acide folique, tabagisme, consommation d'alcool, sexe de l'enfant, lieu de résidence. <u>Biais de confusion :</u> Facteurs de confusion résiduels possibles (tabagisme probablement sous évalué par déclarations maternelles erronées). <u>Biais d'information :</u> Par biais de mémorisation : rétrospection = 6 semaines à 2 ans après accouchement. Variabilité importante du délai. 10 fois moins de cas que de témoins. Sous-estimation de la consommation de caféine : pas de prise en compte des boissons énergisantes. Estimations erronées possibles : pas de prise en compte des quantités ingérées, des types et modes de préparation des boissons...	Après ajustement, ↑ OR pour PAG quand consommation de caféine ≥ 100mg/j, statistiquement significative quand ≥300mg/j : - 100-199mg/j : OR=1.18 (95%IC: 0.90-1.53, p>0.05) - 200-299mg/j : OR=1.24 (95%IC: 0.91-1.68, p>0.05) - ≥300mg/j : OR=1.52 (95%IC : 1.12-2.08, p<0.05) ≥300mg/j, association + marquée pour thé (OR 2.00, 95%IC : 1.46-2.74) statistiquement significative et - marquée pour café (OR= 1.24, 95%IC : 0.90-1.70) et sodas (OR 1.16, 95%IC : 0.90-1.50) non significative. ↑ fréquence PAG statistiquement significative pour 1 tasse café/jour (OR 1.28, 95%IC : 1.02-1.61).	Augmentation du risque de PAG de 52% (p<0.05) chez les femmes enceintes consommatrices de caféine à fortes doses (≥300mg/j), + importante pour le thé (taux de PAG x2) que pour le café et les sodas (↑ 25%). Relation dose-réponse retrouvée (p<0.05 tendance). Association probablement sous-estimée du fait des biais et limites présentées.	3

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques de la population	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Jarosz M. et al. 2012 European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	Étude cas-témoins, rétrospective. <u>Questionnaire :</u> - Fréquence consommation produits contenant de la caféine (café, thé, méthode préparation, sodas au cola, boissons énergisantes, chocolat et cacao. → 2 groupes (selon consommation quotidienne moyenne de caféine : ≤ 100 mg/j > 100 mg/j - Données sociologiques, prise de poids pendant grossesse, tabagisme, consommation alcool, déroulement grossesse. <u>Dossiers médicaux :</u> Durée de grossesse, PN, score d'Apgar.	Évaluer la consommation maternelle moyenne de caféine durant la grossesse et son influence sur la durée de la grossesse, le PN et le score d'Apgar des NN.	Population polonaise. <u>Inclusion :</u> 509 femmes (+NN) ayant accouché dans la clinique d'obstétrique, gynécologie et oncologie de Warsaw entre 2005 et 2007. <u>Critères de non-inclusion :</u> Grossesses multiples Pathologies médicales	Consommation moyenne quotidienne de caféine (en mg/jour). Durée de la grossesse PN Score d'Apgar des nouveau-nés.	<u>Facteurs de confusion (ajustement) :</u> Age des femmes, niveau d'éducation, lieu de résidence, tabagisme actif et passif, vomissements, prise de poids, ATCD de FCS, ATCD d'accouchement prématuré, gestité, suppléments vitaminiques. <u>Biais de confusion :</u> Pas de précision d'ajustement des résultats aux facteurs de confusion. Pas d'extrapolation possible aux autres populations (consommation différente). <u>Biais d'information :</u> Estimation erronée de la consommation possible car déclaration <i>a posteriori</i> . Pas de prise en compte de la caféine contenue dans les médicaments. Peu de cas consommant > 300 mg/j : analyse non représentative de la réalité.	Consommation maternelle moyenne de caféine = 91 mg/j. 65.4% (333) des femmes : ≤100 mg/j, 32.9% : 101-300mg/j, 1.6% : > 300 mg/j. Thé noir = principale source de caféine (58.9% des femmes enceintes). Ø association significative entre consommation maternelle de caféine et modification durée de grossesse, PN et score Apgar des NN, non significatif (OR ≈ 1, p>0.1).	Durée de grossesse, PN, score Apgar non affectés de façon significative par consommation maternelle de caféine < 300 mg/j durant la grossesse (p>0.1).	3

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques de la population	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Browne M. L. et al. 2011 <i>Birth Defects Research Part A : Clinical and Molecular Teratology</i>	Étude cas-témoins, rétrospective. Entretiens téléphoniques des mères (6 à 24 mois après accouchement) : - Données socio démographiques, histoire de grossesse. - Consommation café, thé, sodas, chocolat durant grossesse et 1 ^{ère} année précédant (fréquence, quantité). ⇒ 5 catégories selon consommation quotidienne moyenne de caféine (mg/jour) : <10 ; 10-99 ; 100-199 ; 200-299 ; ≥300. - Prises médicamenteuses pendant grossesse et 3 mois précédents. ⇒ 2 catégories selon quantité de caféine (en mg) par prise : <100 ; ≥100.	Examiner l'association entre consommation maternelle de caféine et anotie/microtie*, atrésie de l'œsophage, atrésie de l'intestin grêle, craniosténose, hernie diaphragmatique, omphalocèle et laparoschisis.	Population américaine. Inclusion des enfants nés entre 10/1997 et 12/2005. <u>Cas</u> : 3 346 enfants atteints d'1 ou plusieurs malformations congénitales (anotie/microtie, atrésie de l'œsophage, atrésie de l'intestin grêle, craniosténose, hernie diaphragmatique, omphalocèle et laparoschisis) Exclusion des malformations attribuées à une anomalie chromosomique ou génique connue <u>Témoins</u> : 6 642 enfants nés vivants sans malformations congénitales (après sélection randomisée à partir des dossiers des hôpitaux et certificats de naissance sur période et lieux identiques aux cas). Exclusion : ATCD maternel de diabète type 1 ou 2 diagnostiqué avant la grossesse. Informations manquantes lors de l'entretien, grossesses multiples, ATCD familial de la malformation.	Quantité moyenne de caféine consommée par jour issue de l'alimentation et boissons. Cas : 3 346 enfants atteints d'1 ou plusieurs malformations congénitales (anotie/microtie, atrésie de l'œsophage, atrésie de l'intestin grêle, craniosténose, hernie diaphragmatique, omphalocèle et laparoschisis) Témoins : 6 642 enfants nés vivants sans malformations congénitales (après sélection randomisée à partir des dossiers des hôpitaux et certificats de naissance sur période et lieux identiques aux cas). Exclusion : ATCD maternel de diabète type 1 ou 2 diagnostiqué avant la grossesse. Informations manquantes lors de l'entretien, grossesses multiples, ATCD familial de la malformation.	<u>Facteurs de confusion (ajustement)</u> : âge maternel, parité, race/ethnie, niveau d'éducation, IMC avant grossesse, diabète gestationnel, médicaments pour la fertilité, fièvre et nausées/vomissements au T1, supplémentation en acide folique, tabagisme, consommation d'alcool, drogues/médicaments vasoconstricteurs pendant la grossesse. <u>Biais d'information</u> possible par données maternelles déclaratives (consommation, variation quantités et types de boissons). Exposition du fœtus à caféine potentiellement variable (impact ≠ selon stade de développement) Prises de médicaments contenant de la caféine et consommations importantes de caféine peu fréquentes et estimations imprécises. <u>Biais de mesure</u> : Pas de prises en compte des boissons énergisantes.	Après ajustement, ↑ statistiquement significative de OR de 1.3 à 1.8 concernant association consommation de caféine alimentaire et anotie/microtie, atrésie de l'intestin grêle, craniosténose, omphalocèle et laparoschisis ; sans relation dose-réponse. Après ajustement, association statistiquement significative entre : - Atrésie de l'intestin grêle et consommation de caféine alimentaire 10-99mg/j (OR 1.54, 95%IC 1.02-2.33) et 200-299mg/j (OR 1.79, 95%IC 1.09-2.93) - Craniosténose et consommation de caféine alimentaire ≥300mg/j (OR 1.34, 95%IC 1.01-1.77). - Anotie/microtie et consommation de café ≥300mg/j (OR 1.60, 95%IC 1.07-2.41) - Atrésie de l'œsophage et consommation de café 200-299mg/j (OR 1.62, 95%IC 1.06-2.46). - Atrésie de l'œsophage et consommation de sodas 100-199mg/j (OR 1.43, 95%IC 1.04-1.98). Ø association statistiquement significative avec le thé. - Médicaments contenant caféine ≥100mg/prise et anotie/microtie (OR 2.60, 95%IC 1.00-6.73), atrésie de l'œsophage (OR 2.33, 95%IC 1.03-5.28).	↑ de 30 à 80 % de fréquence de anotie/microtie, atrésie de l'œsophage, atrésie de l'intestin grêle et craniosténose est chez femmes consommatrices de caféine issue du café, soda et chocolat pendant grossesse (p<0.05), sans relation dose-réponse. Association entre consommation maternelle de caféine issue de l'alimentation et malformations congénitales sélectionnées non mise en évidence de façon certaine. Ø conclusion concernant caféine issue des médicaments (sous représenté).	3

* Anotie : agénésie du pavillon de l'oreille / Microtie : atrésie du pavillon de l'oreille

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques de la population	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
De Marco P. et al. 2011 Child's Nervous System	Étude cas-témoins, rétrospective. Entretien avec la mères (au 18-20 mois de l'enfant) : - Informations démographiques - ATCD obstétricaux et histoire de la grossesse - Habitudes de vie/expositions en périconceptionnel avec nombres de tasses de café consommées par jour (< ou > à 3).	Déterminer si une consommation de caféine au cours de la période périconceptionnelle affecte le risque de survenue d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN).	Population italienne sans ATCD familial d'ATN. 133 cas : Mères italiennes caucasiennes ayant donné les informations dans les 24 mois après accouchement d'un enfant atteint d'AFTN ouverte ou fermée non syndromique et suivi dans l'Institut Gaslini (IG) de Neurochirurgie (entre 2000 et 2008). 273 témoins : Mères italiennes caucasiennes dont enfant est suivi dans l'IG pour maladies diverses (traumatismes, problèmes orthopédiques, ORL, odontologiques...) entre 2000 et 2008. Appariement des témoins : âge lors de l'accouchement, sexe de l'enfant, lieu de résidence.	Consommation quotidienne moyenne de caféine (<3 tasses de café/jour ; ≥ 3 tasses de café/jour). Diagnostic d'AFTN posé ou non.	<u>Facteurs de confusion</u> (ajustement) : Supplémentation en acide folique, tabagisme, consommation d'alcool, parité, régime alimentaire & calories, niveau d'éducation, âge maternel, stress, lieu de résidence. Effectif restreint. Sous-estimation de la consommation de caféine par inclusion uniquement du café (ø thé, cacao, boissons énergisantes, sodas au cola, médicaments). Biais de mémorisation : consommation déclarée après délai ≈ 2 ans.	Après ajustement et de façon statistiquement significative, consommation 10x plus de caféine à fortes doses (≥ 3 tasses/j) pour les cas que pour les témoins (OR=10.82, 95%IC : 3.78-31, p<0.001). De même pour de faibles doses de caféine (<3 tasses/j) consommées chez 2 fois plus de cas, mais résultats non significatifs (OR=1.98, 95%IC : 0.87-4.50).	Consommation importante de caféine (≥ 3 tasses de café/jour) périconceptionnelle associée à augmentation importante du risque d'AFTN (x10) avec p<0.001 ; résultats à considérer avec prudence du fait du faible effectif.	3

Références de publication	Protocole utilisé	Objectif(s) de l'étude	Caractéristiques de la population	Critères de jugement	Limites-Biais	Résultats	Conclusion	NP
Stefanidou et al, 2011 European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	Étude cas-témoins, rétrospective. Entretiens téléphoniques : - Données socio-démographiques, ATCD médicaux/obstétricaux - Sources de caféine (café, thé, cacao, chocolat, cola), fréquence, taille des tasses/portions, modification consommation 4 semaines avant dernier cycle menstruel jusqu'à dernière semaine avant FCS ou accouchement ⇒ 3 catégories : ≤151mg, 151-300mg, ≥300mg. Consommation après le T1 secondairement non prise en compte (effets chimiques exprimés tôt durant le développement embryofœtal)	Examiner si le risque de FCS répétées idiopathiques est en lien avec une consommation de caféine durant la période périconceptionnelle et le début de grossesse (jusqu'à fin du T1).	Population caucasienne. <u>Cas:</u> 52 femmes avec ATCD de FCS répétées idiopathiques (examens génétique, biologique, hormonal, sérologique, infectieux, immunologique... préalables du couple étant normaux). <u>Témoins:</u> 260 femmes enceintes <i>en bonne santé</i> sans antécédent de FCS Critères d'exclusion : situations pathologiques qui pourraient avoir un impact sur l'issue obstétricale.	Quantité moyenne de caféine consommée par jour (mg). Survenue FCS répétées idiopathiques	<u>Facteurs de confusion :</u> Age maternel, consommation d'alcool, de drogues, tabagisme, exposition à des toxiques, IMC préconceptionnel, nausées & vomissements, niveau d'éducation & profession des 2 membres du couple <u>Biais d'information :</u> - cas interviewés <i>longtemps</i> après FCS et témoins interviewés avant accouchement. - possible sur-déclaration consommation de caféine chez femmes avec ATCD de FCS. Groupe cas de petite taille. Classification erronée possible des quantités ingérées (marques, méthodes de filtration...). Femmes d'origine caucasienne : résultats extrapolables aux autres cultures/ régions ?	Consommation de caféine en périconceptionnel et début de grossesse retrouvée chez toutes les femmes. Différence de consommation quotidienne entre cas (7.1-1067.1mg, moyenne : 313.5mg) et témoins (1.7-547.1mg, moyenne : 150.2mg) statistiquement significative. Après ajustement, FCS répétées idiopathiques plus fréquentes pour ≥300mg/j (OR : 16.106, 95%IC : 6.547-39.619, p<0.001) et pour 151-300mg/j (OR : 3.045, 95%IC : 1.237-7.287, p=0.012), versus ≤151mg/j. Après ajustement, pour chaque ↑ 100mg caféine/j, OR pour FCS répétées idiopathiques ↑ de 2.724 (95%IC : 2.715-2.733, p=0.001 tendance).	Consommation de caféine en périconceptionnel et T1 plus importante chez femmes avec ATCD de FCS répétées idiopathiques que chez femmes enceintes <i>en bonne santé</i> . Consommation de caféine périconceptionnelle et T1 est un FDR de FCS répétés idiopathiques avec relation dose-réponse (risque de FCS répétées idiopathiques triple presque pour chaque augmentation de consommation de caféine de 100mg/j, p=0.001 pour la tendance).	3

Annexe VII : Abréviations utilisées dans les tableaux comparatifs de synthèse

AFTN : anomalies de fermeture du tube neural

AG : âge gestationnel

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

ATCD : antécédents

BIP : diamètre bipariétal

DDR : date de dernières règles

CHARGE : syndrome congénital associant colobome, malformations cardiaques, atrésie des choanes, retard de croissance, anomalies génito-urinaires, anomalies auriculaires

FCS : fausse couche spontanée

FDR : facteur de risque

FIV : fécondation *in vitro*

HRP : hématome rétroplacentaire

HTA : hypertension artérielle

IC : intervalle de confiance

IMC : indice de masse corporelle

IMG : interruption médicale de grossesse

LF : longueur fémorale

MAI : maladie auto-immune

MFIU : mort fœtale *in utero*

mg : milligramme

mL : millilitre

MoBa : Norwegian mother and child cohort study

NBDPS : National Birth Defects Prevention Study

NN : nouveau-né

NP : niveau de preuve

OR : Odds Ratio

ORL : oto-rhino-laryngologie

PA : périmètre abdominal

PAG : petit poids pour l'âge gestationnel

PC : périmètre céphalique

PE : pré-éclampsie

PN : poids de naissance

RR : risque relatif

SA : semaines d'aménorrhée

SB : Spina Bifida

SNC : système nerveux central

T1, T2, T3 : trimestre 1, trimestre 2, trimestre 3

TDAH : trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

CONSOMMATION DE CAFEINE PENDANT LA GROSSESSE

Retentissements maternels, fœtaux, néonatals et infantiles

Introduction : La caféine, essentiellement présente dans le café, le thé, les boissons énergisantes, le cola, le cacao et certains médicaments, est la substance psychoactive la plus consommée pendant la grossesse. Elle traverse la barrière placentaire et présente une élimination ralentie chez la femme enceinte, le fœtus et le nourrisson. Les études animales ont mis en évidence sa tératogénicité et sa toxicité pour la gestation et la santé des progénitures. Qu'en est-il du déroulement de la grossesse des femmes consommatrices de caféine et de l'état de santé des fœtus, nouveau-nés et enfants exposés à la molécule *in utero* ?

Objectif : Apprécier les retentissements maternels, fœtaux, néonatals et infantiles liés à une consommation de caféine périconceptionnelle et pendant la grossesse.

Matériels et méthode : Une revue de la littérature a été menée. Les critères d'inclusion étaient toutes les études prospectives, rétrospectives, revues de la littérature et méta-analyses publiées entre le 01/01/2010 et le 01/01/2015, disponibles sur la base de données PubMed et répondant aux mots-clés "pregnancy" et "caffeine". Les articles sélectionnés ont ensuite été analysés.

Résultats : Une association significative a été retrouvée entre consommation de caféine et risque de "petit poids pour l'âge gestationnel", diminution du poids de naissance, leucémie aiguë et obésité chez l'enfant avec une relation dose-réponse. Une association significative a également été retrouvée entre consommation importante de caféine (dès 255 à 300 mg/jour) et risque d'avortements spontanés, morts fœtales *in utero*, insulinorésistance, malformations congénitales et hyperactivité du jeune enfant.

Conclusion : La caféine n'est pas une molécule anodine pendant la grossesse. Une information des professionnels de santé et des patientes ainsi qu'une diminution de consommation de produits cafénés dès le désir de grossesse et une révision des recommandations actuelles sont nécessaires.

Mots-clés : grossesse, période périconceptionnelle, caféine, café, thé, cola, boisson énergisante.

Introduction : Caffeine, mainly found in coffee, tea, energy drinks, cola, cocoa and some drugs, is the most widely consumed substance during pregnancy. It crosses the placental barrier and its elimination is slowed in pregnant women, fetuses and infants. Animal studies have shown its teratogenicity and toxicity in pregnancy and the health of offsprings. What about the course of pregnancy of women consuming caffeine and the health of fetus, newborn and infants exposed to the molecule *in utero* ?

Objective : To assess the maternal, fetal, newborn and child repercussions associated with a periconceptional caffeine consumption and during pregnancy.

Materials and method : A literature review was conducted. The inclusion criteria were prospective and retrospective studies, literature reviews and meta-analyses, published from 2010/01/01 to 2015/01/01, available on PubMed database, and responding to keywords "pregnancy" and "caffeine". The selected articles were then analysed.

Results : A significant association was found between caffeine consumption and "small for gestational age", reduced birth weight, childhood acute leukemia and obesity risks, with a dose-response relationship. A significant association was also found between high caffeine consumption (from 255-300 mg/day) and spontaneous abortions, fetal deaths, insulin resistance, birth defects and young child hyperactivity risks.

Conclusion : Caffeine is not a harmless molecule during pregnancy. Inform healthcare professionals and patients, reduce caffeinated products consumption as soon as women want to get pregnant and revise current recommendations are needed.

Keywords : pregnancy, periconceptional period, caffeine, coffee, tea, cola, energy drink.