

Consommation Maternelle de Café et de Boissons Caféinées et Fentes Labio-palatines : Une étude Cas-Témoins en Population en Norvège

Article adapté de :

Johansen AM, Wilcox AJ, Lie RT, Andersen LF, Drevon CA. Maternal consumption of coffee and caffeine-containing beverages and oral clefts: a population-based case-control study in Norway. *Am J Epidemiol*. 2009 May 15;169(10):1216-22.

INTRODUCTION

Les fentes labio-palatines sont parmi les malformations congénitales les plus fréquentes et leur prévalence en Norvège est particulièrement élevée (2,2 pour 1000 naissances vivantes). Leur étiologie est complexe et largement inconnue. Le risque élevé de récurrence des fentes labio-palatines chez les sujets apparentés au premier degré (jusqu'à 56 fois la prévalence de base) suggère une composante génétique forte. Cependant, les facteurs environnementaux tels que la nutrition maternelle (2-4), les suppléments vitaminiques (5), le tabagisme (6), et la consommation excessive d'alcool (7) semblent également contribuer.

La consommation de café est relativement élevée en Norvège. Dans la dernière étude nationale, la consommation de café était en moyenne un demi-litre par jour, avec un pic parmi les personnes âgées de 40-60 ans (8). Les données provenant d'études réalisées sur l'animal suggèrent qu'une forte dose unique de caféine peut provoquer une fente labio-palatine ainsi que d'autres malformations congénitales (9), bien que les études conduites chez l'homme aient fourni peu de preuves des effets tératogènes de la consommation de café (10). Dans une revue systématique de 3 études sur les fentes labio-palatines et la consommation de caféine, la consommation de café à dose élevée était associée à une légère augmentation du risque (11). Selon un article publié récemment, la consommation de caféine pendant la grossesse était associée à un retard de croissance fœtale (12).

Le café est une boisson de consommation courante chez les femmes enceintes, et même une petite augmentation du risque de malformation pourrait être un sujet de préoccupation. Nous avons utilisé les données d'une étude cas-témoins en population pour évaluer l'association de la consommation maternelle de café et de boissons caféinées en début de grossesse avec le risque d'accoucher d'un enfant avec une fente labio-palatine.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

En Norvège, tous les enfants nés avec une fente labio-palatine sont traités aux frais du gouvernement dans les centres chirurgicaux des hôpitaux universitaires d'Oslo et de Bergen. En collaboration avec ces 2 centres, nous avons identifié tous les bébés nés entre 1996 et 2001 qui ont été adressés pour le traitement soit d'une fente labiale avec ou sans fente palatine (FLP) soit d'une fente palatine seule (FPS). Les sujets témoins ont été recrutés au cours de la même période en sélectionnant au hasard environ 4 naissances pour 1.000 dans le registre national des naissances (qui comprend toutes les naissances dans le pays). Ces naissances ont servi de témoins pour les deux groupes de cas, avec l'objectif de 2 témoins par cas de FLP (et environ 4 témoins pour chaque cas de FPS). Les cas et les témoins ont été recrutés au cours de leur première semaine de vie.

Notre étude a été approuvée par le conseil régional d'évaluation éthique, le service norvégien d'inspection des données et le comité d'éthique de l'institut national des sciences de santé environnementale des États-Unis. Toutes les mères participant à l'étude ont donné leur consentement éclairé.

Participants

Un total de 676 femmes a accouché en Norvège d'enfants nécessitant une intervention chirurgicale pour fente labio-palatine entre 1996 et 2001. Après exclusion de 24 mères qui ne parlaient pas le norvégien ou dont le nourrisson était décédé après la naissance, 652 mères étaient éligibles. Parmi celles-ci, 88% (n = 573) ont accepté de participer. Un total de 1.022 mères témoins, de nouveau-nés vivants, a été tiré au sort dans la base du registre national des naissances dans les 6 semaines suivant l'accouchement. Après l'exclusion de 16 mères qui ne parlaient pas le norvégien ou dont le nourrisson était décédé, 1.006 mères témoins étaient éligibles, dont 76% (n = 763) ont accepté de participer. Les données sur la consommation de café et d'autres boissons contenant de la caféine étaient disponibles pour toutes les mères participantes, cas et témoins. Nous avons identifié d'autres malformations congénitales parmi les cas en utilisant 3 sources de données : le registre médical des naissances (basé sur les dossiers d'accouchement et les dossiers hospitaliers de la première semaine de vie), les dossiers hospitaliers des enfants opérés, et un questionnaire auprès des mères. Des malformations ont été signalées pour 17% des cas de FLP et 40% des cas de FPS. Les cas de fentes sans malformation associée ont été classés comme des fentes isolées.

Recueil des données

Les mères ont rempli un questionnaire de 32 pages couvrant les caractéristiques démographiques, les antécédents obstétricaux, et les expositions pendant la grossesse (comprenant le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de café, la consommation de médicaments, et les expositions professionnelles et domestiques). Le délai médian entre la distribution et le remplissage du questionnaire était de 14 semaines pour les cas et 15 semaines pour les témoins. Le questionnaire comprenait des questions sur la consommation maternelle de boissons contenant de la caféine (café, thé, et boissons gazeuses non alcoolisées) pendant les 3 premiers mois de grossesse. Pour chaque boisson, il y avait une question avec 5 catégories de réponse : aucune, nombre de tasses par jour, nombre de tasses par semaine, nombre de tasses par mois, et nombre de tasses par an (sans spécifier la taille de la tasse). Une traduction anglaise du questionnaire est disponible en ligne (http://www.niehs.nih.gov/gate2.inist.fr/research/atniehs/labs/epi/studies/ncl/ncl_pregnancy_en.pdf).

Méthodes statistiques

Le risque de donner naissance à un enfant avec une fente labio-palatine a été estimé par les odds ratios encadrés d'intervalles de confiance à 95% à l'aide de modèles de régression logistique non-conditionnelle. Toutes les consommations ont été résumées et analysées de la même manière, comme suit. La variable "tasses par jour" a été calculée à partir du nombre déclaré de tasses consommées par jour, par semaine (divisé par 7), ou par mois (divisé par 30). Les femmes qui ont déclaré consommer moins de 1 tasse par mois ont été classées comme consommant zéro. La variable tasses par jour a été analysée comme une variable continue. Enfin, une variable à 3 modalités a été créée : 0 tasses par jour (catégorie de référence), plus de 0 mais moins de 3 tasses par jour, et 3 tasses ou plus par jour. Des tests de tendance ont été réalisés, en prenant la catégorie zéro comme référence.

Une estimation de la consommation de caféine a été calculée à partir de toutes les sources, café, thé et boissons gazeuses contenant de la caféine. La teneur en caféine a été estimée à 100 mg par tasse de café, 40 mg par tasse de thé, et 20 mg par tasse de boisson gazeuse contenant de la caféine sur la base des valeurs de la page Web des autorités sanitaires norvégiennes (<http://www.matportalen.no/Emner/gravide> (en norvégien)). Le risque de fente a été évalué par tout apport supplémentaire de 100 mg de caféine (variable continue) et pour les catégories > 100- <500 mg et ≥500 mg de caféine par rapport à 0-100 mg.

Des ajustements ont été faits pour les facteurs de confusion potentiels (facteurs associés aux fentes dans d'autres études, dont la plupart étaient également associés dans notre étude), à savoir, vitamine A alimentaire (quartiles), folates alimentaires (quartiles), supplémentation en acide folique (400 µg / jour, oui ou non), supplémentation vitaminique (oui ou non), consommation d'alcool en début de grossesse (nombre de verres par séance), tabagisme (variable ordinale avec 5 catégories: pas de tabagisme; tabagisme passif seulement, et 1-5, 6-10, et ≥ 11 cigarettes par jour), nausées pendant le premier trimestre (oui ou non), activité professionnelle en début de grossesse (oui ou non), niveau d'étude (variable ordinale avec 6 catégories), le revenu du père (variable ordinale avec 3 catégories), et l'année de naissance. Les interactions possibles entre la consommation de café et l'utilisation de suppléments d'acide folique et le tabagisme ont été testées. Pour l'analyse des effets du café ou du thé séparément, nous avons ajusté sur la consommation de l'autre produit (i.e., le thé ou le café exprimée en nombre de tasses par jour). Parce que les FLP et FPS sont considérées comme des malformations d'étiologie distincte, nous avons effectué des analyses séparées pour chacune de ces 2 malformations (1). Des analyses séparées ont également été réalisées pour les fentes isolées (en excluant les nourrissons avec des malformations congénitales associées). Parce que les fentes sont des malformations congénitales relativement rares, les odds ratios sont des approximations proches du risque relatif. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RÉSULTATS

Les femmes de nouveau-nés avec FLP étaient plus grandes, moins éduquées et moins susceptibles de travailler durant le premier trimestre par rapport aux mères de nouveau-nés témoins (Tableau 1). Comparativement aux mères du groupe témoin, moins de mères de cas de FLP ont pris une supplémentation en acide folique, et elles étaient plus souvent consommatrices de café et fumeuses. Moins de mères de cas de FLP et de FPS buvaient du thé par rapport aux mères du groupe témoin (Tableau 1).

La consommation maternelle de café était associée à un risque accru de FLP. Dans les analyses ajustées, l'odds ratio de FLP augmentait de 7% par tasse de café supplémentaire prise chaque jour (odds ratio ajusté = 1,07, intervalle de confiance (IC) à 95% : 1,00-1,16). Par comparaison aux femmes ne consommant pas de café, les odds ratios ajustés de FLP étaient de 1,39 (IC 95% : 1,01-1,92) pour une consommation quotidienne de café inférieure à 3 tasses par jour et de 1,59 (IC 95% : 1,05-2,39) pour une consommation de 3 tasses ou plus par jour (tableau 2), le test de tendance confirmant une relation entre la dose de café consommée et le risque de fente ($P_{\text{de tendance}} = 0,013$ en analyses ajustées). L'association entre la consommation de café et le risque de FLP persistait chez les non-fumeuses (parmi lesquelles le tabagisme ne constituait probablement plus un facteur de confusion résiduel) et chez les mères des cas de fentes palatines isolées (tableau 2). Nous n'avons trouvé aucune preuve d'une association entre la consommation maternelle de café pendant le premier trimestre et le risque de FPS (tableau 2).

La consommation de thé, contenant de la caféine, était associée à une diminution de l'odds ratio à la fois de FLP et de FPS (tableau 2). En comparaison à l'absence de consommation de thé, la consommation quotidienne de 3 tasses de thé ou plus donnait un odds ratio ajusté de 0,55 (IC 95% : 0,32-0,95) pour les FLP et de 0,58 (IC 95% : 0,31-1,07) pour les FPS. Les boissons gazeuses contenant de la caféine étaient associées positivement avec les deux types de fentes, mais avec des intervalles de confiance qui n'excluaient pas 1 (Tableau 2).

Tableau 1. Caractéristiques des participants à l'étude cas-témoins sur la consommation maternelle de boissons contenant de la caféine et les fentes labio-palatine, Norvège, 1996–2001

Caractéristiques maternelles	Fente labiale avec ou sans fente palatine (n = 377)		Fente palatine seule (n = 196)		Groupe témoin (n = 763)			
	Médiane (25-75 ^{ème} percentile) ^a	%	Moyenne (écart-type)	Médiane (25-75 ^{ème} percentile) ^a	%	Moyenne (écart-type)		
Consommation de café avant la grossesse-tasses/jour	3,0 (1,0-4,1)			3,0 (1,0-5,0)			3,0 (1,0-4,3)	
Consommation de café pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse, tasses/jour	2,0 (0,7-4,0)			2,0 (0,4-3,0)			2,0 (0,7-3,0)	
Consommatrice de café pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse		56,0			49,0			45,7
Consommation de thé pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse, tasses/jour	1,0 (0,4-2,0)			1,0 (0,3-2,0)			1,0 (0,4-2,0)	
Consommatrice de thé pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse		62,1			62,2			71,7
Consommation de boissons gazeuses pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse, tasses/jour	0,6 (0,3-2,0)			0,6 (0,3-1,0)			0,6 (0,3,1,5)	
Consommatrice de boissons gazeuses pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse		77,1			70,9			73,1
Supplémentation en acide folique pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse (≥400 µg)		13,1			15,8			19,0
Supplémentation vitaminique pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse		32,6			36,2			36,6
Tabagisme pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse ^b		44,1			36,8			31,9
Consommation d'alcool, verres/séance	2,0 (1,0-2,0)			1,0 (1,0-2,0)			1,0 (1,0-2,0)	
Age à la naissance, années			28,9 (4,9)			28,9 (5,1)		29,2 (4,8)
Taille, cm			168,6 (5,7)			166,9 (6,6)		167,7 (6,0)
Poids avant la grossesse, kg			67,2 (12,9)			66,2 (13,6)		66,0 (11,3)
Indice de masse corporelle, kg/m ²			23,6 (4,3)			23,8 (4,5)		23,4 (3,7)
Niveau d'étude inférieur au lycée		18,8			11,2			11,0
Activité professionnelle pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse		76,3			79,5			83,1
Revenu du père <250.000 Couronnes norvégiennes		52,6			54,5			47,3
Autres malformations congénitales		16,7			39,8			5,0

a. Apports parmi les consommateurs uniquement,

b. Tabagisme actif versus non-fumeur et tabagisme passif.

Tableau 2. Consommation maternelle de café, thé, et boissons contenant de la caféine au cours du premier trimestre de grossesse et odds ratios de ratios de fente labiale avec ou sans fente palatine et de fente palatine seule, Norvège, 1996-2001.

	Fente labiale avec ou sans fente palatine								Fente palatine seule							
	Tous les cas				Cas isolés ^a				Tous les cas				Cas isolés ^a			
	Analyse brute (n = 377/763) ^b		Analyse ajustée ^c (n = 318/653)		Analyse brute (n = 314/763)		Analyse ajustée ^c (n = 263/653)		Analyse brute (n = 196/763)		Analyse ajustée ^c (n = 178/653)		Analyse brute (n = 118/763)		Analyse ajustée ^c (n = 108/653)	
OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	
Café, par tasse supplémentaire	1,11	1,04-1,18	1,07	1,00-1,16	1,09	1,00-1,17	1,09	1,00-1,17	1,00	0,92-1,09	0,98	0,88-1,09	0,95	0,84-1,07	0,94	0,82-1,09
Café ^d																
>0-<3 tasses/jour	1,37	1,03-1,81	1,39	1,01-1,92	1,41	1,05-1,90	1,47	1,05-2,07	1,17	0,83-1,66	1,26	0,85-1,86	1,11	0,72-1,70	1,24	0,77-1,99
=3 tasses/jour	1,80	1,29-2,53	1,59	1,05-2,39	1,85	1,29-2,64	1,67	1,08-2,58	1,07	0,68-1,70	0,96	0,55-1,67	0,88	0,48-1,61	0,91	0,45-1,85
P de tendance	<0,001		0,013		<0,001		<0,001		0,566		0,760		0,879		0,877	
Thé, par tasse supplémentaire	0,85	0,76-0,94	0,86	0,76-0,98	1,01	0,97-1,05	1,01	0,97-1,05	0,86	0,75-0,99	0,82	0,70-0,96	0,81	0,67-0,98	0,79	0,64-0,97
Thé ^d																
>0-<3 tasses/jour	0,68	0,52-0,88	0,74	0,55-1,01	0,65	0,49-0,86	0,72	0,52-0,99	0,65	0,46-0,91	0,66	0,45-0,95	0,64	0,43-0,97	0,64	0,41-1,01
=3 tasses/jour	0,50	0,31-0,80	0,55	0,32-0,95	0,49	0,30-0,82	0,53	0,30-0,94	0,68	0,39-1,18	0,58	0,31-1,07	0,49	0,23-1,05	0,45	0,20-1,01
P de tendance	0,001		0,014		0,001		0,011		0,033		0,025		0,018		0,020	
Boissons gazeuses, par tasse supplémentaire	1,04	0,97-1,11	1,05	0,96-1,14	1,04	0,97-1,11	1,04	0,95-1,14	1,03	0,96-1,12	1,05	0,95-1,15	1,06	0,97-1,15	1,06	0,96-1,18
Boissons gazeuses ^d																
>0-<3 tasses/jour	1,20	0,90-1,62	1,16	0,84-1,62	1,23	0,90-1,69	1,17	0,82-1,67	0,85	0,60-1,22	0,84	0,56-1,24	1,15	0,72-1,83	1,14	0,69-1,89
=3 tasses/jour	1,44	0,93-2,23	1,48	0,88-2,49	1,43	0,90-2,27	1,44	0,82-2,51	1,15	0,68-1,96	1,30	0,70-2,40	1,36	0,69-2,67	1,43	0,65-3,13
P de tendance	0,086		0,144		0,107		0,193		0,928		0,788		0,371		0,384	

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio

a. Sans malformation congénitale associée.

b. Les valeurs entre parenthèses sont l'effectif de mères de cas / l'effectif de mères de témoins.

c. Les odds ratios ont été ajustés sur les nausées maternelles, le tabagisme, la consommation d'alcool, la supplémentation en acide folique, la supplémentation vitaminique, la consommation de café (pour l'analyse du thé et des boissons gazeuses contenant de la caféine), la consommation de thé (pour l'analyse du café et des boissons gazeuses contenant de la caféine), les apports alimentaires en folates, les apports alimentaires en vitamine A, l'activité professionnelle au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, le niveau d'étude, le revenu du père, et l'année de naissance.

d. Catégorie de référence = 0 tasse/jour

Tableau 3. Consommation maternelle de caféine au cours du premier trimestre de grossesse et odds ratios de fente labiale avec ou sans fente palatine et de fente palatine seule, Norvège, 1996-2001.

	Fente labiale avec ou sans fente palatine								Fente palatine seule							
	Tous les cas				Cas isolés ^a				Tous les cas				Cas isolés ^a			
	Analyse brute (n = 377/763) ^b		Analyse ajustée ^c (n = 318/653)		Analyse brute (n = 313/763)		Analyse ajustée ^c (n = 263/653)		Analyse brute (n = 196/763)		Analyse ajustée ^c (n = 178/653)		Analyse brute (n = 118/763)		Analyse ajustée ^c (n = 108/653)	
OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	
Caféine, pour 100 mg supplémentaire	1,08	1,02-1,15	1,05	0,98-1,13	1,08	1,02-1,16	1,05	0,97-1,14	0,98	0,90-1,07	0,95	0,86-1,06	0,92	0,82-1,04	0,92	0,80-1,05
Caféine ^d																
> 100 – < 500 mg/jour	1,05	0,81-1,36	0,97	0,72-1,30	1,07	0,82-1,42	0,99	0,72-1,36	0,82	0,59-1,15	0,77	0,53-1,11	0,76	0,51-1,14	0,76	0,48-1,18
= 500 mg/jour	1,58	1,00-2,50	1,16	0,66-2,04	1,56	0,96-2,54	1,12	0,62-2,02	1,26	0,70-2,25	1,08	0,54-2,16	0,88	0,40-1,93	0,83	0,32-2,11
P de tendance	0,122		0,834		0,138		0,851		0,863		0,475		0,299		0,297	

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio

a. Sans malformation congénitale associée.

b. Les valeurs entre parenthèses sont l'effectif de mères de cas / l'effectif de mères de témoins.

c. Les odds ratios ont été ajustés sur les nausées maternelles, le tabagisme, la consommation d'alcool, la supplémentation en acide folique, la supplémentation vitaminique, la consommation de café (pour l'analyse du thé et des boissons gazeuses contenant de la caféine), la consommation de thé (pour l'analyse du café et des boissons gazeuses contenant de la caféine), les apports alimentaires en folates, les apports alimentaires en vitamine A, l'activité professionnelle au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, le niveau d'étude, le revenu du père, et l'année de naissance.

d. Catégorie de référence = 0-100 mg/jour

Tableau 4. Consommation maternelle de café avant et pendant la grossesse et odds ratios de fente labiale avec ou sans fente palatine, Norvège, 1996-2001

	OR brut	IC95%	OR ajusté ^a	IC95%
Non-consommatrices (cas/témoins = 112/280 ^b) : ne consommaient pas de café avant la grossesse ni pendant le 1 ^{er} trimestre ^c				
Interromptrices (cas/témoins = 57/135) : consommaient du café dans l'année précédant la grossesse mais pas pendant le 1 ^{er} trimestre	1,06	0,72 - 1,54	1,21	0,80 - 1,85
Consommatrices stables (cas/témoins = 208/348) : consommaient du café dans l'année précédant la grossesse et pendant le 1 ^{er} trimestre	1,49	1,13 - 1,97	1,53	1,10 - 2,12
Fortes consommatrices stables (cas/témoins = 78/110) : consommaient ≥3 tasses de café/jour dans l'année précédant la grossesse et pendant le 1 ^{er} trimestre	1,77	1,23 - 2,55	1,61	1,04 - 2,49

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio

a. Les odds ratios ont été ajustés sur les nausées maternelles, le tabagisme, la consommation d'alcool, la supplémentation en acide folique, la supplémentation vitaminique, la consommation de thé, les apports alimentaires en folates, les apports alimentaires en vitamine A, l'activité professionnelle au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, le niveau d'étude, le revenu du père, et l'année de naissance.

b. Les valeurs entre parenthèses sont l'effectif de mères de cas / l'effectif de mères de témoins.

c. Catégorie de référence

Le tableau 3 montre la relation entre l'apport maternel de caféine pour toutes les boissons et le risque de fente. Bien qu'il y ait une association positive en analyse brute, celle-ci était réduite après ajustement. Nous avons également analysé les mères qui ont déclaré boire du café au cours de l'année précédant la grossesse, mais pas pendant le premier trimestre. Il y avait seulement une faible association positive avec le risque de FLP dans ce groupe (odds ratio ajusté = 1,21, IC 95% : 0,80-1,85) (tableau 4).

DISCUSSION

Une association dose-effet a été mise en évidence entre la consommation maternelle de café pendant les 3 premiers mois de la grossesse et le risque de naissance d'un enfant avec FLP. En revanche, nous n'avons trouvé aucune preuve d'une association entre la consommation de café et le risque de FPS. L'association entre café et FLP n'a été que légèrement diminuée par des ajustements pour les facteurs de confusion, et persistait chez les non-fumeuses et dans le sous-groupe des nouveau-nés avec FLP isolée.

Il n'y a pas de mécanisme connu par lequel la consommation de café pourrait augmenter le risque de FLP. Les effets sur l'homocystéine sont une voie potentielle d'action. Les données suggèrent que l'hyper-homocystéinémie maternelle peut être liée à un risque accru de FLP (13). Or, la consommation de café augmente la concentration plasmatique d'homocystéine (14-16), comme le fait de fumer (15), un facteur de risque bien établi de FLP (17). La supplémentation en acide folique est systématiquement associée à un risque réduit de FLP (18), et cette supplémentation réduit l'homocystéine plasmatique (15). Dans la présente étude, l'association entre la consommation élevée de café et le risque de FLP était légèrement plus forte pour les femmes non-supplémentées en acide folique (odds ratio brut = 1,99, IC95% : 1,30-3,04), bien que cette interaction ne soit pas statistiquement significative (P = 0,89 pour l'interaction).

La consommation de thé contenant de la caféine était fortement associée à un risque réduit à la fois de FLP et de FPS. Les avantages potentiels pour la santé du thé ont été rapportés à sa teneur élevée en antioxydants (19). Cependant, cela n'explique pas le risque réduit de fente labio-palatine puisque le café a une teneur encore plus élevée d'antioxydants que le thé (20). L'association de thé avec un risque plus faible des deux types de fentes (FLP et FPS) peut refléter la présence de facteurs de confusion non mesurés. Les buveurs de thé peuvent avoir des habitudes de vie plus saines ; les consommatrices de grandes quantités de thé dans notre étude étaient plus âgées, avaient un niveau d'étude supérieur, et buvaient moins d'alcool par rapport aux non-consommatrices. En outre, l'alimentation des consommatrices de grandes quantités de thé contenait plus de macronutriments et presque tous les oligo-éléments par rapport à l'alimentation des non-consommatrices (données non présentées).

L'association entre café et FLP semble être indépendante du rôle de la caféine. Nous n'avons trouvé aucune association entre la consommation totale de caféine et le risque de FLP (reflétant la combinaison de l'association positive avec le café et de l'association négative avec le thé). Seules 5 femmes buvaient exclusivement du café décaféiné, trop peu pour une analyse séparée. Lorsque nous avons combiné les données sur le café décaféiné avec celles sur le café caféiné, les odds ratios concernant le risque de FLP ont légèrement augmenté, en accord avec le fait que l'association café- FLP soit sans lien avec les apports en caféine (données non présentées).

De la même façon, les consommatrices de café à haute dose (> 3 tasses / jour) étaient plus âgées, moins instruites et avaient plus fumé et bu d'alcool par rapport aux non-consommatrices. Même si nous avons ajusté pour les facteurs de confusion possibles, nous ne pouvons pas exclure la possibilité de confusion résiduelle par des facteurs connus tels que le tabagisme ou par des facteurs non-mesurés. Bien que nous n'ayons pas ajusté sur le régime alimentaire, il n'y avait aucune preuve d'une alimentation plus pauvre parmi les consommatrices de grandes quantités de café, qui ont en fait déclaré manger plus de légumes, moins de sucre et plus de nombreux nutriments essentiels (données non présentées).

Une autre source potentielle de biais dans cette étude provient de l'éventuelle participation sélective des témoins. Bien que le taux de participation ait été relativement élevé (88% pour les cas et 76% pour les témoins), la plus faible participation des témoins rend possible une participation différente en fonction de la consommation de café. Cependant, il est peu probable que cette sélection ait pu se produire pour un type de fente et pas pour l'autre. D'après nos données, le café était fortement associé au risque de FLP, mais pas au risque de FPS. Cette spécificité a été trouvée pour d'autres facteurs associés aux fentes labiales (6). Selon le même argument, le défaut de spécificité de l'association avec le thé (qui avait un effet protecteur pour les deux types de fentes) soulève la question sur l'existence d'un biais non-mesuré.

Les femmes peuvent réduire leur consommation de café lorsqu'elles développent les symptômes de la grossesse, nausées et vomissements. Étant donné que la fermeture de la lèvre et du palais survient relativement tard dans le premier trimestre (8-12 semaines après la date des dernières règles) (1), il est possible que la consommation de café rapportée soit supérieure à la consommation réelle à cette étape cruciale du développement embryonnaire. Ce biais tendrait à affaiblir l'association observée.

Notre étude avait l'avantage de recruter les mères tôt (en moyenne 15 semaines) après la naissance. En outre, les questions sur le café et les autres boissons contenant de la caféine ne constituaient qu'une petite partie du questionnaire, sans qu'un accent particulier ait été mis sur ces boissons, ce qui aurait pu être source de biais de déclaration. Une autre force de l'étude était le recueil exhaustif des données sur les facteurs de confusion potentiels tels que la prise d'acide folique, la consommation d'alcool et le tabagisme. Les facteurs de confusion ont été ajustés comme des variables continues dans nos analyses, mais l'utilisation de variables d'ajustement catégorielles ne modifiait pas les résultats.

Une méta-analyse de 3 études sur la consommation maternelle de café et les fentes labio-palatines avait trouvé une légère augmentation du risque de fentes (11). Ces 3 études prenaient la consommation de 0 tasses comme catégorie de référence. Lorsque la consommation élevée de café a été comparée à une faible consommation, l'odds ratio poolé était de 1,2 (IC 95% : 0,9-1,6). Une des études a analysé séparément la FLP, avec un odds ratio ajusté de 1,3 (IC 95% : 0,9-1,9) associée à plus de 3 tasses de café par jour (11). Les 2 autres études combinaient les deux types de fentes dans leurs analyses. Dans l'article de Kurppa et al. (21), boire plus de 4 tasses de café par jour n'était pas associé avec le risque de fentes (odds ratio non ajusté = 1,0, IC 95% : 0,6-1,6), alors que, selon McDonald et al. (22), plus de 3 tasses de café par jour avait abouti à un odds ratio ajusté de 1,4 (IC 95% : 0,7-2,7).

Une récente étude de cohorte danoise a constaté que la consommation de café était associée à un risque réduit de FLP (23). Les auteurs ont observé un odds ratio de 0,66 (IC 95%: 0,27-1,62) lorsqu'ils comparaient un apport quotidien de plus de 5 tasses de café à l'absence d'apport. L'étude danoise avait l'avantage d'une conception prospective, même si dans ce type d'étude, le nombre de cas inclus restait un nombre relativement petit (134 avec FLP).

En résumé, les résultats de notre étude ont montré une association dose-dépendante entre la consommation de café pendant le premier trimestre de grossesse et un risque accru de FLP. Cette association était spécifique des FLP, sans association trouvée entre la consommation de café et le risque de FPS. Il y avait peu ou pas de preuve d'une association entre les apports de caféine provenant d'autres types de boissons et les FLP. En dépit de l'ajustement pour de nombreux facteurs de confusion, nous ne pouvons pas éliminer la possibilité que les associations observées entre la consommation de café et les FLP sont dues à des facteurs de confusion non contrôlés liés aux habitudes de consommation de café. Pourtant, compte tenu de nos résultats et les preuves mitigées antérieures d'un effet du café sur le risque de fentes, les femmes ne peuvent être assurées que la consommation maternelle de café soit entièrement bénigne pour le développement du fœtus. D'autres études actuellement en cours devraient porter attention à une possible association entre consommation de café et fentes labio-palatines.
