
Exposition prénatale à l'alcool et troubles causés par l'alcoolisation fœtale

Expression clinique des effets toxiques de l'alcool sur le développement : pathologie, variabilité et diagnostic

Le développement d'un organisme est un processus complexe et fragile au cours duquel le programme génétique s'exprime en interaction plus ou moins étroite avec l'environnement. Son bon déroulement dépend à la fois de l'intégrité du génome et de son marquage épigénétique, mais aussi de l'absence de perturbateur exogène susceptible d'en altérer l'expression (Fukui et coll., 2009). En effet, de nombreux paramètres environnementaux thermiques, mécaniques, radiatifs, biologiques (pathogènes) ou chimiques sont impliqués dans la perturbation du développement, en particulier des animaux modèles et de l'Homme. Parmi les perturbateurs chimiques du développement figure l'éthanol ou l'alcool éthylique.

Perturbation du développement par l'alcool : des modèles animaux à l'humain

Les connaissances sur les mécanismes biologiques de la toxicité développementale complexe de l'alcool ont progressé depuis l'expertise collective de l'Inserm de 2001 (Inserm, 2001), sans pour autant remettre en cause ce qui était décrit alors. Le vaste champ des modifications épigénétiques a ainsi pu être impliqué (Kleiber et coll., 2014), mettant potentiellement en jeu une perturbation des voies biochimiques de la re-méthylation qui pourrait répondre à des stratégies de protection par la choline (Thomas et coll., 2000 et 2009 ; Kobor et Weinberg, 2011). Les effets délétères de l'alcool s'expriment pendant toute la période de développement correspondant à la gestation chez l'Homme, qui a pour caractéristique spécifique de couvrir l'intégralité de la phase ascendante de poussée de croissance cérébrale (Cudd, 2005). Pendant l'embryogenèse, l'effet tératogène de l'alcool intéresse successivement de nombreux organes, dont le cerveau et le cœur par exemple, et affecte la morphogenèse faciale. Pendant la vie fœtale, c'est

principalement la croissance en taille de l'organisme et la maturation cérébrale qui sont affectées. Ces périodes critiques de sensibilité à l'alcool sont explicitées dans l'expertise de 2001 (Inserm, 2001). Tous ces effets ont été particulièrement bien décrits dans plusieurs modèles animaux (Cudd, 2005) et en particulier chez les rongeurs (rats et souris). Les travaux de Sulik et coll. initiés au début des années 1980 (Sulik et coll., 1981) ont décrit avec de plus en plus de précision la dysmorphie faciale induite par l'alcoolisation précoce du développement chez la souris, ainsi que les anomalies cérébrales architecturales qui les accompagnent (O'Leary-Moore et coll., 2011). Le déficit de croissance cérébrale a aussi été bien caractérisé tant dans des modèles d'alcoolisation précoce (embryonnaire), que tardive (dans les jours postnatals correspondant à la période fœtale humaine) (Coleman et coll., 2012). De même, il a été démontré qu'au-delà de toute carence nutritionnelle, l'alcoolisation per-gestationnelle conduisait à un déficit de croissance générale chez le rongeur (Norton et Kotkoskie, 1991). Enfin, si l'exposition à l'alcool après la période embryonnaire critique n'induit plus de malformations viscérales ou faciales évidentes dans les modèles animaux, des dysfonctionnements comportementaux sont néanmoins caractérisés autant dans des modèles d'exposition précoce que tardive chez la souris (Mantha et coll., 2013) mais aussi chez le primate (Schneider et coll., 2011). Il faut noter que l'atteinte malformative d'autres organes que le cerveau a été décrite dans d'autres modèles que le modèle murin, par exemple des malformations cardiaques dans le modèle aviaire (Karunamuni et coll., 2014).

L'ensemble de ces anomalies imputées à l'alcool dans les modèles animaux expérimentaux (dysmorphie faciale, déficit de croissance cérébrale et somatique, malformations viscérales, particulièrement cérébrales et cardiaques, dysfonctions comportementales et cognitives) ont été retrouvées chez les enfants de femmes ayant consommé de l'alcool pendant la grossesse (Driscoll et coll., 1990), dès les descriptions princeps de Lemoine (Lemoine et coll., 1968) et Jones (Jones et coll., 1973), conduisant à proposer le terme de *Fetal Alcohol Syndrome* (Jones, 1975) ou syndrome d'alcoolisation fœtale (Dehaene, 1995) comme dénomination clinique de cette embryo-fœtopathie alcoolique. Cette réalité a depuis été confirmée à travers le monde par de nombreuses études transversales et prospectives tant sur le plan morphologique (Astley, 2010) que fonctionnel (Sood et coll., 2001 ; Alati et coll., 2013).

Spectre clinique des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (TCAF)⁸² : diagnostic positif, présomptif et différentiel

Il est donc avéré que l'exposition prénatale à l'alcool (EPA)⁸³ peut conduire à des anomalies du développement en particulier cérébral, responsables de troubles fonctionnels cognitifs et comportementaux. Au même titre que l'expressivité et la pénétrance d'une anomalie génétique sont le plus souvent variables et incomplètes, l'ensemble des anomalies anatomiques et fonctionnelles imputables à l'EPA n'est pas retrouvé chez tous les sujets symptomatiques. Leur reconnaissance en pratique clinique s'appuie sur des critères diagnostiques établis après un long cheminement (Hoyme et coll., 2005) commencé au milieu des années 1970 (Jones, 1975), visant à déterminer les signes les plus spécifiques et à s'assurer de l'imputabilité à l'EPA des variétés cliniques syndromiques retenues. Ces critères sont aujourd'hui assez consensuels même s'ils peuvent s'exprimer selon plusieurs formalismes en fonction des auteurs (Stratton et coll., 1996 ; Astley et Clarren, 2000 ; Hoyme et coll., 2005 ; Astley, 2013) et des recommandations nationales (États-Unis : *National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities*, 2004 ; Canada : Chudley et coll., 2005 ; Allemagne : Landgraf et coll., 2013). Le formalisme le plus systématique est celui proposé par Astley et Clarren à partir des années 2000. Il a le mérite de reposer sur une étude épidémiologique très large de plus de 1 400 sujets exposés *in utero* à l'alcool (Astley, 2010), de ne retenir qu'un nombre limité de critères semi-quantitatifs dont la spécificité est évaluée (Astley, 2006) et de proposer dans sa version simplifiée une terminologie prudente quant au niveau de certitude de l'imputabilité dans les formes cliniques les plus légères.

Symptômes canoniques, cotation clinique et continuum de sévérité

Sur la base des travaux contrôlés chez l'animal et des études épidémiologiques précédemment citées, on peut retenir comme symptômes canoniques pertinents sur le plan diagnostique :

- le retard de croissance staturo-pondéral non carentiel à début souvent anténatal ;
- la dysmorphie faciale associant des fentes palpébrales étroites pour l'âge, un philtrum émoussé et une lèvre supérieure fine, la sensibilité de la restriction de l'analyse morphologique faciale à ces trois items ayant été démontrée (Astley et Clarren, 1995 et 1996) ;

82. TCAF : Troubles causés par l'alcoolisation fœtale ou troubles neurodéveloppementaux en contexte d'alcoolisation fœtale (FAE : *Fetal Alcohol Effects or ARND : Alcohol Related Neurodevelopmental Disorders*).

83. En anglais, *Prenatal Alcohol Exposure (PAE)*.

- l'atteinte organique du fonctionnement cérébral dont le corrélat anatomique principal est une insuffisance de croissance cérébrale qui peut se manifester par une microcéphalie (périmètre crânien standard pour l'âge ≤ -2 DS⁸⁴) présente dès la naissance mais parfois secondairement corrigée.

Les insuffisances de croissance statur pondérale et cérébrale ou même l'étroitesse des fentes palpébrales sont des paramètres quantitatifs continus aisément mesurables et normés pour l'âge (pour les références, cf. tableau I). Il est donc aisé de déterminer s'il existe une atteinte significative cliniquement décelable à l'échelle individuelle en se référant aux courbes de croissance *ad hoc* (valeur standard pour l'âge < -2 DS ou 3^e percentile). Par contre, la cotation clinique de la dysmorphie de la lèvre supérieure et du philtrum est moins aisée et a bénéficié de l'introduction par Astley et Clarren d'une mesure semi-quantitative fondée sur l'utilisation d'une gamme de sévérité à 5 niveaux (type échelle de Likert) en images réelles (photographies) (Astley et Clarren, 1996 et 2000). Cette cotation avec mesure des fentes palpébrales est réalisée au plus simple sur une photographie de face, regard vers le haut et sans sourire, avec une petite pastille figurant l'échelle sur le front. De même, en l'absence de microcéphalie ou autre malformation cérébrale en particulier calleuse, le nombre de secteurs cognitifs (attention, langage, coordination motrice, mémoire...) déficitaires (performance standard pour l'âge ≤ -2 DS) est proposé comme marqueur de l'organicité de l'atteinte du fonctionnement cérébral. La mise en évidence objective de ce type de déficits neuro-cognitifs nécessite l'utilisation de tests psychométriques validés et normés dans la population d'exercice, ainsi que leur concordance avec une gêne fonctionnelle (difficultés de communication, d'adaptation, d'apprentissage...). Dans le cadre du formalisme de Astley et Clarren nommé *4-Digit Code* (Astley et Clarren, 1999), la sévérité des 3 symptômes canoniques est ramenée à 4 niveaux (sur le modèle « absent, léger, modéré, sévère ») auquel s'ajoute comme 4^e critère diagnostique l'évaluation de l'EPA (consommation lourde avérée, consommation avérée, consommation inconnue, absence de consommation significative avérée, voir tableau II).

La mise en évidence de cette consommation qui assure l'EPA est une étape essentielle mais délicate de la démarche diagnostique. Rétrospectivement, en pratique pédiatrique, elle repose essentiellement sur l'interrogatoire de la mère biologique lorsqu'il est possible, parfois complété d'informations issues de l'entourage. Il n'existe peu ou pas d'outils formalisés permettant de standardiser cet interrogatoire (Goh et coll., 2008) même si les outils développés

pour le dépistage prospectif pendant et avant la grossesse sont probablement des sources d'inspiration pour la pratique clinique (Sokol et coll., 1989 ; Fline-Barthes et coll., 2014), de même que les recommandations nationales concernant l'évocation de la question de l'alcool pendant la grossesse (Anglade et coll., 2011). Par ailleurs, dans le contexte périnatal, le dosage avant la 24^e heure de vie des esters éthyliques d'acide gras dans le méconium a fait la preuve de son efficacité au seuil de 2 mmol/g dans le dépistage de l'EPA modérée à lourde aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse, quand bien même son implémentation soulève encore des questions logistiques et éthiques (Bearer et coll., 1999 et 2003 ; Burd et Hofer, 2008 ; Goh et coll., 2008).

Les atteintes de la croissance staturo-pondérale, de la morphologie faciale et de l'anatomie fonctionnelle du cerveau sont d'intensités variables mais positivement corrélées. Cette corrélation a été particulièrement bien étudiée pour la dysmorphie faciale (Astley, 2010). De façon cohérente avec la cotation proposée pour la sévérité de l'atteinte neurologique, l'existence d'un déficit intellectuel (atteinte cognitive généralisée) corrèle avec la présence d'une microcéphalie (Spohr et coll., 2007). Les grandes études comme celles d'Astley et coll. ont en fait confirmé qu'il existe un continuum de sévérité syndromique allant de variétés cliniques où tous les symptômes sont présents de façon marquée à des situations où seule l'atteinte cérébrale fonctionnelle est objectivable par le clinicien. Récemment, des travaux de morphométrie 3D assistée par ordinateur ont montré que l'on peut reconstruire à partir d'une série de patients la gamme complète de l'atteinte malformative de la face et passer continument d'une morphologie représentative de la population générale à celle où les anomalies oculaires et labiales supérieures caractéristiques sont maximales (Suttie et coll., 2013). L'œil du morphologiste discrétise donc un symptôme continu lorsqu'il décide s'il existe ou non une dysmorphie faciale.

Syndrome d'alcoolisation foétale (SAF) : forme clinique complète spécifique

Le syndrome d'alcoolisation foétale ou SAF⁸⁵ correspond à la situation où il existe chez un individu une atteinte concomitante indéniable de la croissance staturo-pondérale, de la morphologie faciale et de l'anatomie fonctionnelle du cerveau. Les trois symptômes canoniques sont alors cotés 4/4 dans le formalisme de Astley et Clarren. Il s'agit d'une situation singulière plus encore par sa spécificité que par sa sévérité. En effet, dans ce cas de figure, le diagnostic syndromique donne un diagnostic étiologique de certitude (Astley, 2013). La spécificité du syndrome clinique est d'ailleurs

85. En anglais, pour *Fetal Alcohol Syndrome* (FAS).

suffisamment forte pour qu'on puisse porter le diagnostic de SAF en l'absence de certitude sur l'EPA. Seule une cotation à 1 de l'EPA doit faire reconsidérer l'ensemble de l'évaluation, à commencer par l'anamnèse obstétricale. La question de savoir jusqu'où on peut relâcher les critères cliniques tout en gardant une bonne imputabilité des troubles à l'EPA a été largement débattue. Elle est d'autant plus justifiée qu'il existe un continuum de sévérité qui n'est pas bien pris en compte par la fixation de seuils. Il semble qu'un diagnostic de SAF sans preuve d'EPA ne soit valide qu'en cas de dysmorphie complète, en particulier avec des fentes palpébrales significativement étroites (Astley, 2006). L'utilisation de méthodes de mesure, de courbes et de photographies de référence adaptées à la population rencontrée est du reste indispensable pour éviter les erreurs diagnostiques. Lorsque l'EPA est avérée et ce quelle que soit son importance (hors consommation anecdotique ; voir la partie intitulée « Variabilité d'expression [...] avec l'environnement » dans la présente communication), on peut porter un diagnostic de SAF alors que les symptômes ne sont que d'intensité modérée et cotés 3/4. Il faut rappeler ici que l'évaluation normative d'un déficit de croissance staturale et céphalique est toujours à relativiser en pratique clinique puisqu'on ne tient pas compte du potentiel de croissance effectif représenté par la taille cible (ou génétique) du sujet. Il en résulte qu'une mesure dans les limites inférieures de la normale peut masquer une insuffisance de croissance tout à fait réelle compte tenu de ce qu'on aurait pu observer en l'absence d'EPA. Il faut rajouter à cela qu'un certain rattrapage est parfois observé dans les mensurations au cours de la croissance. Ainsi, lorsque l'atteinte fonctionnelle cérébrale est sévère (coté 3/4) et la dysmorphie nette (3/4 ou 4/4), l'absence de retard de croissance autorise néanmoins à porter un diagnostic de SAF dit partiel (SAFp) dont l'imputabilité à l'EPA est toujours considérée comme forte.

Autres troubles causés par l'alcoolisation fœtale (TCAF)

L'effort de caractérisation clinique syndromique qui fonde la définition actuelle du SAF a pour but d'asseoir la spécificité du diagnostic étiologique sous-jacent, c'est-à-dire de l'imputabilité des troubles à l'EPA. Cette spécificité est obtenue au prix de l'exclusion des cas où la sévérité et donc la visibilité clinique de certains symptômes sont insuffisantes ou absentes. Or, s'il existe une corrélation positive entre la sévérité des différentes atteintes statur pondérale, morphologique et neurologique, cette corrélation n'est pas totale, particulièrement en ce qui concerne le retentissement fonctionnel de l'atteinte cérébrale qui peut être important en l'absence d'autre symptôme cliniquement décelable. En effet, les études portant sur de grandes séries prospectives (Day et coll., 1994 ; Larroque et coll., 1995 et 1998 ; Kuehn et

coll., 2012) ou transversales (Astley, 2010 ; Mattson et coll., 2013) ont montré que les sujets exposés *in utero* à l'alcool présentent un excès de troubles des apprentissages et du comportement au-delà de l'existence d'anomalies morphologiques et de croissance staturo-pondérale ou cérébrale cliniquement décelables (pour description de ces grandes séries ; voir Inserm, 2001). Ainsi, dans une série de 1 400 patients de tous âges consultant pour EPA dans les centres de diagnostic dédiés de l'État de Washington aux États-Unis, seuls 13 % présentaient un SAF, mais à l'inverse seuls 10 % ne présentaient ni anomalies physiques ni troubles neuro-cognitifs significatifs (Astley, 2010), soit près de 90 % de TCAF. Il faut noter que seul 1 % des patients présentait une maladie du développement d'origine génétique cliniquement décelable et indépendante de l'EPA. Dans une étude collaborative internationale (6 sites) du consortium CIFAS (*Collaborative Initiative on Fetal Alcohol Spectrum Disorders*) portant sur plus de 200 patients exposés lourdement (voir la partie intitulée « Variabilité d'expression [...] avec l'environnement » dans la présente communication) à l'alcool *in utero*, 70 % des patients présentaient un diagnostic potentiel de TCAF (Mattson et coll., 2013). Au-delà du biais de consultation (recrutement) qui existe nécessairement dans ce type d'étude, la prévalence très élevée et la sévérité de ces troubles (25 % de niveau 3 dans l'étude de l'État de Washington) montrent que l'EPA est un facteur de vulnérabilité neuro-cognitive majeure qu'il est impossible de réduire à la simple coïncidence de facteurs de vulnérabilité psycho-socio-éducatifs (Streissguth et coll., 1989). Cette prévalence élevée est du reste confirmée par les plus rares études strictement prospectives comme celle menée par le NIH et l'Université du Chili qui ne retrouvent que 20 % d'enfants sans aucune anomalie à 8 ans sur 100 EPA lourde (Kuehn et coll., 2012). Par ailleurs, les études de ces dernières années en neuro-imagerie ont apporté un argument de plus en faveur de l'imputabilité des troubles neuro-cognitifs à l'EPA, même en l'absence de SAF, en démontrant l'existence d'anomalies cérébrales structurales récurrentes (Norman et coll., 2009 ; Lebel et coll., 2011), dont la plus attendue est un déficit de croissance infra-clinique. Le fait que ces anomalies aient pu être rapprochées de celles observées en cas de SAF (Astley et coll., 2009a, b et c) est un argument de plus en faveur d'un continuum d'expression des conséquences de l'EPA y compris à l'échelle infra-clinique.

Pour argumenter le diagnostic en cas d'absence des éléments cliniques malformatifs du SAF, il faudrait donc disposer d'éléments complémentaires para-cliniques (radiologique, biologique, électrophysiologique), ou mêmes neuropsychologiques (profil comportemental et cognitif), susceptibles d'être spécifiques des conséquences de l'alcoolisation fœtale. Ce type d'élément n'est pas aujourd'hui disponible en pratique courante. Le diagnostic de TCAF

sans SAF reste donc un diagnostic syndromique qui associe des déficits neuro-cognitifs avérés et symptomatiques à une EPA en l'absence d'autres maladies neuro-développementales décelables. La valeur étiologique de ce diagnostic est présomptive à tel point que certains proposent de parler de troubles neuro-cognitifs « associés à l'alcoolisation fœtale » voire simplement « en contexte d'alcoolisation fœtale » (Astley et Clarren, 2000). Plus généralement, on pourra retenir l'appellation « troubles neurodéveloppementaux » en contexte d'alcoolisation fœtale qui respecte l'acronyme TCAF. Toute suspicion de TCAF, en particulier hors SAF, doit donc bénéficier d'une enquête diagnostique différentielle incluant la recherche des causes les plus fréquentes correspondant au phénotype neuro-cognitif du patient, dans la limite des recommandations existant en dehors d'une EPA. Quoiqu'il en soit, une fois écartés ces diagnostics différentiels, l'argument de fréquence en faveur d'un TCAF doit être considéré comme lourd au regard des connaissances actuelles.

Tableau I : Les 4 axes essentiels du diagnostic clinique de TCAF

Croissance staturo-pondérale	Mensuration à la naissance, courbe de croissance, mensurations actuelles	WHO
Morphologie faciale	Examen clinique, photographies standardisées	
	Description de la lèvre et du philtrum	Astley et Clarren, 1995 et 1999
	Mesure des fentes palpébrales	Strömmland et coll., 1999 ; Clarren et coll., 2010
Développement cérébral	PC à la naissance, courbe de PC, PC actuel*	Lepetit et Sempé, 1998 ; WHO
	Psychométrie composite, mémoire de travail	1
	Attention, fonction exécutives	2
	Bilan orthophonique	
	Bilan psycho-moteur (surtout avant 3 à 6 ans)	
	Évaluation du fonctionnement adaptatif	3
	Résultats scolaires	
Exposition prénatale à l'alcool	Anamnèse, interrogatoire individuel, documentation extérieure (dossier médical, entourage)	Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, 2011

* Une IRM cérébrale est envisageable pour rechercher une anomalie en particulier calleuse mais elle n'est pas formellement indiquée hors recommandation par ailleurs ; (1) de type Wechsler (WPPSI, WISC, WAIS) ou K-ABC par exemple ; (2) Connors ou BRIEF ; (3) VABS

Abréviation : PC : Périmètre crânien

Déficiences cognitives et troubles du comportement : déficits généralisés mais profils évocateurs

La nature des troubles cognitifs et comportementaux induit par l'EPA en cas de SAF et autres TCAF a fait l'objet de très nombreuses études depuis les descriptions princeps des années 1970. Il en ressort que les déficits fonctionnels sont largement généralisés (Mattson et coll., 2011), s'accompagnant

d'une diminution de l'efficacité intellectuelle par rapport à la population générale, indépendamment des paramètres socio-économiques, éducatifs et culturels, de l'ordre de 10 (TCAF hors SAF) à 20 points (SAF) de QI total en moyenne (Sampson et coll., 2000 ; Astley et coll., 2009a, b et c). Cet effet indéniable mais relativement modéré sur le fonctionnement intellectuel global conduit à ce qu'environ 70 % des sujets présentant un SAF, et jusqu'à 90 % des sujets présentant un autre TACF, aient une efficacité dans l'intervalle de normalité (QI total > 70) (Sampson et coll., 2000). Pour autant, les capacités adaptatives des sujets semblent plus affectées que ne le laisseraient penser leurs performances intellectuelles globales (score adaptatif composite de Vineland inférieur à la population générale de 30 à 40 points en moyenne) (Sampson et coll., 2000 ; Astley et coll., 2009a, b et c), en particulier concernant l'adaptation sociale (Carmichael-Olson et coll., 1998 ; Thomas et coll., 1998). Plusieurs facteurs pourraient rendre compte de cette différence entre fonctionnement intellectuel et adaptatif, à commencer par un biais d'évaluation lorsque les questionnaires de fonctionnement adaptatif sont remplis uniquement par les parents biologiques. L'interaction négative du faible niveau intellectuel avec des conditions environnementales difficiles pourrait aussi expliquer un potentiel adaptatif moins bon qu'attendu, l'EPA rendant plus vulnérable aux facteurs socio-économiques défavorables (Yumoto et coll., 2008). Enfin, il est possible que des déficits fonctionnels intrinsèques mal appréciés par les mesures de QI total contribuent à un profil neuro-cognitif singulier particulièrement vulnérant sur le plan adaptatif.

Plusieurs auteurs ont fait récemment le point sur l'existence d'un tel profil neuro-cognitif (Kodituwakku, 2009 ; Mattson et Riley, 2011) à partir des déficits rapportés dans la littérature. Ce profil, s'il existe, ne semble pas reposer sur une dissociation verbale/non verbale (Mattson et Riley, 1998). En revanche, le déficit des capacités attentionnelles et exécutives (Kodituwakku et coll., 1995 ; Connor et coll., 1999 ; Mattson et coll., 1999), a été mis en avant de façon récurrente. Il a d'ailleurs été démontré que le profil des performances obtenues à une batterie de 22 tests couvrant essentiellement les fonctions exécutives, de perception et de traitement spatial était plus informatif que l'efficacité intellectuelle seule (QI total) pour distinguer un sujet présentant un TCAF (EPA lourde) d'un sujet contrôle de la population générale (Mattson et coll., 2010). Le même résultat a pu être obtenu avec une batterie de 11 tests essentiellement exécutifs, pour distinguer TCAF (EPA lourde), déficits attentionnels avec hyperactivité (DAH) sans EPA, et contrôles (Mattson et coll., 2013). D'un point de vue strictement cognitif, une des difficultés dans la mise en évidence d'un tel profil consiste à tenir compte de l'existence d'une diminution, même modeste, de l'efficacité intellectuelle dans l'interprétation des performances cognitives, adaptatives et des

comportements inadaptés rapportés. De rares études ont ainsi contrôlé le paramètre d'efficacité intellectuelle, statistiquement ou à l'aide de groupes de contrôles appariés sur le QI total, et montré que certains déficits mnésiques, exécutifs et de cognition sociale persistaient néanmoins (Coles et coll., 2010 et 2011 ; Vaurio et coll., 2011 ; Quattlebaum et O'Connor, 2013). De même, dans les limites de l'interprétation des questionnaires parentaux, les difficultés d'adaptation sociale et les troubles externalisés du comportement semblent ne pas dépendre exclusivement du déficit intellectuel (Carmichael-Olson et coll., 1998 ; Thomas et coll., 1998 ; Mattson et Riley, 2000). Dans le même esprit, certains auteurs ont comparé spécifiquement des sujets présentant un TCAF à des sujets présentant un déficit attentionnel avec hyperactivité (DAH). Le DAH est un syndrome cognitif et comportemental sans signification étiologique, dont on peut retenir une forme idiopathique lorsque le syndrome est isolé et sans cause retrouvée. Parmi les individus, 50-80 % présentant un TCAF rempliraient les critères du DAH (Streissguth et coll., 1999 ; Streissguth et coll., 2004 ; Bhatara et coll., 2006 ; Fryer et coll., 2007 ; Jacobson et coll., 2011) mais là encore, il semble que le déficit exécutif et adaptatif ne soit que partiellement similaire (Mattson et coll., 2011).

Au total, le déficit neuro-cognitif très généralisé lié à l'EPA est encore mal compris dans son hétérogénéité éventuelle, son extension à la cognition sociale (Kully-Martens et coll., 2012), aux fonctions émotionnelles (Molteni et coll., 2014) ou aux fonctions d'intégration sensori-motrice (Stade et coll., 2006 ; Franklin et coll., 2008). S'il n'est pas aujourd'hui possible de dégager un profil neuro-cognitif spécifique utilisable en pratique clinique, en particulier diagnostique, il faut néanmoins retenir que la population des sujets porteurs d'un SAF ou autre TCAF présente une vulnérabilité dans ses apprentissages et son autonomisation qui va au-delà de son niveau d'efficacité intellectuelle, que l'origine de ce surhandicap soit dans la nature du déficit neuro-cognitif ou liée à l'interaction négative avec un environnement souvent fragilisant. Quoiqu'il en soit, les explorations fonctionnelles proposées à chaque sujet doivent permettre de préciser à l'échelle individuelle le profil de fonctionnement cognitif et adaptatif, social et affectif, afin d'adapter au mieux la prise en charge et d'éviter que l'essentiel du surhandicap ne soit secondaire à une mauvaise prise en compte des déficits primitifs (Streissguth et coll., 1996).

Variabilité d'expression : entre mode de consommation, susceptibilité individuelle et interaction avec l'environnement

La variabilité dans l'expression et la sévérité des TCAF qui s'exprime au sein du continuum clinique et neuro-anatomique précédemment décrit est particulièrement importante. Le facteur explicatif le plus évident est bien sûr la variance dans l'EPA elle-même. Si le type de boisson alcoolisée n'a pas d'importance avérée en soi, la quantité d'alcool ingéré et le moment de cette ingestion sont eux déterminants. Le fait que la période de sensibilité à l'alcool du développement humain soit à la fois très étendue et différente selon les structures complique singulièrement l'appréciation de la dose (cumulative ou aux pics) et explique l'importance des variations dans le temps de l'exposition (1^{er}, 2^e ou 3^e trimestre de grossesse). Il est ainsi classique de distinguer la quantité moyenne consommée (par jour ou semaine) de la quantité moyenne ou maximale par occasion, toutes trois exprimées en gramme d'alcool pur ou verre standard (environ 10 g mais variable selon les pays). Tant dans les modèles animaux (Riley et coll., 1979 ; Clarren et coll., 1988) que chez l'humain (Ernhart et coll., 1987 ; Sampson et coll., 2000 ; Sood et coll., 2001), un effet dose a été mis en évidence à la fois sur le plan anatomique et fonctionnel, sans qu'il soit possible de dégager de façon sûre un seuil d'innocuité pour l'EPA (pour revue sur l'exposition aux faibles doses voir : Stratton et coll., 1996). Cet effet dose est mesurable à partir des consommations moyennes, ce qui ne doit pas masquer l'importance des pics de consommation et d'alcoolémie (« *binge drinking* » : beuverie ou alcoolisation paroxystique), dont l'effet potentiellement plus délétère à dose cumulée égale a été suggéré par de nombreuses études expérimentales (Bonthius et West, 1990 ; Maier et West, 2001) et épidémio-cliniques (Jacobson et Jacobson, 1999 ; Sayal et coll., 2014 ; Flak et coll., 2014). Conformément à la fenêtre de sensibilité du développement cranio-facial, l'apparition de la dysmorphie faciale spécifique du SAF est corrélée à une consommation d'alcool importante en début de gestation (Sulik et Johnston, 1983), soit au premier trimestre de grossesse (Ernhart et coll., 1987 ; Astley, 2010). La chronologie de l'exposition pourrait aussi avoir un effet relativement subtil sur la nature des déficits fonctionnels observés (Mantha et coll., 2013). Ainsi chronicité, intensité et « *timing* » de la consommation alcoolique sont impliqués dans la variabilité des conséquences de l'EPA (May et coll., 2013).

L'importance quantitative et qualitative de l'EPA n'est cependant pas le seul déterminant de la variabilité d'expression des TCAF. L'existence d'une susceptibilité individuelle d'origine génétique est fortement suggérée par le fait que les différentes souches des modèles animaux ne présentent pas la même sensibilité en particulier en ce qui concerne les atteintes faciales (Chen et

coll., 2000 ; Su et coll., 2001) ou la restriction de croissance cérébrale (Goodlett et coll., 1989). Cette susceptibilité génétique est confirmée en pratique clinique par l'existence d'une concordance totale des symptômes entre jumeaux monozygotes alors qu'elle est volontiers incomplète (de l'ordre de 2/3) chez les jumeaux dizygotes (Streissguth et Dehaene, 1993). Le substratum moléculaire de cette variabilité de sensibilité individuelle à l'EPA est en cours d'exploration (Green et Stoler, 2007 ; de Licon et coll., 2009 ; Dou et coll., 2013) et pourrait concerner l'enfant mais aussi la mère.

Si le mode de consommation alcoolique et la susceptibilité génétique individuelle semblent être les deux déterminants principaux de la variance d'expression des TCAF, ils ne sont probablement pas les seuls. Parmi les autres variables périnatales suggérées par les études épidémiologiques, on trouve l'âge maternel (Jacobson et coll., 1996) mais aussi son statut nutritionnel (May et coll., 2008 et 2014) et plus globalement le niveau socio-économique. Par ailleurs, au-delà de la période néonatale, l'environnement socio-économique, culturel, éducatif et affectif de l'enfant est un déterminant essentiel de son devenir susceptible de modifier sensiblement la nature et l'expression des déficits neuro-cognitifs liés à l'EPA (Yumoto et coll., 2008). Ces paramètres environnementaux associés à l'EPA sont fondamentaux en ce qu'ils constituent des leviers potentiels d'intervention thérapeutique préventive ou modulatrice autres que la limitation de la consommation d'alcool.

Le caractère multifactoriel du déterminisme de la variabilité des TCAF complique évidemment l'établissement et surtout l'interprétation à l'échelle individuelle d'un éventuel seuil de dangerosité de la consommation d'alcool pendant la grossesse. La recommandation généralisée de s'abstenir de toute consommation d'alcool pendant la grossesse (« Zéro Alcool pendant la grossesse ») n'est donc pas pour l'heure discutable à la lumière des dernières méta-analyses (Flak et coll., 2014). À titre indicatif, les niveaux de sévérité d'exposition à l'alcool du tableau II peuvent être proposés (adapté de Mattson et coll., 2010). De façon pragmatique, face à une consommation clairement contrôlée pendant la grossesse menant à une exposition légère et occasionnelle (tableau II) crédible, le praticien peut se montrer rassurant, en particulier rétrospectivement. Par ailleurs, le fait que l'effet dose soit majeur est un argument pour soutenir et mettre en œuvre toute démarche visant à réduire la consommation individuelle à défaut de pouvoir la stopper.

Tableau II : Niveaux d'exposition prénatale à l'alcool

Exposition importante	> 14 verres par semaine en moyenne ou > 4 verres par occasion au moins une fois par semaine (seuil OMS de consommation responsable d'alcool pour la femme non enceinte)
Exposition modérée	≥ 1 verre par semaine en moyenne* ou > 2 verres par occasion
Exposition légère et occasionnelle	< 1 verre par semaine en moyenne* et toujours ≤ 2 verres par occasion

* Au minimum trimestrielle sinon mensuelle

Importance sanitaire d'un problème sociétal méconnu : épidémiologie, conscientisation et prévention

Prévalence du syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) et de l'ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (ETCAF)⁸⁶

Dans le monde

La prévalence des troubles causés par l'alcoolisation fœtale est à mettre en relation avec les consommations d'alcool pendant la grossesse enregistrées dans les pays respectifs. À titre d'exemple, aux États-Unis, 7,6 % des femmes enceintes déclaraient avoir consommé de l'alcool au cours du dernier mois précédent l'enquête *versus* 51,5 % pour les femmes non enceintes. La prévalence du *binge drinking* est estimée respectivement à 1,4 % et 15 % (CDC, 2012). Au Canada, 10,8 % des femmes enceintes déclaraient consommer de l'alcool pendant la grossesse (Walker et coll., 2011) contre 11,1 % au Japon (Yamamoto et coll., 2008) et 16,4 % en Corée du Sud (Lee et coll., 2010). En conséquence, la littérature internationale recense de fortes disparités dans les taux de prévalence du syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) et de l'ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (ETCAF) (May et coll., 2009) qui ne s'expliquent pas seulement par la variabilité de la consommation d'alcool pendant la grossesse.

Si cette variabilité révèle parfois bien de réelles disparités géographiques, elles s'expliquent le plus souvent par des différences dans les critères de diagnostic mobilisés (May et coll., 2009 ; Lange et coll., 2013), dans les méthodes de recueil de données mises en œuvre (May et Gossage, 2001), mais aussi dans les populations (minorité ethnique, population d'âge spécifique...) ou périodes étudiées. Pour l'ensemble de ces raisons, les données

86. ETCAF : Ensemble des TCAF (troubles causés par l'alcoolisation fœtale) (FASD : *Fetal Alcohol Spectrum Disorders*)

Autres TCAF : TCAF ne réunissant pas les critères du SAF (syndrome d'alcoolisation fœtale) (FAE or ARND). En pratique, TCAF et ETCAF sont de plus en plus confondus tels que TCAF = SAF + autres TCAF.

internationales relatives à la prévalence du syndrome d'alcoolisation fœtale, estimée entre 1 et 3 ‰, et de l'ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale, évaluée à 1 ‰, sont difficilement comparables (Astley, 2010).

Depuis la description du SAF par Lemoine (1968) et les critères de Jones (1975), les guides de diagnostic et les recommandations se sont multipliés affectant de fait les estimations des taux de prévalence du SAF et l'ETCA rapportées par les études épidémiologiques internationales. Actuellement, on recense cinq guides de référence mobilisant chacun leurs critères de diagnostic (Stratton et coll., 1996 ; Astley et coll., 2004a ; Bertrand et coll., 2004 ; Hoyme et coll., 2005 ; Chudley et coll., 2005). De plus, la revue de la littérature met en évidence trois méthodes distinctes de recueil de données :

- le système de surveillance « passive » à partir d'archives locales (certificats de naissances, registres des enfants porteurs de handicaps, dossiers médicaux ou d'adoption) présentant l'avantage d'être peu coûteux ;
- les études cliniques prospectives menées auprès des femmes enceintes dans des hôpitaux visant à diagnostiquer les nouveau-nés ;
- l'approche « active » de repérage très coûteuse en temps et en argent où des chercheurs expérimentés recrutent des enfants potentiellement porteurs de ETCAF au sein de population spécifique. Les taux de prévalence les plus élevés rapportés par la littérature internationale sont estimés à partir de cette dernière approche « active » tandis que les taux les plus faibles sont évalués à partir du système de surveillance « passive ». Cette sous-évaluation s'explique par les difficultés à poser un diagnostic à la naissance par des médecins non spécialistes et entraîne leur absence dans les dossiers médicaux.

Si l'on se base sur les registres de naissances (système de surveillance « passive »), les études américaines rapportent des taux de prévalence du SAF de 0,2 ‰ entre 1979 et 1992, de 0,37 à 0,67 ‰ entre 1992 et 1993. Ces taux masquent des disparités entre groupes ethniques puisque sur la période 1981-1986, on recense une prévalence de 0,03 ‰ pour les asiatiques, 0,08 ‰ pour les hispaniques, 0,09 ‰ dans la population blanche, 0,6 ‰ pour les Afro-américains, et de 2,8 ‰ dans la population indienne (Chavez et coll., 1988). En Australie, ce taux était estimé à 0,06 ‰ (Burns et coll., 2013) par les mêmes méthodes.

Les études cliniques menées par des professionnels formés à poser le diagnostic estiment un taux de prévalence du SAF à 1,9 ‰ au sein des pays occidentaux et à 2,2 ‰ en Amérique du Nord (Abel et Sokol, 1987). Plus récemment, une étude américaine rapportait une prévalence du SAF comprise entre 0,5 et 3 ‰ (Astley, 2010). Mais là encore, ces taux masquent

de grandes disparités comme par exemple aux États-Unis où il variait de 2,29 % dans les populations économiquement défavorisées à 0,26 % dans la population blanche appartenant à la classe moyenne et supérieure (Abel, 1995). En Europe, les taux de prévalence suivants ont été rapportés : 1,6 % à Göteborg en Suède (Olegard et coll., 1979), 1,2 % à Roubaix en France (Dehaene et coll., 1991).

Enfin, les taux de prévalence du SAF rapportés par la littérature internationale sont nettement plus élevés dans les études ayant opté pour une approche active de repérage. Ces études s'intéressent le plus souvent à des populations économiquement défavorisées au sein de régions spécifiques (Viljoen et coll., 2005 ; May et coll., 2007). Aux États-Unis, une étude ancienne évoquait des taux de prévalence du SAF compris entre 0,1 % dans la population Caucasienne et 120 % au sein des populations indiennes de Colombie Britannique (Robinson, 1987). Plus récemment, des études locales menées en milieu scolaire rapportent des taux de prévalence compris entre 65 et 74 % dans une région ouest du Cap en Afrique du Sud (May et coll., 2007), de 16,9 % dans une région urbaine de Croatie (Petkovic et Barisic, 2013). Ou encore, une prévalence comprise entre 3,7 et 9,2 % dans la région du Lazio en Italie (May et coll., 2006), et entre 6,4 et 11,3 % aux États-Unis (May et coll., 2009).

En France

D'après l'enquête nationale périnatale, 2,5 % des femmes déclarent avoir consommé des boissons alcoolisées plus d'une fois par mois pendant leur grossesse, 3,2 % des femmes avouent une consommation avant de se savoir enceinte et 17 % évoquent une consommation inférieure ou égale à une fois par mois ou moins. Au final, la consommation de boissons alcoolisées concerne près de 23 % des femmes enceintes (Saurel-Cubizolles et coll., 2013). Quant aux épisodes d'alcoolisation ponctuelle, ils auraient concerné près de 2,5 % des femmes se sachant enceintes (Saurel-Cubizolles et coll., 2013).

En dépit de ce constat, il semble assez difficile de mobiliser les professionnels de santé autour de cette problématique ainsi que celle du diagnostic à la naissance, en raison tant de la permanence du tabou entourant la consommation d'alcool pendant la grossesse que du manque de formation des professionnels de santé, ce qui explique en partie l'absence de données nationales quant à sa prévalence (Bloch et coll., 2009).

À défaut de données nationales, nous disposons de quelques données locales très parcellaires issues d'enquêtes quantitatives reposant sur des populations

de faible effectif. En 1991, le taux de prévalence du SAF à la maternité de Roubaix était estimée à 1,2 ‰ et celui des autres ETCAF à 4,8 ‰ (Dehaene et coll., 1991 ; Inserm, 2001). Entre 2006 et 2008, une étude de faisabilité de la surveillance à la naissance du SAF à partir des registres de malformations congénitales a été réalisée par l'InVS (Bloch et coll., 2009). Menée auprès de cinq départements, cette étude a été confrontée à des difficultés méthodologiques propres au système de surveillance « passive » et à une faible mobilisation des services hospitaliers, ce qui contribue à une sous-estimation des taux de prévalence du SAF et autres TCAF. À l'issue de cette étude, seuls 12 nouveau-nés ont été diagnostiqués et confirmés porteurs du SAF à 9 mois et 17 qualifiés de « cas douteux » ou potentiellement porteurs des TCAF. Par ailleurs, le taux de prévalence du SAF rapporté par cette étude est très variable non seulement d'un département à l'autre (0,53 ‰ en Alsace et 0,06 ‰ en Rhône-Alpes), mais aussi d'une année à l'autre (0,81 ‰ en 2006 et 0,29 ‰ en 2007 en Alsace). À la même période, une étude auprès des maternités d'Auvergne révèle un taux de prévalence du SAF de 1,8 ‰ (De Chazeron et coll., 2008). Plus récemment encore, ce taux mesuré à partir du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), est évalué à 0,09 ‰ avec un taux nettement plus élevé à l'Île de la Réunion, en Haute-Normandie, dans le Nord-Pas-de-Calais, en Auvergne et en Alsace (Bloch et coll., 2009). Ces disparités régionales tiennent certes à des niveaux différents de consommation d'alcool mais aussi au fait que de nombreux nouveau-nés ne sont pas diagnostiqués dans les régions où les professionnels de santé ne sont pas sensibilisés à ce syndrome. En dépit du caractère parcellaire et fragile de ces données, il est notable qu'avec un risque avant tout de sous-estimation, plusieurs d'entre elles retrouvent des incidences comparables à celle de la littérature internationale, autour de 1 ‰ pour les formes complètes de SAF, accréditant l'hypothèse d'une situation d'ordre de grandeur comparable en France.

Coût sociétal du handicap lié à l'alcoolisation fœtale

En France, il est d'autant plus difficile de mesurer le coût financier du SAF et des autres TCAF pour la société que ce coût est fonction d'un taux de prévalence du syndrome encore très mal connu, fonction de l'investissement spécifique d'équipe médicale dans le diagnostic s'expliquant par l'histoire loco-régionale (Dartiguenave et Toutain, 2014).

À ce jour, une seule étude a été menée en France sur le coût de ce handicap lié à l'alcoolisation fœtale (Guyet, 2009 ; Guyet-Job et coll., 2012). Elle rapporte un coût individuel (prenant en compte la prise en charge médicale,

sociale, médico-éducative, éducative et familiale) jusqu'à l'âge de 20 ans de 520 000 euros pour la forme la plus grave (Guyet, 2009). La rareté des publications françaises s'explique aussi par le tabou entourant ce sujet dans une société française où « la santé n'avait pas de prix jusqu'à il y a peu » (Guyet et coll., 2012) contrairement aux pays anglo-saxons où les publications sur les coûts économiques des troubles causés par l'alcoolisation foetale sont nombreuses (Harwood et Napolitano, 1985 ; Abel et Sokol, 1991 ; Rice et coll., 1991 ; Lupton, 2003 ; Lupton et coll., 2004 ; Stade et coll., 2006 ; Fuchs et coll., 2008 ; Thanh et Jonsson, 2009).

Les publications américaines et canadiennes sont plus nombreuses mais la comparabilité des coûts rapportés par ces études est difficile en raison de méthodologies et d'indicateurs mobilisés différents. En effet, tous les coûts directs (en matière de santé, d'éducation, de services sociaux pour les canadiens ; et de santé, de logement, d'éducation spécialisée pour les américains) et indirects (notamment la perte de productivité) ne sont pas toujours intégrés aux estimations finales parfois par manque de disponibilité et d'accessibilité des indicateurs (Popova et coll., 2011). De plus, ce coût est estimé soit pour l'ensemble de la population atteinte une année donnée, soit individuellement pour l'ensemble de la vie avec l'hypothèse d'une espérance de vie à la naissance de 65 ans. Enfin, ce coût est donné le plus souvent pour des populations distinctes, les porteurs des ETCAF dans les études canadiennes et pour les porteurs de la forme la plus grave dans les études américaines (Popova et coll., 2011). En conséquence, les coûts enregistrent une variabilité très importante d'une étude à l'autre. Au Canada, le coût annuel pour l'ensemble des porteurs de ces troubles âgés entre 0 et 53 ans était estimé à 5,3 milliards de dollars canadiens en 2009 soit un coût annuel de 22 473 dollars pour chaque personne atteinte (Jacobs, 2010 ; Stade et coll., 2009). Aux États-Unis, le coût individuel à vie d'un porteur du SAF était évalué à 2 millions de dollars (Pinto et Schub, 2012). À ces différences méthodologiques de comptage et de population étudiée, s'ajoute une autre difficulté majeure : l'impossibilité de la prise en compte de la singularité des trajectoires de vie (Popova et coll., 2011). Enfin, le coût humain supporté par les familles, par définition inestimable financièrement, n'est pas intégré à ces estimations (Guyet et coll., 2012).

Connaissances et représentations : soignants, enseignants, familles et grand public

En population générale

La question des connaissances et des représentations de la consommation d'alcool pendant la grossesse a été peu traitée en France comme à l'étranger (Stutts et coll., 1997 ; Audet et coll., 2006). Trois enquêtes sur ce thème en France peuvent être évoquées : la première quantitative et les deux suivantes qualitatives.

La première enquête quantitative (Guillemont et Léon, 2008) a été réalisée presque trois ans avant l'application de l'amendement Payet datant du 3 octobre 2007 imposant l'apposition d'un message sanitaire sur les bouteilles de boissons alcoolisées préconisant l'abstinence de toute consommation pendant la grossesse. Cette enquête visait à mesurer les connaissances des Français sur les risques liés à la consommation d'alcool pendant la grossesse.

Les résultats révélaient que les Français connaissaient, pour la plupart d'entre eux (82 %), la recommandation de l'abstinence pendant la grossesse mais aussi l'existence de risques liés à l'exposition prénatale à l'alcool. Cependant, les résultats mettaient en exergue que leurs connaissances étaient imparfaites tant sur les niveaux de consommation, que sur les périodes de consommations à risques ou encore sur les différents types d'alcool. Plus spécifiquement, la recommandation de l'abstinence était mal comprise dans la mesure où elle n'était pas perçue comme absolue (33 %), le premier trimestre de la grossesse était perçu comme l'unique période à risque (50 %) et seules les boissons fortement alcoolisées étaient considérées à bannir pendant la grossesse (33 %). Afin de mesurer l'impact des campagnes de prévention « zéro alcool pendant la grossesse » et de l'apposition du pictogramme sur les bouteilles de boissons alcoolisées sur l'évolution des connaissances des Français quant aux risques liés à la consommation d'alcool pendant la grossesse, l'enquête quantitative menée en 2004 a été renouvelée en 2007 (Guillemont et Léon, 2008). Les résultats montraient une amélioration sensible des connaissances des Français de la recommandation de l'abstinence d'alcool pendant la grossesse (87 %) et des périodes de consommation à risques, avec surtout la permanence du premier trimestre estimé comme seule période à risque (45 %). Cependant, leur méconnaissance persistait en ce qui concerne la distinction entre les « alcools doux » et les « alcools forts ». Cette enquête révélait également des résultats différents en fonction de l'âge de l'enquêté (les meilleures connaissances des périodes de risques émanaient des femmes les plus âgées), de son niveau de diplôme, les plus diplômés jugeant inexactes les recommandations relatives au vin.

La seconde enquête, quant à elle qualitative, menée en 2007 visait à identifier les représentations des consommations d'alcool des femmes enceintes (Toutain, 2009 et 2011). Le choix a été fait pour cette enquête, de recueillir et d'analyser le contenu des discussions de quarante-deux femmes enceintes à différents termes de leur grossesse sur des forums de discussions Internet, outil récent de communication et donc original de recueil d'un corpus à la fin des années 2000, dans lesquels les femmes s'exprimaient sur le thème « Alcool et Grossesse » dans la rubrique « Alimentation et grossesse ».

Les résultats tendaient à confirmer ceux des enquêtes quantitatives menées par l'Inpes, à savoir une mauvaise compréhension de la recommandation de l'abstinence, à l'exception des femmes exerçant une profession médicale et des abstinentes. La représentation dominante de ces femmes ne portait pas sur l'abstinence⁸⁷ mais plutôt sur la tolérance⁸⁸ de quelques écarts de consommation de temps à autre pour se faire plaisir et se détendre. Ce constat se vérifiait surtout chez les mères ayant un niveau d'études élevé (niveau secondaire et supérieur), et/ou chez les mères ayant consommé de l'alcool pendant leur grossesse. Par ailleurs, pour ces femmes, les différents alcools n'auraient pas les mêmes effets, seuls les alcools forts ayant des effets délétères pour l'enfant à naître. Leurs sources de connaissances concernant la consommation d'alcool étaient diverses : ouvrages scientifiques pour les plus diplômées ; émissions télévisuelles ou sites Internet ou encore campagnes de prévention menées par le gouvernement pour les autres. Il est notable que les informations données par les professionnels de santé au cours des visites prénatales étaient très peu présentes dans le discours de ces femmes. Elles percevaient d'ailleurs leurs gynécologues comme des sources d'informations contradictoires. Les femmes, surtout celles avec un niveau d'étude secondaire, se référaient abondamment à l'expérience de leur mère et minimisaient de ce fait les dangers de la consommation d'alcool. Elles démontraient ainsi concrètement par leur histoire de vie familiale que cette consommation n'avait pas eu forcément des effets délétères sur le fœtus. La mère avec son récit d'expérience, semblait être la personne dont l'opinion sur la consommation d'alcool a le plus de poids eu égard aux autres membres de la famille très peu présents dans les discussions de ces internautes.

En résumé, cette étude qualitative montre que les représentations des femmes se construisent à partir des perceptions du risque, qui sont fonction des connaissances, du niveau d'études, de la profession exercée, du nombre d'enfants mais aussi de l'expérience de leur propre mère. Par ailleurs, les représentations des femmes des milieux sociaux les moins favorisés s'appuient

87. Ne pas avoir consommé de l'alcool au cours des douze derniers mois.

88. Avoir consommé de l'alcool une à deux fois par mois au cours des douze derniers mois.

davantage sur le « sens commun » tandis que celles des femmes des milieux les plus favorisés et/ou exerçant une profession médicale se fondent surtout sur des connaissances scientifiques. Quoiqu'il en soit, la part de cette information obtenue auprès du soignant impliqué dans le suivi de la femme ou de la grossesse apparaît faible.

Cette enquête qualitative a été répétée en 2010. Les résultats confirment l'efficacité du message de prévention concernant la nécessité de l'abstinence de toute consommation d'alcool pendant la grossesse (Toutain, 2011). Près de 87 % des femmes (Guillemont et Léon, 2008) savent maintenant que la consommation d'alcool pendant la grossesse est nocive pour le fœtus, ce qui les amène à s'interroger en cas de découverte tardive de la grossesse associée à une consommation d'alcool en tout début de grossesse. Néanmoins, les représentations dominantes opposant le « bien boire », les alcools doux et le « mal boire » les alcools forts, persistent : l'équivalence entre les différents types d'alcool est seulement mieux intégrée pour les femmes des milieux sociaux les plus favorisés (Toutain, 2011).

Les seules enquêtes quantitatives et qualitatives sur les connaissances et les représentations du grand public relatives aux risques liés à la consommation d'alcool pendant la grossesse menées entre 2004 et 2010 (Guillemont et coll., 2006 ; Guillemont et Léon, 2008 ; Toutain, 2009 et 2011) révèlent toutefois une évolution positive des connaissances avec un déplacement de la norme sociale en la matière vers le « zéro alcool ».

En revanche, il n'existe pas d'enquête mesurant l'impact du pictogramme et des campagnes d'information sur les niveaux de consommation d'alcool des femmes enceintes (Saurel-Cubizolles et coll., 2013). Deux enquêtes nationales sont disponibles pour mesurer la consommation des femmes enceintes et son évolution : d'une part, l'enquête portant sur la période périnatale menée en milieu médical au moment de l'accouchement (ENP, 1995, 1998 et 2010⁸⁹) et d'autre part, l'enquête nationale du Baromètre Santé (Beck et coll., 2011). Pour les enquêtes périnatales, les données disponibles concernent les années 1998 et 2010 car la question relative à la consommation d'alcool avait été retirée en 2003. Ses concepteurs avaient estimé que la sous-déclaration trop importante pour cet item, entraînait un manque de fiabilité de l'estimation des quantités. Quant à l'enquête nationale du Baromètre Santé, elle a intégré une variable sur la grossesse seulement depuis 2005.

89. <http://www.perinat-france.org/portail-professionnel/plansrapports/enquetes-perinatales/enquetes-nationales/enquete-nationale-perinatale-230.html>

Les résultats de l'enquête périnatale de 1995 et 2010 montrent une relative stabilité de la proportion des abstinentes de 75 % à 77 % même si cette proportion concernait seulement le troisième trimestre en 1995 (Saurel-Cubizolles et coll., 2013). En conséquence, la proportion de femmes enceintes consommant de l'alcool demeure non négligeable, autour de 23 % (Beck et coll., 2011 ; Saurel-Cubizolles et coll., 2013). Cette proportion augmente avec l'âge et la parité, elle est aussi plus importante chez les femmes vivant en couple de cadres supérieurs ou d'agriculteurs, de nationalité française, avec des niveaux d'études élevés (Saurel-Cubizolles et coll., 2013). Les résultats du Baromètre Santé, quant à eux, montrent des proportions plus élevées de consommatrices d'alcool pendant la grossesse de l'ordre de 32 % (Beck et coll., 2013), mais une évolution à la baisse des quantités d'alcool consommées, de près de quatre fois moindre en volume (Beck et coll., 2013). En dépit de ces évolutions favorables, il reste encore un pourcentage non négligeable de femmes enceintes à convaincre de la nécessité de s'abstenir de consommer de l'alcool, mais les campagnes de prévention visant à éloigner les femmes enceintes de l'alcool ont vraisemblablement porté leur fruit (Beck et coll., 2013).

Chez les professionnels de santé

La majorité des professionnels de santé éprouvent de grandes difficultés à parler d'alcool avec une femme enceinte (Dumas et coll., 2006). Ces difficultés s'expliquent, pour les professionnels les plus âgés, par la quasi-absence de cette problématique dans les programmes d'enseignement en médecine avant les années 1990 et pour les plus jeunes par un enseignement insuffisamment orienté vers l'abord de ce sujet avec la femme enceinte (Toutain, 2009). Les praticiens français sont également globalement hostiles à toute forme de « fichage » des femmes enceintes consommatrices, bien que certaines équipes recourent parfois à des tests biologiques ou à des mesures de signalement des enfants à naître, pratique commune à d'autres pays (Abel et coll., 2002). Néanmoins, depuis quelques années, les professionnels intéressés par cette problématique peuvent compléter leur formation initiale par des formations continues facultatives, dont l'offre (Lejeune, 2001 ; Chabrolle et Chabrolle, 2005) tend à se développer tant au niveau universitaire qu'associatif (SAF-France, GEGA). Notons qu'une faible croissance fœtale (ou une cardiopathie ou une agénésie calleuse) ou un retard de croissance globale ou céphalique, ou des troubles neuro-cognitifs constituent autant de signaux d'alerte d'une éventuelle consommation d'alcool de la mère pendant la grossesse.

En dépit du développement de l'offre de formation et des campagnes de prévention, les professionnels de santé semblent toujours assez mal à l'aise

pour aborder ce sujet (ministère de la Santé, 2011). La consommation d'alcool pendant la grossesse constitue encore pour eux un sujet tabou en raison du déni de l'alcoolisme féminin et de la peur de heurter ou de culpabiliser la femme enceinte par des questions qu'elle pourrait juger déplacées sur l'alcool. Et quand bien même cette question est abordée par les femmes elles-mêmes, les discours et recommandations des professionnels de santé restent non homogènes sur les risques et les conséquences pour l'enfant à naître (Toutain, 2009 et 2011) avec une tendance à la banalisation du risque pour des consommations considérées souvent comme modérées sans éléments objectifs.

De plus, les représentations anciennes associées au syndrome sont encore très ancrées au sein des professionnels de santé. Qualifié de « tragédie du quart monde » (Dehaene et coll., 1981 et 1991), les études menées dans les années 1980 ont mis en exergue le fait qu'il concernait davantage les familles nombreuses disposant de faibles revenus, en grande précarité économique, connaissant des problèmes de malnutrition, de violences conjugales, ayant peu accès à l'information médicale et aux soins (Lejeune, 2001). La forte prégnance de ce modèle au sein de notre société conduit de nombreux professionnels de santé à ne pas se sentir concerné par ce problème de santé publique, leurs patientes ne correspondant pas au profil décrit. Or, il s'avère que les mères issues des milieux aisés ne sont pas pour autant épargnées, mais elles accèdent plus facilement au diagnostic prénatal et aux soins précoces pour leur nouveau-né que les autres femmes ou échappent aux repérages par les services sociaux (Simmat-Durand, 2009). Cette observation montre le besoin de formation des professionnels de santé sur la manière d'aborder ce sujet sensible avec leur patiente et la nécessité de travailler sur leurs représentations (Claudon et Toutain, 2014). Le besoin de formation est aussi manifeste pour les professionnels de la justice. Les adolescents et les adultes atteints de troubles causés par l'alcoolisation fœtale sont à haut risque d'être confrontés un jour au système judiciaire aussi bien comme contrevenants que comme victimes (Popova et coll., 2011). Nombreux finissent en prison, récidivent et/ou sont eux-mêmes victimes (*Institute for Health Economics*, 2013). Selon une étude canadienne (Popova et coll., 2011), les adolescents porteurs des TCAF auraient dix-neuf fois plus de risque d'être incarcérés une année donnée que les adolescents non porteurs.

Un handicap évitable : niveaux d'intervention pour une prévention généralisée

L'enjeu de santé publique que constitue la prise en compte des conséquences de l'EPA est majeur compte tenu de la fréquence du problème et du coût humain et sociétal. Cet enjeu est double : d'une part sortir de l'anonymat médical et diagnostique des personnes affectées par un SAF ou un autre TCAF pour mieux les prendre en charge, d'autre part prévenir la maladie en limitant l'EPA. En effet, la morbidité induite par l'EPA est fondamentalement une morbidité limitable, quand bien même la réalité des addictions ne la rendrait pas totalement évitable.

Prévention en population générale et éducation à la santé

La recommandation de ne pas consommer d'alcool pendant la grossesse a été largement diffusée aux professionnels de santé et au grand public depuis l'amendement Payet de 2005 (intégré dans la loi du 11 février 2005 relative aux droits des personnes handicapées et son arrêté du 2 octobre 2006) imposant l'apposition d'un message sanitaire sur les bouteilles d'alcool à l'attention des femmes enceintes.

Pour le grand public, l'Inpes a mené deux campagnes d'information sur la prévention et une sensibilisation aux risques sanitaires de la consommation d'alcool pendant la grossesse dans les collèges et les lycées. La première campagne a été réalisée à l'automne 2006 au moment de la publication de l'arrêté, et elle s'est traduite par une annonce dans la presse régionale et nationale qui donnait une forte visibilité au pictogramme et au message sanitaire « Zéro alcool pendant la grossesse » (Inpes, 2005 et 2006). Une seconde campagne a été menée en 2007 et a été étendue à la presse télévisuelle, parentale, féminine et santé mais aussi à la presse professionnelle médicale (Guillemont et Léon, 2008). Des documents adressés plus particulièrement aux femmes enceintes et abordant cette problématique ont été mis à leur disposition comme « le guide nutrition pendant et avant la grossesse » (Inpes) ou encore « le carnet de santé maternité » (ministère de la Santé).

Parallèlement à ces campagnes destinées au grand public, l'Inpes, comme la loi l'avait prévue, a diffusé cette information aux professionnels de la santé (gynécologues, sages-femmes, PMI) au moyen d'un courrier de sensibilisation accompagné de cartes postales d'information à remettre aux patientes (Inpes, 2006). En dépit de ces actions et de la diffusion de documents comme « Alcool et médecine générale » (Inpes), il semble toujours difficile pour les professionnels de santé d'aborder ce sujet (Ministère de la Santé, 2011). De multiples raisons peuvent être avancées face à cette difficulté : tabou, déni,

résignation liée à un sentiment d'incapacité d'agir, désertion de cette problématique considérée comme trop compliquée et dépassant le champ d'intervention ou de disponibilité du professionnel.

En 2011, un guide « Alcool et grossesse » édité sous l'égide du ministère de la Santé visait à donner des pistes aux professionnels de la santé pour aborder la question de l'alcool pendant la grossesse (Anglade et coll., 2011). L'année 2013 a vu la publication d'une fiche mémo par la Haute Autorité de Santé dont l'objectif était d'aider les professionnels de santé à repérer et à orienter d'une part, les femmes enceintes ayant une problématique avec l'alcool et d'autre part, les enfants à risque d'avoir été exposés à l'alcool (HAS, 2013).

Prévention primaire périnatale et limitation des risques

La prévention primaire périnatale est un enjeu majeur de limitation des risques périnataux dont fait partie l'exposition *in utero* à l'alcool (Tough et coll., 2005). Les consultations pré-conceptionnelles au cours desquelles le médecin traitant anticipe le projet de maternité des femmes en âge de procréer et les consultations de suivi de grossesse y compris l'entretien du 4^e mois de grossesse constituent des moments clés pour aborder la question des facteurs de vulnérabilité périnataux. Afin de repérer ces facteurs, les professionnels de santé disposent d'outils de dépistage systématique des consommations d'alcool avant et pendant la grossesse (Sokol et coll., 1989 ; Fline-Barthes et coll., 2014) mais aussi des stratégies de conseil et d'intervention ciblée de type entretien motivationnel (Floyd et coll., 2009). Même si ces interventions ne sont pas aisées à mener et leurs effets évidemment non garantis, des études suggèrent fortement leur efficacité au moins partielle (Stade et coll., 2009). La limitation ou réduction du risque lié à la consommation alcool à l'échelle individuelle est aussi un objectif compte tenu de l'effet-dose prédisant que toute réduction d'épisode ponctuel d'alcoolisation (EPA) est susceptible d'avoir un bénéfice pour l'enfant et sa mère, constat vérifié en pratique clinique (Rosett et coll., 1980).

Prévention de la récidive

Le repérage des mères à haut risque lors du diagnostic de leur enfant (CDC, 1998 ; Astley et coll., 2000) permet la mise en place d'interventions de prévention secondaire pour les grossesses à venir. Ces interventions conduisent à mettre un terme à une histoire intergénérationnelle (Toutain et Lamblin, 2013). Une étude américaine menée dans l'État de Washington mesurant l'impact de ces interventions de prévention secondaire portant sur les formes complètes du syndrome d'alcoolisation fœtale selon les critères

restrictifs d'Astley et de Clarren montre des résultats très encourageants avec une baisse de la prévalence des troubles causés par l'alcoolisation fœtale avec seulement celle de la positivité du critère d'EPA (Astley, 2004).

Nécessité d'une prise en charge précoce adaptée : suivi de l'enfant exposé, diagnostic et soin des personnes affectées

Exposition prénatale à l'alcool (EPA) : une indication à un suivi d'enfant vulnérable

La notion d'enfant vulnérable sur le plan neuro-développemental recouvre toutes les situations où l'adéquation entre les capacités d'un enfant et ses conditions de vie n'est pas optimale, ne garantit pas un développement moteur, cognitif et affectif complet et harmonieux, ce qui peut conduire à un décalage des acquisitions psychomotrices, des difficultés apprentissages scolaires et une inadaptation sociale avec perte d'autonomie. Les situations vulnérantes sont donc tant celles qui diminuent les capacités intrinsèques de l'enfant, que celles qui dégradent ses conditions de vie et de construction de soi. Les grandes causes environnementales de perturbation précoce du développement cérébral comme la grande prématurité, l'anoxo-ischémie périnatale et l'exposition prénatale aux toxiques comme l'alcool sont responsables d'une grande part de cette vulnérabilité (Msall et coll., 1998 ; Olness, 2003) avec des conséquences relativement comparables en termes de prévalence et de risque encouru. La particularité de l'EPA est qu'il s'agit souvent d'un double facteur de vulnérabilité associant aux déficits constitutifs de l'embryo-fœtopathie alcoolique, des conditions de vie dégradées sur le plan socio-économique, éducatif et affectif. Par définition, l'expression d'une vulnérabilité neuro-développementale n'est pas strictement déterministe et les facteurs prédictifs périnataux ne sont pas meilleurs pour l'EPA que pour les autres causes précédemment citées, même si certains ont pu être proposés (par exemple l'existence d'une microcéphalie, d'épisode d'alcoolisation paroxystique ou des marqueurs de risques cumulés chez les mères ; Coles et coll., 2000). Dans toutes ces situations pathologiques, il est pourtant établi que des interventions précoces visant à stimuler les acquisitions difficiles (rééducation), à éclairer l'investissement éducatif parental (guidance parentale préventive et proactive) et à faciliter l'insertion sociale et communautaire sont modestement mais durablement bénéfiques (pour revue, voir Guralnick, 2005 ; Bonnier, 2008 ; Hadders-Algra, 2011). Dans le cas de l'EPA, l'amélioration des conditions de vie dégradées s'inscrit aussi dans cette stratégie de prise en charge précoce. Afin de dépister au plus tôt

les enfants susceptibles de bénéficier de telles interventions, il est donc nécessaire de proposer une surveillance neuro-développementale accrue (Msall, 2006) du nourrisson et du petit enfant (âge pré-scolaire) vulnérable, qui renforce la surveillance recommandée en population générale. Cette démarche d'identification de suivi de l'enfant vulnérable pour des interventions précoces a été poussée dans le cas de l'EPA jusqu'à l'expérimentation d'un dépistage universel via le dosage d'esters éthyliques d'acides gras dans le méconium, avec référence des enfants dépistés dans un réseau de suivi d'enfants sains et vulnérables au Canada (« *Healthy Babies, Healthy children* », Ontario) (Zelner et coll., 2010 et 2012).

En France, la circulaire relative au cahier des charges national des réseaux de santé en périnatalité (Circulaire DHOS/O1/O3/CNAMTS n° 2006-151)⁹⁰ identifie à plusieurs reprises l'EPA comme un objectif à part entière à travers :

- l'application des recommandations existantes concernant alcool et grossesse⁹¹ ;
- la mise en place des stratégies de repérage de l'EPA⁹² ;
- la mise en commun de la population maternelle et infantile à haut risque périnatal⁹³.

Il existe un certain retard à la mise en place de cette politique en direction des enfants exposés *in utero* à l'alcool et donc à risque de SAF et autre TCAF même si certains réseaux régionaux ont commencé travailler dans ce sens (par exemple le Réseau Périnatalité en Région Haute-Normandie, le Réseau Périnatal Naître et Grandir en Languedoc-Roussillon, le Réseau Périnatal Paris Nord-Est). Quoiqu'il en soit de ces prises en charge en réseau et de leur seuil d'éligibilité, l'identification d'une EPA significative devrait conduire à un renforcement de la surveillance du développement psychomoteur et des apprentissages par la PMI, le pédiatre ou le médecin traitant, avec une vigilance

90. Circulaire DHOS/O1/O3/CNAMTS n° 2006-151 du 30 mars 2006 relative au cahier des charges national des réseaux de santé en périnatalité. Ministère de la Santé et des Solidarités, 2006 (accessible sur : <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2006/06-04/a0040022.htm>)

91. « Le réseau a connaissance de l'actualité de ces recommandations et de ces référentiels élaborés au plan national par les sociétés savantes impliquées dans la périnatalité et par la Haute Autorité de Santé. Il les diffuse et les applique en son sein [...] À titre d'exemple, seront concernés : [...] la conférence de consensus concernant grossesse et tabac, grossesse et alcool ; »

92. « Alcool : le réseau met au point une stratégie de repérage et de quantification de la prise d'alcool pendant la grossesse, et décrit les modalités de prise en charge proposées, notamment les liens organisés avec les centres d'alcoologie. »

93. « Population des mères à haut risque périnatal : (...) alcoolisation maternelle ; »
« Les enfants concernés : [...] il convient de choisir des groupes qui paraissent les plus à risque et notamment : [...] les enfants présentant un risque particulier éventuel sur le plan psychique et/ou somatique ».

accrue concernant les conditions de vie et d'éducation de l'enfant pouvant impliquer des intervenants du secteur social. L'objectif commun à tout suivi d'enfant vulnérable est de mettre en place les soutiens médico-psycho-sociaux adaptés s'il existe des fragilités familiales patentées et de proposer des interventions précoces devant toute perturbation des acquisitions psychomotrices ou des apprentissages (Dartiguenave et Toutain, 2014).

Circonstances évocatrices du diagnostic : de nombreuses portes d'entrée à ne pas négliger

La notion d'une EPA à travers le suivi de l'enfant exposé *in utero* à l'alcool est la porte d'entrée naturelle du diagnostic d'un TCAF mais ce n'est évidemment pas la seule, et probablement pas la principale à l'heure où le dépistage périnatal de cette vulnérabilité est sinon insuffisamment pratiqué du moins insuffisamment efficace. Les outils développés pour ce dépistage prospectif pendant et avant la grossesse ont été évoqués précédemment (Sokol et coll., 1989 ; Fline-Barthes et coll., 2014), et font l'objet en France d'un guide à l'usage des professionnels édité par le ministère de la Santé (Anglade et coll., 2011). Leur généralisation devrait permettre de mieux identifier les enfants vulnérables. À distance de la période périnatale, l'identification de populations à haut risque d'EPA, et donc de TCAF, a aussi été proposée : enfants placés, enfants adoptés, contexte d'abus d'autres substances par la mère (Astley et coll., 2002 ; Landgren et coll., 2010 ; Tenenbaum et coll., 2011), voire personnes incarcérées qu'elles soient encore mineures ou pas (Popova et coll., 2011). Une attention particulière doit être portée dans ces populations aux symptômes, en particulier neuro-cognitifs et comportementaux, évocateurs de TCAF.

À l'inverse, il faut savoir évoquer l'alcoolisation fœtale, alors que l'EPA n'est pas connue a priori, dans de nombreuses situations pathologiques où elle constitue un diagnostic différentiel pertinent par argument de fréquence, puis se donner les moyens par l'analyse clinique anamnesticque, dysmorphologique et syndromique de la confirmer ou de l'éliminer. L'ensemble de ces circonstances à risque ou évocatrices est répertorié en France dans une fiche mémo de la Haute Autorité de Santé relative au repérage du SAF et des autres TCAF (HAS, 2013).

En anténatal, le grand signe d'appel échographique est bien entendu le retard de croissance intra-utérin, surtout s'il est proportionnel, c'est-à-dire associé à un déficit de croissance du périmètre crânien. L'existence d'une agénésie calleuse totale ou partielle doit aussi faire évoquer le diagnostic puisqu'environ 1 SAF complet sur 10 présente une anomalie calleuse (Astley et coll., 2009a, b et c ; Lebel et coll., 2011). De même, certaines malformations cardiaques,

en particulier les communications inter-atriales, inter-ventriculaires et dans une moindre mesure la tétralogie de Fallot, sont particulièrement fréquentes en cas de TCAF et surtout de SAF (Löser et Majewski, 1977 ; Dupuis et coll., 1978 ; Smith et coll., 1981 ; Burd et coll., 2007), même si elles constituent des critères peu spécifiques et peu sensibles qui ne sont plus retenus dans toutes les classifications syndromiques. Il est notable que ces signes d'appel échographique constituent des motifs très fréquents de recours à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

Après la naissance, l'association retard de croissance staturo-pondéral et microcéphalie, même relative (estimer le périmètre crânien cible à partir des périmètres crâniens parentaux et dans la fratrie), est aussi une circonstance de consultation pédiatrique non spécifique relativement fréquente mais évocatrice. En cas de découverte postnatale d'une communication intracardiaque anormale ou d'une anomalie calleuse, la question de l'EPA doit aussi être soulevée. Mais au-delà de l'ensemble de ces points d'appels anatomiques et anthropométriques, ce sont les manifestations fonctionnelles qui constituent la première porte d'entrée des TCAF en pratique pédiatrique et pédopsychiatrique, ce d'autant qu'elles peuvent en constituer la seule manifestation cliniquement décelable. Par argument de fréquence et compte tenu de la grande variété de sévérité et d'expression cognitivo-comportementale des TCAF, il faut évoquer ce diagnostic devant : un retard psychomoteur (décalage des acquisitions psychomotrices), un trouble des apprentissages précoces et scolaires, un trouble de l'attention, un trouble du comportement et/ou de l'adaptation sociale inexplicables, même en l'absence de notion claire d'alcoolisation durant la grossesse. De façon plus syndromique, ces situations recouvrent des déficits intellectuels le plus souvent légers (parfois modérés), des efficiences intellectuelles limites, des déficits attentionnels avec hyperactivité régulièrement associés à des comportements oppositionnels avec provocation (ou comportements opposants/défiants) (Kodituwakku, 2009 ; Mattson et Riley, 2011). Si l'inadaptation sociale et l'instabilité émotionnelle sont fréquentes (Kully-Martens et coll., 2012 ; Molteno et coll., 2014) et potentiellement associées à des difficultés dans l'utilisation fine et pragmatique du langage (Coggins et coll., 2007 ; Thorne et coll., 2007 ; Wyper et Rasmussen, 2011), le syndrome autistique n'est pas, sauf exception, un mode de présentation. Pour préciser la portée diagnostique d'un trouble de l'adaptation et du comportement, il est possible de s'appuyer sur l'échelle comportementale en contexte d'alcoolisation fœtale proposée par Ann Streissguth (1998). Il faut enfin remarquer que l'existence d'une épilepsie d'allure généralisée est une situation fréquente chez l'enfant exposé *in utero* à l'alcool (Bell et coll., 2010), même si la prévalence très élevée de ce problème en population pédiatrique n'en fait pas une circonstance évocatrice du diagnostic de TCAF.

Intérêt du diagnostic et objectifs de la prise en charge des TCAF : soulager, adapter, protéger

Les objectifs de la prise en charge du SAF et des autres TCAF sont communs à ceux des autres maladies du développement responsables de troubles cognitifs et comportementaux de sévérité comparable, mais ils s'inscrivent dans un contexte rendu singulier par le facteur étiologique et son contexte qui exacerbe à la fois certaines souffrances, certains besoins et certains risques.

L'intérêt premier du diagnostic est souvent de soulager la quête d'explications parentales et de rectifier certaines interprétations erronées ou réductrices des difficultés de l'enfant : problèmes strictement éducatifs ou strictement liés à un parcours de vie difficile (Dartiguenave et Toutain, 2014). Le caractère culpabilisant du diagnostic pour la famille biologique, particulièrement pour la mère, doit conduire à bien préparer et encadrer l'annonce (Salmon, 2008), mais ne doit pas servir de prétexte à renoncer à celle-ci, encore moins à l'investigation de l'EPA. En effet, les études réalisées chez les mères consommatrices d'alcool (Astley et coll., 2000 ; Salmon, 2008 ; Astley, 2013) comme en population générale (Hicks et coll., 2009) montrent que les femmes sont demandeuses d'information pour elles et leurs enfants, favorables au diagnostic et au dépistage à partir du moment où une prise en charge leur est proposée. Il est frappant en pratique clinique comme dans les rares études qui abordent ce point (Salmon, 2008) de voir combien l'absence de réponse diagnostique claire est pourvoyeuse de souffrance et d'impossibilité d'alliance thérapeutique (Dartiguenave et Toutain, 2014). L'accumulation des diagnostics fonctionnels (DAH, « trouble oppositionnel », « multidys »...) ne recouvrant qu'une partie des difficultés des enfants est elle aussi mal vécue. Cette réalité est aussi retrouvée en contexte d'adoption. Finalement, il est probablement révélateur de constater qu'indépendamment de la prise en charge proposée, le devenir adaptatif et émotionnel des enfants présentant un SAF ou autre TCAF est meilleur en cas de diagnostic précoce (Alex et Feldmann, 2012).

Le diagnostic étiologique est aussi très utile pour guider une prise en charge dont l'objectif est *in fine* d'augmenter les capacités adaptatives de l'enfant en palliant au mieux les déficits primaires et en limitant au maximum l'apparition de handicaps secondaires. L'analyse fonctionnelle et comportementale d'un enfant présentant des troubles neuro-développementaux est un exercice difficile à l'échelle individuelle et pourtant indispensable pour proposer des interventions ciblées et réellement adaptées à ses besoins. Elle repose sur les évaluations neuropsychologique, psychoaffective et pédagogique. Les connaissances issues des études de groupes homogènes sur le plan étiologique, lorsqu'elles sont disponibles comme pour l'alcoolisation fœtale, permettent à la fois d'orienter ces explorations et de mieux les interpréter. En cas de SAF

ou autre TCAF, ces données de la littérature sont d'autant plus intéressantes que les résultats des évaluations « sur table », décontextualisées, peuvent se révéler décevants, mettant en évidence un niveau intellectuel limite ou dans la moyenne basse, peu dissocié en dehors d'un déficit attentionnel. Le caractère très dysexécutif par exemple peut n'être visible que dans l'anamnèse ou les grilles d'évaluation parentale et enseignante⁹⁴, révélé lorsque l'enfant évolue dans son milieu familial ou scolaire. Par ailleurs, la nature des déficits, réels mais volontiers peu visibles ou mal compris, autant que le contexte de vie souvent fragilisant sont responsables de l'apparition secondaire de troubles du comportement et de l'adaptation sociale qui grève l'insertion des sujets alors qu'ils sont au moins en partie évitables (Streissguth et coll., 1996). La prévention de ce surhandicap est l'un des objectifs principaux de la prise en charge.

Interventions spécifiques ou validées dans le contexte de la prise en charge globale des TCAF

Le caractère multifactoriel des difficultés rencontrées par les enfants présentant un SAF ou autre TCAF, tant compte tenu du caractère assez généralisé des déficits que de l'existence de facteurs environnementaux défavorisant, rend l'élaboration de stratégie d'intervention difficile. Pour être efficace, il s'agit tout à la fois de cibler les déficits primaires clefs, c'est-à-dire ceux qui perturbent le plus le fonctionnement écologique de l'enfant au-delà des scores standards des tests, et de tenter d'atténuer les différents désavantages environnementaux qui accompagnent le parcours de ces enfants (Paley et O'Connor, 2009). Dès lors, les interventions proposées ne concernent pas seulement l'enfant mais doivent aussi s'adresser à ses parents ou responsables (entourage, enseignants...) voire à son cadre de vie.

Les TCAF répondent aux interventions rééducatives, psychothérapeutiques et pédagogiques

L'éventail des interventions proposées et rapportées dans la littérature est trop important pour faire l'objet d'un rapport détaillé, ce d'autant que peu nombreuses sont celles dont la pertinence sinon l'efficacité est évaluée. Plusieurs revues critiques rigoureuses sur le plan méthodologique ont récemment fait le point sur la validation de ces interventions (Chandrasena et coll., 2009 ; Paley et O'Connor, 2009 et 2011 ; Peadon et coll., 2009 ; Bertrand, 2009 ; Kodituwakku et Kodituwakku, 2011). En dépit du faible nombre d'études remplissant les critères de qualité minimums requis en termes de niveau de preuve (12 seulement pour Peadon et coll., 2009), il ressort de ces revues que des bénéfices

durables peuvent être obtenus dans cette population pourtant difficile à prendre en charge. Il faut rappeler que la logique de ces interventions est aussi soutenue par les résultats de plusieurs études dans les modèles animaux murins qui documentent l'effet bénéfique des soins maternels au nouveau-né, de l'enrichissement de l'environnement post-natal et de séances de réhabilitation motrices (Hannigan et coll., 2007 ; Idrus et Thomas, 2011).

Dans le domaine rééducatif et pédagogique, des stratégies visant à améliorer le fonctionnement exécutif ont été régulièrement proposées puisque ce déficit est considéré comme particulièrement handicapant au cours des TCAF. Trois études rigoureuses rapportent l'effet positif significatif d'une thérapie de contrôle cognitif en milieu scolaire (Adnams et coll. in Riley et coll., 2003), d'auto-régulation par le psychomotricien ou l'ergothérapeute (Wells et coll., 2012) et d'entraînement attentionnel comportemental (Vernescu, 2007). Afin de compenser ce déficit d'organisation et d'autonomisation dans le travail, c'est autant la stratégie pédagogique qui doit être modifiée que l'environnement de travail de l'enfant (ergothérapie) afin qu'il puisse constituer un élément structurant de son fonctionnement cognitif et de son comportement en classe, une sorte de « cerveau extérieur » (Kalberg et Buckley, 2006 ; Green, 2007). Dans le registre des fonctions exécutives ou limitantes pour le fonctionnement global, l'entraînement de la mémoire de travail a été proposée avec un effet bénéfique s'étendant au-delà de l'augmentation des empan (Loomes et coll., 2008), à l'instar de ce qui a pu être retrouvé dans d'autres contextes pathologiques (par exemple la trisomie 21, Broadley et Mac Donald, 1993 ; Comblain, 1994). Au-delà des fonctions exécutives, l'efficacité d'une stratégie originale de rééducation logico-mathématique couplée à des mesures comportementales a été rapportée (Kable et coll., 2007 ; Coles et coll., 2009), de même que celle d'une intervention orthophonique sur le langage et l'accès à l'écrit (Adnams et coll., 2007).

Dans le domaine éducatif et social, deux études rigoureuses ont montré l'intérêt d'interventions visant à l'amélioration des comportements adaptatifs (exercices de réalité virtuelle) (Coles et coll., 2007) et des habiletés sociales (comportement avec les amis) (O'Connor et coll., 2006). En dépit d'un certain défaut de généralisation des acquis (à la maison mais pas à l'école par exemple), ces stratégies ont montré un impact mesurable en dehors du cadre de l'intervention.

Le maintien dans le temps des bénéfices obtenus à la fin des interventions est une question récurrente, même si dans la pratique la durée proposée en pratique dépasse volontiers celle testée dans les études. En dépit de cette limitation méthodologique, trois études parmi celles précédemment citées rapportent le maintien à 1, 3 et 6 mois des bénéfices obtenus dans des domaines aussi variés que la mémoire de travail, les habiletés sociales et le

raisonnement logico-mathématique (Loomes et coll., 2008 ; O'Connor et coll., 2006 ; Coles et coll., 2009).

Les traitements médicamenteux sont des adjuvants précieux des interventions non pharmacologiques

Compte tenu de la fréquence du DAH ou des comportements oppositionnels avec ou sans provocation chez les enfants présentant des TCAF, des traitements psychostimulants ou contenant et anti-impulsifs comme les neuroleptiques et la clonidine sont souvent proposés comme adjuvant des interventions non pharmacologiques précédemment discutées (Frankel et coll., 2006 ; Rowles et Findling, 2010). L'expérience clinique, au moins à court terme, est en faveur de type de prescriptions symptomatiques qui doivent être progressives dans les dosages proposés, adaptées et réévaluées à l'échelle individuelle en fonction de la réponse des troubles ciblés. Pour autant, les études de validation sont rares dans cette population, ce qui n'exclut pas que des enfants présentant des TCAF en particulier sans SAF aient été inclus dans les études beaucoup plus nombreuses retenant la seule présence d'un syndrome fonctionnel (DAH) sans considération étiologique. En la matière, les études dans les modèles animaux sont rares et peu informatives (Ulug et Riley, 1983 ; Hannigan et Randall, 1996). Néanmoins, deux études rigoureuses (schéma expérimental croisé) mais portant sur des effectifs très réduits montrent qu'un bénéfice du traitement par méthylphénidate est démontrable en contexte de TCAF avec hyperactivité (Synder et coll., 1997 ; Oesterheld et coll., 1998). L'éventuelle supériorité des amphétaminiques classiques sur le méthylphénidate a par ailleurs été discutée (O'Malley et coll., 2000), cette discussion n'ayant pas d'objet en France compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique à cette dernière molécule. Pour ce qui est des neuroleptiques, en particulier la risperidone, leur utilité est confortée par une étude mesurant l'effet potentialisant des traitements médicamenteux sur les interventions comportementales visant à l'amélioration des habiletés sociales (Frankel et coll., 2006).

Au-delà de l'évaluation à l'échelle du groupe de ces stratégies thérapeutiques adjuvantes, il faut signaler qu'il n'y a pas aujourd'hui d'argument pour limiter la prescription des traitements psychotropes à visée symptomatique chez les personnes présentant un TCAF à partir du moment où leur indication est retenue sur des critères cliniques validés par ailleurs (troubles attentionnel, anxieux, dépressif...). Il convient néanmoins de rappeler que pour limiter les effets indésirables en particulier initiaux, leur maniement doit être d'autant plus prudent et rigoureux que le terrain sous-jacent est fragilisé par une maladie neurodéveloppementale complexe.

L'implication des parents et la prise en charge socio-familiale sont indispensables

L'implication des parents ou responsables légaux dans la prise en charge des enfants porteurs de troubles neuro-cognitifs est une nécessité tant pragmatique que morale. Dans les contextes fragilisés voire défavorisés qui accompagnent souvent l'alcoolisation fœtale, ceux-ci sont fréquemment en difficulté par eux-mêmes ou devant les difficultés de leur enfant (Dartiguenave et Toutain, 2014). Des soins spécifiques, de même qu'un soutien socio-économique, sont parfois nécessaires, en particulier en cas d'alcoolisme ou de difficultés psychologiques trop importantes. Dans ce contexte, l'importance de la formation des travailleurs sociaux (Wright, 1981), des interventions médico-sociales précoces (Titran, 1998) et du soutien aux familles (Olson et coll., 2009) a été largement argumentée. Des prises en charge globale ciblant autant l'enfant que les parents ont été proposées (Mulvihill et coll. in Bertrand, 2009 ; Olson et coll. in Bertrand, 2009 ; Leenars et coll., 2012) afin que ceux-ci puissent comprendre et effectuer les démarches nécessaires au soin de l'enfant, adapter leur stratégie éducative, aider les personnels non spécialisés intervenant auprès de l'enfant et promouvoir le maintien et la généralisation des progrès réalisés au cours d'interventions rééducatives et psychothérapeutiques souvent proposées sur un temps réduit. Ce soutien doit aussi favoriser une meilleure gestion du stress parental induit par les difficultés de l'enfant et promouvoir une relation positive entre parents et enfant. Cela passe souvent par l'explication de la nature primitivement neuro-développementale des dysfonctions observées là où une perception souvent plus culpabilisante pour l'enfant s'est souvent installée. Ainsi, le couplage d'intervention de renforcement de compétence chez les parents à la rééducation (mathématique) ou la psychothérapie (habiletés sociales) de l'enfant a été proposé avec des résultats encourageants en particulier en termes de rémanence des progrès (O'Connor et coll., 2006 ; Coles et coll., 2009).

Stéphanie Toutain

*CERMES 3, Université Paris Descartes, UMR CNRS 8211,
Inserm U988, EHESS, Sorbonne Paris Cité*

David Germanaud

*AP-HP, Hôpital Robert Debré,
DHU PROTECT (Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité),
Service de Neurologie Pédiatrique et Pathologie Métabolique, Paris
CEA, NeuroSpin, Unité de Neuro-Imagerie Appliquée Clinique
et Translationnelle, UNIPEDIA (UMR 1129 Inserm-CEA-Université Paris
Descartes, Sorbonne Paris Cité), Gif-sur-Yvette*

BIBLIOGRAPHIE

ABEL EL. An update incidence of FAS-FAS is not an equal-opportunity birth defect. *Neurotoxicol Teratol* 1995, **17** : 437-443

ABEL EL, SOKOL RJ. Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS related anomalies. *Drug Alcohol Depend* 1987, **19** : 51-70

ABEL E, SOKOL R. A revised conservative estimate of the incidence of FAS and its economic impact. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 514-24

ABEL EL, KRUGER M. Physician attitudes concerning legal coercion of pregnant alcohol and drug abusers. *Am J Obstet Gynecol* 2002, **186** : 768-772

ADNAMS CM, SOROUR P, KALBERG WO, KODITUWAKKU P, PEROLD MD, et coll. Language and literacy outcomes from a pilot intervention study for children with fetal alcohol spectrum disorders in South Africa. *Alcohol* 2007, **41** : 403-414

ALATI R, DAVEY SMITH G, LEWIS SJ, SAYAL K, DRAPER ES, et coll. Effect of prenatal alcohol exposure on childhood academic outcomes: contrasting maternal and paternal associations in the ALSPAC study. *PLoS One* 2013, **8** : e74844

ALEX K, FELDMANN R. Children and adolescents with fetal alcohol syndrome (FAS): better social and emotional integration after early diagnosis. *Klin Padiatr* 2012, **224** : 66-71

ANGLADE C, BICHERON F, BLOCH J, BROSSARD V, CAMPGIL D, et coll. *Alcool et grossesse, parlons-en : guide à l'usage des professionnels*. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, Paris, 2011

ASTLEY SJ. Diagnostic guide for fetal alcohol spectrum disorders. Seattle, University of Washington, 3rd edition, 2004a

ASTLEY SJ. Comparison of the 4-digit diagnostic code and the Hoyme diagnostic guidelines for fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics* 2006, **118** : 1532-1545

ASTLEY SJ. Profile of the first 1,400 patients receiving diagnostic evaluations for fetal alcohol spectrum disorder at the Washington State Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic & Prevention Network. *Can J Clin Pharmacol* 2010, **17** : e132-e164

ASTLEY SJ. Validation of the fetal alcohol spectrum disorder (FASD) 4-Digit Diagnostic Code. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013, **20** : e416-467

ASTLEY SJ, CLARREN SK. A fetal alcohol syndrome screening tool. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 1565-1571

ASTLEY SJ, CLARREN SK. A case definition and photographic screening tool for the facial phenotype of fetal alcohol syndrome. *J Pediatr* 1996, **129** : 33-41

ASTLEY SJ, CLARREN SK. Diagnostic guide for fetal alcohol syndrome and related conditions: the 4-Digit Diagnostic Code. 2nd ed. Seattle, University of Washington Publication Services, 1999

ASTLEY SJ, CLARREN SK. Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: introducing the 4-digit diagnostic code. *Alcohol Alcohol* 2000, **35** : 400-410

ASTLEY SJ, BAILEY D, TALBOT C, CLARREN SK. Fetal alcohol syndrome (FAS) primary prevention through FAS diagnosis: I. Identification of high-risk birth mothers through the diagnosis of their children. *Alcohol Alcohol* 2000, **35** : 499-508

ASTLEY SJ, STACHOWIAK J, CLARREN SK, CLAUSEN C. Application of the fetal alcohol syndrome facial photographic screening tool in a foster care population. *J Pediatr* 2002, **141** : 712-717

ASTLEY SJ, AYLWARD EH, OLSON HC, KERNS K, BROOKS A, et coll. Magnetic resonance imaging outcomes from a comprehensive magnetic resonance study of children with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2009a, **33** : 1671-1689

ASTLEY SJ, OLSON HC, KERNS K, BROOKS A, AYLWARD EH, et coll. Neuropsychological and behavioral outcomes from a comprehensive magnetic resonance study of children with fetal alcohol spectrum disorders. *Can J Clin Pharmacol* 2009b, **16** : e178-e201

ASTLEY SJ, RICHARDS T, AYLWARD EH, OLSON HC, KERNS K, et coll. Magnetic resonance spectroscopy outcomes from a comprehensive magnetic resonance study of children with fetal alcohol spectrum disorders. *Magn Reson Imaging* 2009c, **27** : 760-778

AUDET C, APRIL N, GUYON L, DE KONINCK M. Représentations de la consommation d'alcool pendant la grossesse et perceptions des messages de prévention chez des femmes enceintes. Institut national de santé publique du Québec, 2006, 63 p.

BEARER CF, LEE S, SALVATOR AE, MINNES S, SWICK A, YAMASHITA T, SINGER LT. Ethyl linoleate in meconium: a biomarker for prenatal ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 487-493

BEARER CF, JACOBSON JL, JACOBSON SW, BARR D, CROXFORD J, et coll. Validation of a New Biomarker of Fetal Exposure to Alcohol. *J Pediatr* 2003, **143** : 463-469

BECK F, GUIGNARD R, RICHARD JB, TOVAR ML, SPILKA ML. Les usages des drogues en France en 2010. Tendances, Inpes 2011, 76, 6 p.

BECK F, RICHARD JB, DUMAS A, SIMMAT-DURAND L. Enquête sur la consommation de substances psychoactives des femmes actives. *La Santé en Action* 2013, **423** : 5-7

BELL SH, STADE B, REYNOLDS JN, RASMUSSEN C, ANDREW G, et coll. The remarkably high prevalence of epilepsy and seizure history in fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2010, **34** : 1084-1089

BERTRAND J, FLYOD RL, WEBER M, O'CONNOR M, RILEY EP, et coll. Fetal alcohol syndrome: guidelines for referral and diagnosis. Atlanta, Centers for Disease Control Prevention, 2004

BERTRAND J. Interventions for Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders Research Consortium. Interventions for children with fetal alcohol spectrum

disorders (FASDs): overview of findings for five innovative research projects. *Res Dev Disabil* 2009, **30** : 986-1006

BHATARA V, LOUDENBERG R, ELLIS R. Association of attention deficit hyperactivity disorder and gestational alcohol exposure: an exploratory study. *J Atten Disord* 2006, **9** : 515-522

BLOCH J, CANS C, DE VIGAN C, DE BROSSES L, DORAY B, et coll. Faisabilité de la surveillance du syndrome d'alcoolisation fœtale, France, 2006-2008. *BEH* 2009, **10-11** : 102-105

BONNIER C. Evaluation of early stimulation programs for enhancing brain development. *Acta Paediatr* 2008, **97** : 853-858

BONTHIUS DJ, WEST JR. Alcohol-induced neuronal loss in developing rats: increased brain damage with binge exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 107-118

BROADLEY I, MAC DONALD J. Teaching short term memory skills to children with Down's syndrome. *Downs Syndr Res Pract* 1993, **1** : 56-62

BURD L, HOFER R. Biomarkers for detection of prenatal alcohol exposure: a critical review of fatty acid ethyl esters in meconium. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008, **82** : 487-493

BURD L, DEAL E, RIOS R, ADICKES E, WYNNE J, KLUG MG. Congenital heart defects and fetal alcohol spectrum disorders. *Congenit Heart Dis* 2007, **2** : 250-255

BURNS L, BREEN C, BOWER C, O'LEARY, ELLIOTT EJ. Counting Fetal Alcohol Spectrum Disorder in Australia, The evidence and the challenges. *Drug Alcohol Rev* 2013, **32** : 461-467

CARMICHAEL-OLSON H, FELDMAN JJ, STREISSGUTH AP, SAMPSON PD, BOOKSTEIN FL. Neuropsychological deficits in adolescents with fetal alcohol syndrome: clinical findings. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 1998-2012

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Identification of children with fetal alcohol syndrome and opportunity for referral of their mothers for primary prevention-Washington, 1993-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998, **47** : 861-864

CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION). Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age-United States, 2006-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012, **61** : 534-538

CHABROLLE JP, CHABROLLE RM. Alcool et grossesse : Dépistage et prise en charge des enfants exposés *in utero* à l'alcool. Table ronde alcool et grossesse. Tours, XXXV^{es} Journées de la société française de médecine périnatale, 2005 : 1-15

CHANDRASENA AN, MUKHERJEE RAS, TURK J. Fetal alcohol spectrum disorders. An overview of interventions for affected individuals. *Child and Adolescent Mental Health* 2009, **14** : 162-167

CHAVEZ GF, CORDERO JF, BECERA JE. Leading major congenital malformations among minority groups in the United States, 1981-1986. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988, **37** : 17-14

CHEN SY, PERIASAMY A, YANG B, HERMAN B, JACOBSON K, SULIK KK. Differential sensitivity of mouse neural crest cells to ethanol-induced toxicity. *Alcohol* 2000, **20** : 75-81

CHUDLEY AE, CONRY J, COOK JL, LOOCK C, ROSALES T, et coll. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *CMAJ* 2005, **172** (5 suppl) : S1-S21

CLARREN SK, ASTLEY SJ, BOWDEN DM. Physical anomalies and developmental delays in nonhuman primate infants exposed to weekly doses of ethanol during gestation. *Teratology* 1988, **37** : 561-569

CLARREN SK, CHUDLEYAE, WONG L, FRIESEN J, BRANT R. Normal distribution of palpebral fissure lengths in Canadian school age children. *Can J Clin Pharmacol* 2010, **17** : e67-e78

CLAUDON M, TOUTAIN S. L'avance de la parole. *Alcoologie et Addictologie* 2014, **36** : 49-53

COGGINS TE, TIMLER GR, OLSWANG LB. A state of double jeopardy: impact of prenatal alcohol exposure and adverse environments on the social communicative abilities of school-age children with fetal alcohol spectrum disorder. *Lang Speech Hear Serv Sch* 2007, **38** : 117-127

COLEMAN LG JR, OGUZ I, LEE J, STYNER M, CREWS FT. Postnatal day 7 ethanol treatment causes persistent reductions in adult mouse brain volume and cortical neurons with sex specific effects on neurogenesis. *Alcohol* 2012, **46** : 603-612

COLES CD, KABLE JA, DREWS-BOTSCH C, FALEK A. Early identification of risk for effects of prenatal alcohol exposure. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 607-616

COLES CD, STRICKLAND DC, PADGETT L, BELLMOFF L. Games that "work": using computer games to teach alcohol-affected children about fire and street safety. *Res Dev Disabil* 2007, **28** : 518-530

COLES CD, KABLE JA, TADDEO E. Math performance and behavior problems in children affected by prenatal alcohol exposure: intervention and follow-up. *J Dev Behav Pediatr* 2009, **30** : 7-15

COLES CD, LYNCH ME, KABLE JA, JOHNSON KC, GOLDSTEIN FC. Verbal and nonverbal memory in adults prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2010, **34** : 897-906

COLES CD, GOLDSTEIN FC, LYNCH ME, CHEN X, KABLE JA, et coll. Memory and brain volume in adults prenatally exposed to alcohol. *Brain Cogn* 2011, **75** : 67-77

COMBLAIN A. Working memory in Down's syndrome: Training the rehearsal strategy. *Res Pract* 1994, **2** :123-126

CONNOR PD, STREISGUTH AP, SAMPSON PD, BOOKSTEIN FL, BARR HM. Executive functioning deficits in adults prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1395-1402

CUDD TA. Animal model systems for the study of alcohol teratology. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005, **230** : 389-393

DARTIGUENAVE C, TOUTAIN S. La tête en désordre. Paris, L'Harmattan, 2014, 235 p.

DAY NL, RICHARDSON GA, GEVA D, ROBLES N. Alcohol, marijuana, and tobacco: effects of prenatal exposure on offspring growth and morphology at age six. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 786-794

DE CHAZERON I, LIORCA PM, UGHETTO S, VENDITTELLI F, BOUSSIRON D, et coll. Is pregnancy the time to change alcohol consumption habits in France? *Alcohol Clin Exper Res* 2008, **32** : 868-873

DE LICONA HK, KARACAY B, MAHONEY J, MCDONALD E, LUANG T, BONTIUS DJ. A single exposure to alcohol during brain development induces microencephaly and neuronal losses in genetically susceptible mice, but not in wild type mice. *Neurotoxicology* 2009, **30** : 459-470

DEHAENE P. *La grossesse et l'alcool*. Presses Universitaires de France, 1995, 127 p.

DEHAENE P, CREPIN G, DELAHAUSSE G, QUERLEU D, WALBAUM R, et coll. Epidemiological aspects of foetal alcoholism syndrome. 45 cases. *Nouv Presse Med* 1981, **10** : 2639-2643

DEHAENE P, SAMAILLE-VILLETTE C, BOULANGER-FASQUELLE P, et coll. Diagnostic et prévalence de l'alcoolisation foétale en maternité. *Presse Med* 1991, **20** : 1002

DOU X, WILKEMEYER MF, MENKARI CE, PARNELL SE, SULIK KK, CHARNESS ME. Mitogen-activated protein kinase modulates ethanol inhibition of cell adhesion mediated by the L1 neural cell adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013, **110** : 5683-5688

DRISCOLL CD, STREISSGUTH AP, RILEY EP. Prenatal alcohol exposure: comparability of effects in humans and animal models. *Neurotoxicol Teratol* 1990, **12** : 231-237

DUMAS A, LEJEUNE C, SIMMAT-DURAND L, BONNAIRE C, MICHAUD P, HILLAIRE S. Prévention du Syndrome d'Alcoolisation Foétale (SAF). Pratiques et représentations des professionnels de la périnatalité. *Alcoologie et Addictologie* 2006, **28** : 311-317

DUPUIS C, DEHAENE P, DEROUBAIX-TELLA P, BLANC-GARIN AP, REY C, CARPENTER-COURAULT C. The heart diseases of children born to alcoholic mothers. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1978, **71** : 656-672

ERNHART CB, SOKOL RJ, MARTIER S, MORON P, NADLER D, et coll. Alcohol teratogenicity in the human: a detailed assessment of specificity, critical period, and threshold. *Am J Obstet Gynecol* 1987, **156** : 33-39

FLAK AL, SU S, BERTRAND J, DENNY CH, KESMODEL US, COGSWELL ME. The association of mild, moderate, and binge prenatal alcohol exposure and child neuropsychological outcomes: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2014, **38** : 214-226

FLINE-BARTHES MH, VANDENDRIESSCHE D, GAUGUE J, URSO L, THERBY D, SUBTIL D. Psychosocial vulnerability and substance use screening during pregnancy: Evaluation of a composite auto-questionnaire versus usual medical questioning. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2014, **29**. Pii: S0368-2315(14)00103-3

FLOYD RL, WEBER MK, DENNY C, O'CONNOR MJ. Prevention of fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2009, **15** : 193-199

FRANKEL F, PALEY B, MARQUARDT R, O'CONNOR M. Stimulants, neuroleptics, and children's friendship training for children with fetal alcohol spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006, **16** : 777-789

FRANKLIN L, DEITZ J, JIRIKOWIC T, ASTLEY S. Children with fetal alcohol spectrum disorders: problem behaviors and sensory processing. *Am J Occup Ther* 2008, **62** : 265-273

FRYER SL, MCGEE CL, MATT GE, RILEY EP, MATTSON SN. Evaluation of psychopathological conditions in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Pediatrics* 2007, **119** : e733-e741

FUCHS D, BURNSIDE L, MARCHENSKI S, MUDRY A, DE RIVIERE L. Economic Impact of children in care with FASD. Phase 1: Cost of children in care with FASD in Manitoba, 2008

FUKUI Y, SAKATA-HAGA H. Intrauterine environment-genome interaction and children's development (1): Ethanol: a teratogen in developing brain. *J Toxicol Sci* 2009, **34** (suppl 2) : SP273- SP278

GOH YI, CHUDLEY AE, CLARREN SK, KOREN G, ORRBINE E, et coll. Development of Canadian screening tools for fetal alcohol spectrum disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2008, **15** : e344-e366

GOODLETT CR, GILLIAM DM, NICHOLS JM, WEST JR. Genetic influences on brain growth restriction induced by development exposure to alcohol. *Neurotoxicology* 1989, **10** : 321-334

GREEN RF. Summary of workgroup meeting on use of family history information in pediatric primary care and public health. *Pediatrics* 2007, **120** (suppl 2) : S87-S100

GREEN RF, STOLER JM. Alcohol dehydrogenase 1B genotype and fetal alcohol syndrome: a HuGE minireview. *Am J Obstet Gynecol* 2007, **197** : 12-25

GUILLEMONT J, LÉON C. Alcool et grossesse : connaissances du grand public en 2007 et évolutions en trois ans. *Evolution* 2008, **15** : 1-6

GUILLEMONT J, ROSILIO T, DAVID M, LÉON C, ARWIDSON P. Connaissances des français sur les risques liés à la consommation d'alcool pendant la grossesse. *Evolution* 2006, **3** : 1-6

GURALNICK MJ. Early intervention for children with intellectual disabilities: Current knowledge and future prospects. *J Appl Res Intellect Disabil* 2005, **18** : 313-324

GUYET S. Aspects économiques de la prise en charge médico-sociale du syndrome d'alcoolisation foetale : à propos de 15 enfants suivis au groupe hospitalier du Havre entre 2002 et 2008. Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen, 2009

GUYET-JOB S, CHABROLLE JP, TOUTAIN S. Le syndrome d'alcoolisation foetale. Des coûts de prise en charge élevés les six premières années de vie. *Alcoologie et Addictologie* 2012, **34** : 97-104

HADDERS-ALGRA M. Challenges and limitations in early intervention. *Dev Med Child Neurol* 2011, **53 (suppl 4)** : 52-55

HANNIGAN JH, RANDALL S. Behavior Pharmacology in animals exposed prenatally to alcohol. In: *Fetal Alcohol Syndrome; from mechanism to prevention*. ABEL EL (Ed). New York, CRC Press, 1996 : 191-213

HANNIGAN JH, O'LEARY-MOORE SK, BERMAN RF. Postnatal environmental or experiential amelioration of neurobehavioral effects of perinatal alcohol exposure in rats. *Neurosci Biobehav Rev* 2007, **31** : 202-211

HARWOOD H, NAPOLITANO D. Economic implications of foetal alcohol syndrome. *Alcohol Health Res World* 1985, **10** : 38-43

HAS (HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ). Fiche mémo. Trouble causés par l'alcoolisation foetale : repérage. Juillet 2013

HICKS M, TOUGH SC, PREMJI S, BENZIES K, LYON AW, et coll. Alcohol and drug screening of newborns: would women consent? *J Obstet Gynaecol Can* 2009, **31** : 331-339

HOYME HE, MAY PA, KALBERG WO, KODITUWAKKU P, GOSSAGE JP, et coll. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. *Pediatrics* 2005, **115** : 39-47

IDRUS NM, THOMAS JD. Fetal alcohol spectrum disorders: experimental treatments and strategies for intervention. *Alcohol Res Health* 2011, **34** : 76-85

INPES. Zéro Alcool pendant la grossesse. Dossiers de presse, 2005, 9 p.

INPES. Zéro alcool pendant la grossesse. Paris, INPES, 2006, 1-9

INSERM. Alcool. Effets sur la santé. Collection Expertise collective, Éditions Inserm, Paris, 2001, 358 p.

INSTITUTE FOR HEALTH ECONOMICS. Consensus Statement on Legal Issues of FASD. Edmonton: Institute for Health Economics, 2013

JACOBS P. What are the consequences of FASD for individuals, their families and society? In: *Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD): across the Lifespan*. Institute of Health Economics, 2010, 53-63

- JACOBSON JL, JACOBSON SW. Drinking moderately and pregnancy. Effects on child development. *Alcohol Res Health* 1999, **23** : 25-30
- JACOBSON JL, JACOBSON SW, SOKOL RJ. Increased vulnerability to alcohol-related birth defects in the offspring of mothers over 30. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 359-363
- JACOBSON JL, DODGE NC, BURDEN MJ, KLORMAN R, JACOBSON SW. Number processing in adolescents with prenatal alcohol exposure and ADHD: Differences in the neuro-behavioral phenotype. *Alcohol Clin Exp Res* 2011, **35** : 431-442
- JONES KL. The fetal alcohol syndrome. *Addict Dis* 1975, **2** : 79-88
- JONES KL, SMITH DW, ULLELAND CN, STREISSGUTH P. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973, **1** : 1267-1271
- KABLE JA, COLES CD, TADDEO E. Socio-cognitive habilitation using the math interactive learning experience program for alcohol-affected children. *Alcohol Clin Exp Res* 2007, **31** : 1425-1434
- KALBERG WO, BUCKLEY D. FASD: what types of intervention and rehabilitation are useful? *Neurosci Biobehav Rev* 2006, **312** : 278-285
- KARUNAMUNI G, GU S, DOUGHMAN YQ, PETERSON LM, MAI K, et coll. Ethanol exposure alters early cardiac function in the looping heart: a mechanism for congenital heart defects? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014, **306** : H414-H421
- KLEIBER ML, DIEHL EJ, LAUFER BI, MANTHA K, CHOKROBORTY-HOQUE A, et coll. Long-term genomic and epigenomic dysregulation as a consequence of prenatal alcohol exposure: a model for fetal alcohol spectrum disorders. *Front Genet* 2014, **5** : 161
- KOBOR MS, WEINBERG J. Focus on: epigenetics and fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Res Health* 2011, **34** : 29-37
- KODITUWAKKU PW. Neurocognitive profile in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2009, **15** : 218-224
- KODITUWAKKU PW, KODITUWAKKU EL. From research to practice: an integrative framework for the development of interventions for children with fetal alcohol spectrum disorders. *Neuropsychol Rev* 2011, **21** : 204-223
- KODITUWAKKU PW, HANDMAKER NS, CUTLER SK, WEATHERSBY EK, HANDMAKER SD. Specific impairments in self-regulation in children exposed to alcohol prenatally. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 1558-1564
- KUEHN D, AROS S, CASSORLA F, AVARIA M, UNANUE N, et coll. A prospective cohort study of the prevalence of growth, facial, and central nervous system abnormalities in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2012, **36** : 1811-1819
- KULLY-MARTENS K, DENYS K, TREIT S, TAMANA S, RASMUSSEN C. A review of social skills deficits in individuals with fetal alcohol spectrum disorders and prenatal alcohol exposure: profiles, mechanisms, and interventions. *Alcohol Clin Exp Res* 2012, **36** : 568-576

LANDGRAF MN, NOTHACKER M, HEINEN F. Diagnosis of fetal alcohol syndrome (FAS): German guideline version 2013. *Eur J Paediatr Neurol* 2013, **17** : 437-446

LANDGREN M, SVENSSON L, STRÖMLAND K, ANDERSSON GRÖNLUND M. Prenatal alcohol exposure and neurodevelopmental disorders in children adopted from eastern Europe. *Pediatrics* 2010, **125** : e1178-e1185

LANGE S, SHIELD K, REHM J, POPOVA S. Prevalence of fetal spectrum disorders. *Pediatrics* 2013, **132** : e980-e995

LARROQUE B, KAMINSKI M. Prenatal alcohol exposure and development at preschool age: main results of a French study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 295-303

LARROQUE B, KAMINSKI M, DEHAENE P, SUBTIL D, DELFOSSE MJ, QUERLEU D. Moderate prenatal alcohol exposure and psychomotor development at preschool age. *Am J Publ Health* 1995, **85** : 1654-1661

LEBEL C, ROUSSOTTE F, SOWELL ER. Imaging the impact of prenatal alcohol exposure on the structure of the developing human brain. *Neuropsychol Rev* 2011, **21** : 102-118

LEE SH, SHIN SJ, WON SD, KIM EJ, OH DY. Alcohol use during pregnancy and related risk factors in Korea. *Psychiatry Investig* 2010, **7** : 86-92

LEENAARS LS, DENYS K, HENNEVELD D, RASMUSSEN C. The impact of fetal alcohol spectrum disorders on families: evaluation of a family intervention program. *Community Ment Health J* 2012, **48** : 431-435

LEJEUNE C. Syndrome d'alcoolisation foetale. *Devenir* 2001, **13** : 77-94

LEMOINE P, HAROUSSEAU H, BORTEYRU JP, MENUET JC. Les enfants de parents alcooliques-anomalies observées : à propos de 127 cas. *Ouest Med* 1968, **21** : 476-482

LEPETIT G, SEMPÉ M. La croissance du périmètre crânien. De 3 mois avant la naissance à 4 ans après. *Acta Med Auxol* 1998, **30** : 45-56

LOOMES C, RASMUSSEN C, PEI J, MANJI S, ANDREW G. The effect of rehearsal training on working memory span of children with fetal alcohol spectrum disorder. *Res Dev Disabil* 2008, **29** : 113-124

LÖSER H, MAJEWSKI F. Type and frequency of cardiac defects in embryofetal alcohol syndrome. Report of 16 cases. *Br Heart J* 1977, **39** : 1374-1379

LUPTON C, BURD L, HARWOOD H. Cost of foetal alcohol spectrum disorders. *Am J Med Genet* 2004, **127** : 42-50

LUPTON C. The financial impact of FAS. SAMHSA, FASD Center for excellence, 2003

MAIER SE, WEST JR. Drinking patterns and alcohol-related birth defects. *Alcohol Res Health* 2001, **25** : 168-174

- MANTHA K, KLEIBER M, SINGH S. Neurodevelopmental timing of ethanol exposure may contribute to observed heterogeneity of behavioral deficits in a mouse model of fetal alcohol spectrum disorder (FASD). *J Behav Brain Sci* 2013, **3** : 85-99
- MATTSON SN, RILEY EP. A review of the neurobehavioral deficits in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 279-294
- MATTSON SN, RILEY EP. Parent ratings of behavior in children with heavy prenatal alcohol exposure and IQ-matched controls. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 226-231
- MATTSON SN, RILEY EP. The quest for a neurobehavioral profile of heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Res Health* 2011, **34** : 51-55
- MATTSON SN, GOODMAN AM, CAINE C, DELIS DC, RILEY EP. Executive functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1808-1815
- MATTSON SN, ROESCH SC, FAGERLUND A, AUTTI-RÄMÖ I, JONES KL, et coll. Toward a neurobehavioral profile of fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2010, **34** : 1640-1650
- MATTSON SN, CROCKER N, NGUYEN TT. Fetal alcohol spectrum disorder: Neuropsychological and behavioral features. *Neuropsychol Rev* 2011, **21** : 81-101
- MATTSON SN, ROESCH SC, GLASS L, DEWEESE BN, COLES CD, et coll. Further development of a neurobehavioral profile of fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2013, **37** : 517-528
- MAY PA, GOSSAGE JP. Estimating the prevalence of fetal alcohol syndrome. A summary. *Alcohol Res Health* 2001, **25** : 159-167
- MAY PA, FIORENTINO D, GOSSAGE JP, KALBERG WO, EUGENE HOYME H, et coll. The epidemiology of FASD in a province in Italy: prevalence and characteristics of children in a random sample schools. *Alcohol Clin Exp Res* 2006, **30** : 1562-1575
- MAY PA, GOSSAGE JP, MARAIS AS, ADNAMS CM, HOYME HE, et coll. The epidemiology of fetal alcohol syndrome and partial FAS in South African community. *Drug Alcohol Depend* 2007, **88** : 259-227
- MAY PA, GOSSAGE JP, MARAIS AS, HENDRICKS LS, SNELL CL, et coll. Maternal risk factors for fetal alcohol syndrome and partial fetal alcohol syndrome in South Africa: a third study. *Alcohol Clin Exp Res* 2008, **32** : 738-753
- MAY PA, GOSSAGE JP, KALBERG WO, ROBINSON LK, BUCKLEY D, et coll. Prevalence and epidemiologic characteristics of FASD from various research methods with emphasis on recent in school studies. *Dev Disabil Res Rev* 2009, **15** : 176-192
- MAY PA, BLANKENSHIP J, MARAIS AS, GOSSAGE JP, KALBERG WO, et coll. Maternal alcohol consumption producing fetal alcohol spectrum disorders (FASD): quantity, frequency, and timing of drinking. *Drug Alcohol Depend* 2013, **133** : 502-512

MAY PA, HAMRICK KJ, CORBIN KD, HASKEN JM, MARAIS AS, et coll. Dietary intake, nutrition, and fetal alcohol spectrum disorders in the Western Cape Province of South Africa. *Reprod Toxicol* 2014, **46** : 31-39

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ. Alcool et grossesse, parlons-en : guide à l'usage des professionnels. Ed. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, Juin 2011, 48 p. (accessible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Alcool_et_grossesse_parlons-en2.pdf)

MOLTENO CD, JACOBSON JL, CARTER RC, DODGE NC, JACOBSON SW. Infant emotional withdrawal: a precursor of affective and cognitive disturbance in fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2014, **38** : 479-488

MSALL ME. Neurodevelopmental surveillance in the first 2 years after extremely pre-term birth: evidence, challenges, and guidelines. *Early Hum Dev* 2006, **82** : 157-166

MSALL ME, BIER JA, LAGASSE L, TREMONT M, LESTER B. The vulnerable preschool child: the impact of biomedical and social risks on neurodevelopmental function. *Semin Pediatr Neurol* 1998, **5** : 52-61

NATIONAL CENTER ON BIRTH DEFECTS AND DEVELOPMENTAL DISABILITIES, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Fetal Alcohol Syndrome: Guidelines for Referral and Diagnosis. National Task Force on Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Effect, 2004

NORMAN AL, CROCKER N, MATTSON SN, RILEY EP. Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2009, **15** : 209-217

NORTON S, KOTKOSKIE LA. Basic animal research. *Recent Dev Alcohol* 1991, **9** : 95-115

O'CONNOR MJ, FRANKEL F, PALEY B, SCHONFELD AM, CARPENTER E, et coll. A controlled social skills training for children with fetal alcohol spectrum disorders. *J Consult Clin Psychol* 2006, **74** : 639-648

OESTERHELD JR, KOFOED L, TERVO R, FOGAS B, WILSON A, FIECHTNER H. Effectiveness of methylphenidate in Native American children with fetal alcohol syndrome and attention deficit/hyperactivity disorder ; a controlled pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998, **8** : 39-48

O'LEARY-MOORE SK, PARNELL SE, GODIN EA, SULIK KK. Focus On: magnetic resonance-based studies of fetal alcohol spectrum disorders in animal models. *Alcohol Res Health* 2011, **34** : 99-105

OLEGARD R, SABEL KG, ARONSON M, SANDIN B, JOHANSSON PR, et coll. Effects on the child of alcohol abuse during pregnancy. Retrospective and prospective studies. *Acta Pediatr Scand* 1979, **275** (suppl) : 112-121

OLNESS K. Effects on brain development leading to cognitive impairment: a world-wide epidemic. *J Dev Behav Pediatr* 2003, **24** : 120-130

- OLSON HC, OTI R, GELO J, BECK S. "Family matters:" fetal alcohol spectrum disorders and the family. *Dev Disabil Res Rev* 2009, **15** : 235-249
- O'MALLEY KD, KOPLIN B, DOHNER VA. Psychostimulant clinical response in fetal alcohol syndrome. *Can J Psychiatry* 2000, **45** : 90-91
- PALEY B, O'CONNOR MJ. Intervention for individuals with fetal alcohol spectrum disorders: treatment approaches and case management. *Dev Disabil Res Rev* 2009, **15** : 258-267
- PALEY B, O'CONNOR MJ. Behavioral interventions for children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Res Health* 2011, **34** : 64-75
- PEADON E, RHYS-JONES B, BOWER C, ELLIOTT EJ. Systematic review of interventions for children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *BMC Pediatr* 2009, **9** : 35
- PETKOVIC G, BARISIC I. Prevalence of fetal alcohol syndrome and maternal characteristics in sample of schoolchildren from a rural province of Croatia. *Int J Environ Res Public Health* 2013, **10** : 1547-1561
- PINTO S, SCHUB T. In: Fetal alcohol syndrome. PRAVIKOFF D (Ed). Glendale, California: Cinahl Information Systems, 2012
- POPOVA S, LANGE S, BEKMURADOV D, MIHIC A, REHM J. Fetal alcohol spectrum disorder prevalence estimates in correctional systems: a systematic literature review. *Can J Public Health* 2011, **102** : 336-340
- QUATTLEBAUM JL, O'CONNOR MJ. Higher functioning children with prenatal alcohol exposure: is there a specific neurocognitive profile? *Child Neuropsychol* 2013, **19** : 561-578
- RICE D, KELMAN S, MILLER. The economic cost of alcohol abuse. *Public Health* 1991, **106** : 307-36
- RILEY EP, LOCHRY EA, SHAPIRO NR. Lack of response inhibition in rats prenatally exposed to alcohol. *Psychopharmacology (Berl)* 1979, **62** : 47-52
- RILEY EP, MATTSON SN, LI TK, JACOBSON SW, COLES CD, et coll. Neurobehavioral consequences of prenatal alcohol exposure: an international perspective. (A pilot study of classroom intervention for learners with fetal alcohol syndrome in South Africa, by Adnams C, Rossouw MW, Perold MD, Kodituwakku PW, Kalberg W). *Alcohol Clin Exp Res* 2003, **27** : 362-373
- ROBINSON GC, CONRY JL, CONRY RF. Clinical profile and prevalence alcohol syndrome in a isolated community in Bristish Columbia. *CMAJ* 1987, **137** : 203-207
- ROSETT HL, WEINER L, ZUCKERMAN B, MCKINLAY S, EDELIN KC. Reduction of alcohol consumption during pregnancy with benefits to the newborn. *Alcohol Clin Exp Res* 1980, **4** : 178-184
- ROWLES BM, FINDLING RL. Review of pharmacotherapy options for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD-like symptoms in

children and adolescents with developmental disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2010, **16** : 273-282

SALMON J. Fetal alcohol spectrum disorder: New Zealand birth mothers' experiences. *Can J Clin Pharmacol* 2008, **15** : e191-e213

SAMPSON PD, STREISSGUTH AP, BOOKSTEIN FL, BARR HM. On categorizations in analyses of alcohol teratogenesis. *Environ Health Perspect* 2000, **Suppl 3** : 421-428

SAUREL-CUBIZOLLES MJ, PRUNET C, BLONDEL B. Consommation d'alcool pendant la grossesse et santé périnatale en France en 2010. *BEH* 2013, **16-17-18** : 180-185

SAYAL K, HERON J, DRAPER E, ALATI R, LEWIS SJ, et coll. Prenatal exposure to binge pattern of alcohol consumption: mental health and learning outcomes at age 11. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014, **23** : 891-899

SCHNEIDER ML, MOORE CF, ADKINS MM. The effects of prenatal alcohol exposure on behavior: rodent and primate studies. *Neuropsychol Rev* 2011, **21** : 186-203

SIMMAT-DURAND L. Grossesse avec drogues. Entre médecine et sciences sociales. 1 vol., l'Harmattan éd., Paris 2009

SMITH DF, SANDOR GG, MACLEOD PM, TREDWELL S, WOOD B, NEWMAN DE. Intrinsic defects in the fetal alcohol syndrome: studies on 76 cases from British Columbia and the Yukon Territory. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1981, **3** : 145-152

SOKOL RJ, MARTIER SS, AGER JW. The T-ACE questions: practical prenatal detection of risk-drinking. *Am J Obstet Gynecol* 1989, **160** : 863-868. discussion 868-870

SOOD B, DELANEY-BLACK V, COVINGTON C, NORDSTROM-KLEE B, AGER J, et coll. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect. *Pediatrics* 2001, **108** : E34

SPOHR HL, WILLMS J, STEINHAUSEN HC. Fetal alcohol spectrum disorders in young adulthood. *J Pediatr* 2007, **150** : 175-179

STADE BC, DUARTE M, SGRO M, ZIELONKA J, YING E, CAMPBELL D. Sensory processing in children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *Pediatr Child Health* 2006, **11** (suppl B)

STADE BC, BAILEY C, DZENDOLETAS D, SGRO M, DOWSWELL T, BENNETT D. Psychological and/or educational interventions for reducing alcohol consumption in pregnant women and women planning pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, **15** : CD004228

STRATTON KR, HOWE CJ, BATTAGLIA FC. Fetal alcohol syndrome diagnosis, epidemiology, prevention, and treatment. Washington, DC, Institute of Medicine, National Academy Press, 1996

STREISSGUTH AP, DEHAENE P. Fetal alcohol syndrome in twins of alcoholic mothers: concordance of diagnosis and IQ. *Am J Med Genet* 1993, **47** : 857-861

- STREISSGUTH AP, BARR HM, SAMPSON PD, DARBY BL, MARTIN DC. IQ at age 4 in relation to maternal alcohol use and smoking during pregnancy. *Dev Psychol* 1989, **25** : 3-11
- STREISSGUTH AP, BARR HM, KOGAN J, BOOKSTEIN FL. Final Report: Understanding the occurrence of secondary disabilities in clients with Fetal Alcohol Syndrome (FAS) and Fetal Alcohol Effects (FAE). University of Washington Publication Services, Seattle, WA, 1996
- STREISSGUTH AP, BOOKSTEIN FL, BARR HM, PRESS S, SAMPSON PD. A fetal alcohol behavior scale. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 325-333
- STREISSGUTH AP, BARR HM, BOOKSTEIN FL, SAMPSON PD, OLSON HC. The long-term neurocognitive consequences of prenatal alcohol exposure: a 14-year study. *Psychological Science* 1999, **10** : 1986-1990
- STREISSGUTH AP, BOOKSTEIN FL, BARR HM, SAMPSON PD, O'MALLEY K, YOUNG JK. Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *J Dev Behav Pediatr* 2004, **25** : 228-238
- STRÖMLAND K, CHEN YH, NORBERG T, WENNERSTROM K, MICHAEL G. Reference values of facial features in Scandinavian children measured with a range-camera technique. *Scand J Plast Reconstruct Surg Hand Surg* 1999, **33** : 59-56
- STUTTS MA, PATTERSON LT, HUNNICUTT GG. Females' perception of risks associated with alcohol consumption during pregnancy. *Am J Health Behav* 1997, **21** : 137-146
- SU B, DEBELAK KA, TESSMER LL, CARTWRIGHT MM, SMITH SM. Genetic influences on craniofacial outcome in an avian model of prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 60-69
- SULIK K, JOHNSTON MC. Sequence of developmental alterations following acute ethanol exposure in mice: cranio facial features of the fetal alcohol syndrome. *Am J Anat* 1983, **166** : 257-269
- SULIK KK, JOHNSTON MC, WEBB MA. Fetal alcohol syndrome: embryogenesis in a mouse model. *Science* 1981, **214** : 936-938
- SUTTIE M, FOROUD T, WETHERILL L, JACOBSON JL, MOLTENO CD, et coll. Facial dysmorphism across the fetal alcohol spectrum. *Pediatrics* 2013, **131** : e779-e788
- SYNDER J, NANSON J, SYNDER RE, BLOCK GW. Stimulant efficacy in children with FAS. In: The challenge of Fetal Alcohol Syndrome ; overcoming secondary disabilities. STREISSGUTH A, KANTER J (Eds). Seattle, University of Washington Press, 1997 : 64-77
- TENENBAUM A, HERTZ P, DOR T, CASTIEL Y, SAPIR A, WEXLER ID. Fetal alcohol spectrum disorder in Israel: increased prevalence in an at-risk population. *Isr Med Assoc J* 2011, **13** : 725-729
- THANH NX, JONSSON E. Costs of foetal alcohol spectrum disorders in Alberta, Canada. *Can J Clin Pharmacol* 2009, **16** : e80-e90

THOMAS SE, KELLY SJ, MATTSON SN, RILEY EP. Comparison of social abilities of children with fetal alcohol syndrome to those of children with similar IQ scores and normal controls. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 528-533

THOMAS JD, LA FIETTE MH, QUINN VR, RILEY EP. Neonatal choline supplementation ameliorates the effects of prenatal alcohol exposure on a discrimination learning task in rats. *Neurotoxicol Teratol* 2000, **22** : 703-711

THOMAS JD, ABOU EJ, DOMINGUEZ HD. Prenatal choline supplementation mitigates the adverse effects of prenatal alcohol exposure on development in rats. *Neurotoxicol Teratol* 2009, **31** : 303-311

THORNE JC, COGGINS TE, CARMICHAEL OLSON H, ASTLEY SJ. Exploring the utility of narrative analysis in diagnostic decision making: picture-bound reference, elaboration, and fetal alcohol spectrum disorders. *J Speech Lang Hear Res* 2007, **50** : 459-474

TITRAN M. L'intervention médicosociale précoce dans le cadre de l'alcoolisme fœtal. *Les Dossiers de l'Obstétrique* 1998, **257** (n° spécial) : 22-23

TOUGH SC, CLARKE M, CLARREN S. Preventing fetal alcohol spectrum disorders. Pre-conception counseling and diagnosis help. *Can Fam Physician* 2005, **51** : 1199-1201

TOUTAIN S. Ce que disent les femmes de l'abstinence d'alcool pendant la grossesse en France. *BEH* 2009, **10-11** : 100-102

TOUTAIN S. Alcool et grossesse : une nouvelle enquête à partir des forums Internet en 2009-2010. *Alcoologie et Addictologie* 2011, **3** : 197-204

TOUTAIN S, LAMBLIN D. An Adaptable Environment, a Successful School Life for Children Suffering from FASD: the Example of the Reunion Island. Vancouver, 5th International Conference on Fetal Alcohol Spectrum Disorder, February 27-March 2, 2013

ULUG S, RILEY EP. The effect of methylphenidate on overactivity in rats prenatally exposed to alcohol. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983, **5** : 35-39

VAURIO L, RILEY EP, MATTSON SN. Neuropsychological comparison of children with heavy prenatal alcohol exposure and an IQ-matched comparison group. *J Int Neuropsychol Soc* 2011, **17** : 463-473

VERNESCU R. Attention process training in young children with fetal alcohol spectrum disorders. Victoria, Canada, 2007

VILJOEN DL, GOSSAGE JP, BROOKE L, ADNAMS CM, JONES KL, et coll. Fetal alcohol syndrome epidemiology in a South African community: a second study of a very high prevalence area. *J Stud Alcohol* 2005, **66** : 593-604

WALKER MJ, AL-SAHAB B, ISLAM F, TAMIM H. The epidemiology of alcohol utilization during pregnancy: an analysis of the Canadian Maternity Experiences Survey (MES). *BMC Pregnancy Childbirth* 2011, **11** : 52

WELLS AM, CHASNOFF IJ, SCHMIDT CA, TELFORD E, SCHWARTZ LD. Neurocognitive habilitation therapy for children with fetal alcohol spectrum disorders: an adaptation of the Alert Program®. *Am J Occup Ther* 2012, **66** : 24-34

WRIGHT JM. Fetal alcohol syndrome: the social work connection. *Health Soc Work* 1981, **6** : 5-10

WYPER KR, RASMUSSEN CR. Language impairments in children with fetal alcohol spectrum disorders. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011, **18** : e364-e376

YAMAMOTO Y, KANEITA Y, YOKOYAMA E, SONE T, TAKEMURA S, et coll. Alcohol consumption and abstention among pregnant japanese women. *J Epidemiol* 2008, **18** : 173-182

YUMOTO C, JACOBSON SW, JACOBSON JL. Fetal substance exposure and cumulative environmental risk in an African American cohort. *Child Dev* 2008, **79** : 1761-1776

ZELNER I, SHOR S, GARERI J, LYNN H, ROUKEMA H, et coll. Universal screening for prenatal alcohol exposure: a progress report of a pilot study in the region of Grey Bruce, Ontario. *Ther Drug Monit* 2010, **32** : 305-310

ZELNER I, SHOR S, LYNN H, ROUKEMA H, LUM L, et coll. Clinical use of meconium fatty acid ethyl esters for identifying children at risk for alcohol-related disabilities: the first reported case. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012, **19** : e26-e31