



HAL
open science

Les comorbidités psychiatriques dans le trouble du spectre de l'alcoolisation foétale : revue de la littérature

Amélie Feurion

► **To cite this version:**

Amélie Feurion. Les comorbidités psychiatriques dans le trouble du spectre de l'alcoolisation foétale : revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02427186

HAL Id: dumas-02427186

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02427186>

Submitted on 3 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2019

Thèse n°3054

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN PSYCHIATRIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 11/06/2019

Par Amélie FEURION

Née le 10/01/1993 à LA SON

**LES COMORBIDITÉS PSYCHIATRIQUES DANS LE TROUBLE DU SPECTRE DE
L'ALCOOLISATION FOETALE :
UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Michel SPODENKIEWICZ

Jury

Monsieur le Professeur Cédric GALERA, Président du jury,

Madame le Professeur Bérénice DORAY, juge

Monsieur le Docteur Augustin ROUSSELLE, juge

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD, juge

Monsieur le Docteur Michel SPODENKIEWICZ, juge

REMERCIEMENTS

Au directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Michel SPODENKIEWICZ, Pédopsychiatre, Coordonnateur du DES de Psychiatrie de la subdivision Océan indien,

Je vous remercie de m'avoir guidée tout au long de ce travail. Merci pour votre grande disponibilité, votre patience et votre précieuse aide.

Au rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur David COHEN, Pédopsychiatre, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

C'est un réel honneur que vous ayez accepté d'être le rapporteur de ce travail. Je vous remercie pour le temps précieux que vous m'avez accordé.

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Cédric GALERA, Pédopsychiatre, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Bérénice DORAY, Généticienne, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Directrice du Centre Ressources ETCAF et Vice-Doyen de l'UFR Santé de La Réunion,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie du jury. Vos connaissances sur le sujet étaient pour moi essentielles pour juger ce travail.

Monsieur le Docteur Augustin ROUSSELLE, Pédiatre au CHU Sud Réunion,

Je suis très honorée de vous compter parmi les membres de ce jury. Votre éclairage sur ce travail sera pour moi particulièrement précieux.

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD, Pédopsychiatre, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Je vous remercie infiniment d'avoir bien voulu accepter de faire partie de ce jury.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations (p.7 à 8)

Liste des figures (p.8)

1. Introduction (p.9 à 10)

2. Méthode (p.10 à 13)

2.1 Stratégie de recherche documentaire (p.10)

2.2 Mots clefs utilisés se référant au terme « troubles psychiatriques » (p.11)

2.3 Mots clefs utilisés se référant au terme « TSAF » (p.11)

2.4 Equation de recherche sur Pubmed (p.11)

2.5 Critères d'inclusion (p.12)

2.6 Critères d'exclusion (p.12)

2.7 Diagramme de flux (p.13)

3. Résultats (p.14 à 44)

3.1 Résultats de la recherche Pubmed par année (p.14)

3.2 Résultats des types d'articles (p.14)

3.3 Cartographie des résultats par pays (p.15)

3.4 Résultats de la recherche Pubmed par tranche d'âge (p.16)

3.5 Chronologie des troubles psychiatriques (p.16 à 17)

3.6 Le TSAF : facteur de risque majeur de comorbidités psychiatriques (p.17 à 18)

3.7 Les comorbidités psychiatriques dans le TSAF (p.18 à 35)

- **3.7.1 Le TDAH** (p.19 à 25)

- 3.7.1.1 Prévalence** (p.19)

- 3.7.1.2 EPA et TDAH** (p.19)

- 3.7.1.3 Les symptômes du TDAH dans le TSAF** (p.20 à 21)

- 3.7.1.3.1 Déficit de l'attention** (p.20)

- 3.7.1.3.2 Hyperactivité** (p.20)

- 3.7.1.3.3 Impulsivité** (p.21)

- 3.7.1.4 Distinction entre un TDAH comorbide au TSAF et un TDAH sans TSAF**
(p.21 à 23)

- 3.7.1.4.1 Différence en terme d'altération du fonctionnement adaptatif (p.20 à 22)
 - 3.7.1.4.2 Différence en terme d'altération du fonctionnement cognitif (p.22 à 23)
- 3.7.1.5 **Identification de l'association TDAH /TSAF** (p.23)
- 3.7.1.6 **Prise en charge du TDAH comorbide au TSAF** (p.24 à 25)
 - 3.7.1.6.1 Interventions pharmacologiques (p.24)
 - 3.7.1.6.2 Les interventions non pharmacologiques (p.25)
- **3.7.2 Fonctionnement cognitif altéré : la déficience intellectuelle** (p.25 à 27)
 - 3.7.2.1 La prévalence (p.25)
 - 3.7.2.2 Les mécanismes (p.26)
 - 3.7.2.3 Le rôle du QI (p.26 à 27)
- **3.7.3 Les difficultés d'apprentissage** (p.27 à 29)
 - 3.7.3.1 **EPA et difficultés d'apprentissage** (p.27 à 29)
 - 3.7.3.1.1 Altérations de la mémoire (p.27 à 28)
 - 3.7.3.1.2 Altérations des fonctions exécutives (p.28)
 - 3.7.3.1.3 Altérations des capacités mathématiques (p.28)
 - 3.7.3.1.4 Altérations du raisonnement visuospatial (p.29)
 - 3.7.3.1.5 Troubles du comportement adaptatif (p.29)
- **3.7.4 Trouble oppositionnel avec provocation (TOP) et trouble des conduites(TC)** (p.29 à 30)
 - 3.7.4.1 **Prévalence** (p.29)
 - 3.7.4.2 **Caractéristiques** (p.30)
- **3.7.5 Troubles de l'humeur et troubles anxieux** (p.30 à 33)
 - 3.7.5.1 **Prévalence** (p.30)
 - 3.7.5.2 **Les mécanismes** (p.30 à 33)
 - 3.7.5.2.1 L'hypothèse neurotrophique (p.31)
 - 3.7.5.2.2 Le système sérotoninergique (p.31)
 - 3.7.5.2.3 L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (p.31 à 32)
 - 3.7.5.2.4 Le rôle des hormones : différences entre les sexes (p.32)
 - 3.7.5.2.5 Facteur environnemental : la santé mentale des aidants (p.33)
- **3.7.6 Les troubles psychotiques** (p.33)
- **3.7.7 Trouble réactionnel de l'attachement** (p.33 à 34)
 - 3.7.7.1 **Prévalence** (p.33)
 - 3.7.7.2 **Lien entre EPA et comportement d'attachement insécure** (p.34)
- **3.7.8 Trouble obsessionnel-compulsif (TOC)** (p.34)

- **3.7.9 Troubles de la personnalité** (p.34)
- **3.7.10 Addictions** (p.35)
- **3.7.11 Troubles du spectre autistique** (p.35)
- **3.7.12 Troubles du sommeil** (p.35)

3.8 Prévention, dépistage et diagnostic (p.36 à 40)

- **3.8.1 Stratégie pour dépister ou évaluer une consommation d'alcool maternelle à risque** (p.36 à 37)
 - 3.8.1.1 Les questionnaires : T-ACE, TWEAK, AUDIT-C, CRAFFT, TLFB** (p.36)
 - 3.8.1.2 Les biomarqueurs de la consommation d'alcool maternelle** (p.37)
 - 3.8.1.3 Les Biomarqueurs d'une EPA : analyse du méconium chez le nouveau-né** (p.37)
- **3.8.2 Dépistage du TSAF** (p.37 à 40)
 - 3.8.2.1 Outil de dépistage : Neurobehavioural Screening Tool (NST)** (p.37 à 38)
 - 3.8.2.2 Risque de sur-diagnostic** (p.38)
 - 3.8.2.3 Des pistes potentielles pour le dépistage** (p.39 à 40)
 - 3.8.2.3.1 Un biomarqueur épigénétique** (p.39)
 - 3.8.2.3.2 Un marqueur neuroanatomique : l'épaisseur corticale** (p.39)
 - 3.8.2.3.3 Les miARN plasmatiques** (p.39)
 - 3.8.2.3.4 L'analyse des mouvements oculaires spontanés** (p.40)

3.9 Interventions éducatives et thérapeutiques (p.40 à 44)

- **3.9.1 Les interventions pharmacologiques** (p.40 à 42)
 - 3.9.1.1 Les psychotropes** (p.40)
 - 3.9.1.2 Des pistes potentielles** (p.40 à)
 - 3.9.1.2.1 La vinpocétine** (p.41)
 - 3.9.1.2.2 La lobéline** (p.41)
 - 3.9.1.2.3 L'aniracétam** (p.41)
 - 3.9.1.2.4 Modulation de la voie de signalisation endocannabinoïde : blocage des récepteurs cannabinoïdes de type 1** (p.41)
 - 3.9.1.2.5 La greffe intraveineuse de cellules souches neurales** (p.42)
 - 3.9.1.2.6 Modulation épigénétique : les inhibiteurs de l'histone désacétylase et la supplémentation en chlorure de choline** (p.42)
- **3.9.2 Interventions non pharmacologiques** (p.42 à)
 - 3.9.2.1 Interventions spécifiques** (p.42 à 43)
 - 3.9.2.2 Programme d'Intervention multimodale : Families on Track** (p.43)
 - 3.9.2.3 Méthode d'apprentissage par renforcement** (p.44)
 - 3.9.2.4 L'information des aidants et les stratégies éducatives** (p.44)

4. Discussion (p.45 à 49)

4.1 Paradoxe (p.45 à 46)

4.2 Conséquences pour la clinique (p.46)

4.3 Les limites (p.47 à 49)

- **4.3.1 Limite à la comparaison des résultats** (p.47)
- **4.3.2 Âge restreint des échantillons** (p.47)
- **4.3.3 Taille des échantillons et manque de puissance** (p.47)
- **4.3.4 Biais de référence ou de sélection** (p.48)
- **4.3.5 Facteurs de confusion** (p.48)
- **4.3.6 Biais de classement** (p.49)
- **4.3.7 Choix des groupes de comparaison** (p.49)
- **4.3.8 Manque d'évaluation de suivi** (p.49)

5. Conclusion (p.50)

Bibliographie (p.51 à 57)

Liste des annexes (p.58 à 103)

ANNEXE 1 : Grille de lecture (p.59 à 99)

ANNEXE 2 : Proposition d'une check-list pour les comorbidités psychiatriques dans le TSAF (p.100 à 103)

Résumé (p.105)

Liste des abréviations

- ARND** : Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorder
- ASI-4** : Adolescent Symptom Inventory Fourth Edition
- BRIEF** : the Behavior Rating Inventory of Executive Function
- BNT** : Boston Naming Test
- CBCL** : Child Behavior Checklist d'Achenbach
- COMPS** : Clinical Observations of Motor and Postural Skills
- COWAT** : Controlled Oral Word Association Test
- CMS** : Children's Memory Scale
- CPT** : Conners' Continuous Performance
- CRS-R** : Parent and Teachers Conners' Ratings Scales-Revised
- CSI-4** : Child Symptom Inventory – Fourth Edition
- CVLT-C** : Performance on the California Verbal Learning Test – Children's Version
- EPA** : exposition prénatale à l'alcool
- ETCAF** : ensemble des troubles causés par l'alcoolisation foétale
- FASD** : Fetal Alcohol Spectrum Disorder
- FAS-P** : Partial Fetal Alcohol Syndrome
- FE** : Fonctions exécutives
- M-ABC** : Movement Assessment Battery for Children
- MTA-SNAP-IV** : the Multimodal Treatment Study of Children with ADHD-Swanson, Nolan and Pelham-édition 4
- NEPSY-II** : NeuroPSYchological assessment 2ème version
- PEGS** : The Perceived Efficacy and Goal Setting
- PPVT-III** : Peabody Picture Vocabulary Test édition 3
- SAF** : le syndrome d'alcoolisation foétale
- SCID-4** : Structured Clinical Interview for DSM-4
- SSIS** : Socila Skills Improvement System
- TDAH** : Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
- TMT** : the Trail Making Test
- TMT-B ou TMP-A** : the Trail Making Test partie A ou partie B
- TNDLA** : Troubles neuro-développementaux liés à l'alcool

TOVA : Test of Variables of Attention
TSA : Troubles du spectre de l'autisme
TSAF : Troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale
VABS II : Vineland Adaptive Behavior Scales (2005) seconde édition
VMI : visual motor integration
WCST : Wisconsin Card Sorting Task
WISC-III : Wechsler Intelligence Scale for Children (troisième version 1996)
WISC-IV : Wechsler Intelligence Scale for Children (quatrième version 2005)
WPPSI-R : Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised
WRAT3 : the Wide Range Achievement Test 3

Liste des figures

Figure 1 : Equation de recherche sur Pubmed
Figure 2 : Traduction française du diagramme de flux PRISMA 2009
Figure 3 : Résultats de la recherche Pubmed par année
Figure 4 : Cartographie des résultats par pays
Figure 5 : Résultats de la recherche Pubmed par tranche d'âge
Figure 6 : Diagramme extrait de l'étude (8)
Figure 7 : Figure extraite de l'étude (81)

1. Introduction :

Il est communément admis que la consommation d'alcool pendant la grossesse peut causer chez l'embryon et le fœtus des dommages structurels et fonctionnels au cerveau et aux autres organes en développement. Elle constitue la première cause évitable de retard mental d'origine non génétique et d'inadaptation sociale de l'enfant en France **(1)**. Néanmoins plus de 40 % des femmes continuent de consommer de l'alcool pendant leur grossesse et près de 5 % plus de 2 verres standards par jour **(2)**. En France, l'expertise collective de l'Inserm « Alcool, effets sur la santé », publiée en 2001, estime que 700 à 3 000 enfants, sur les 750 000 naissances annuelles, seraient concernés par un syndrome d'alcoolisation fœtale, avec une incidence plus élevée sur l'île de la Réunion, dans le Nord-Pas-de-Calais, en Normandie et en Bretagne **(3)**. Ces chiffres sont concordants avec ceux de l'enquête InVs de 2006-2008 **(4)**.

Les lignes directrices canadiennes révisées en 2015 recommandent l'adoption du terme diagnostique de « trouble du spectre de l'alcoolisation fœtale » (TSAF). Ce terme permet de traduire la notion de continuum dans les effets de l'exposition prénatale à l'alcool par rapport à la classification de l'*Institute of Medicine*. Il englobe le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF), terme aujourd'hui remplacé par la catégorie diagnostique « TSAF avec traits faciaux caractéristiques », le syndrome d'alcoolisation fœtale partiel (SAFp) et le trouble neurodéveloppemental lié à l'alcool (TNDLA), remplacés par la catégorie « TSAF sans traits faciaux caractéristiques ». La désignation « à risque de trouble neurodéveloppemental et de TSAF associés à l'exposition prénatale à l'alcool » (EPA) est une nouvelle catégorie créée pour les cas ne remplissant pas les critères des deux catégories diagnostiques du TSAF mais avec la présence d'un antécédent d'EPA confirmée associé à des manifestations neurodéveloppementales. L'ensemble de ces modifications terminologiques semble traduire un élargissement conceptuel lié à l'extension du TSAF du domaine de la génétique et de la dysmorphologie vers la clinique neurocomportementale et psychiatrique. Elle s'accompagne inévitablement par une reconnaissance du besoin de soins de la population atteinte d'un TSAF auprès de cliniques spécialisées dans le neurodéveloppement et la santé mentale.

En 2013 le terme « Trouble neurocomportemental associé à l'exposition prénatale à l'alcool » (ND-EPA) est apparu dans la cinquième version du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* **(5)**. L'inclusion de ce terme spécialement pour les professionnels de la santé mentale suggère la volonté de favoriser leur participation et leur soutien aux efforts d'identification du TSAF. Néanmoins la préoccupation concernant les conséquences de l'EPA n'est pas tout à fait nouvelle dans le monde de la psychiatrie. Ce sujet est en effet traité en 1957 par la psychiatre Jacqueline Rouquette dans sa thèse intitulée « influence de l'intoxication parentale sur le développement physique et psychique des jeunes enfants » **(6)**. Son travail sera cité par la suite en 1968 par le pédiatre Paul Lemoine dans sa description princeps du SAF**(7)**.

En 2017 une étude du Dakota du nord a montré à partir des résultats d'une méta-analyse que le TSAF pouvait être considéré comme un facteur de risque majeur de développer des troubles mentaux (8). Une étude publiée en 2004 avait montré auparavant que parmi les sujets atteints d'un TSAF 94% présentaient au moins un problème de santé mentale au cours de leur vie, 61% avaient vécu une expérience scolaire perturbée (suspension, expulsion, abandon), 60% avaient connu des démêlés avec la justice, 50% avaient fréquenté une structure fermée (prison, secteur psychiatrique), 49% avaient eu des comportements sexuels inappropriés et 35% des problèmes d'alcool ou de toxicomanie (9). Néanmoins le TSAF reste sous diagnostiqué en milieu psychiatrique. Une enquête menée auprès des internes de psychiatrie a révélé que seulement 19% estimaient que leur formation sur le TSAF était «bonne» ou «excellente» et Seulement 10% ont décrit leur capacités à diagnostiquer ou à prendre en charge le TSAF comme «très biens» ou « bien préparés »(10). Ces lacunes semblent particulièrement préoccupantes au regard des handicaps secondaires pouvant découler d'une absence ou d'un retard de prise en charge.

Aujourd'hui les acteurs de soins en santé mentale sont de plus en plus considérés comme des piliers de la prévention, de l'identification et de la prise en charge de la population atteinte du TSAF. Mais quelles sont les connaissances actuelles disponibles sur les comorbidités psychiatriques associées au TSAF? Cette revue de littérature a pour objectif de répondre au mieux à la question en apportant un éclairage sur la littérature des 20 dernières années sur les comorbidités psychiatriques dans le TSAF.

2. Méthode

2.1 Stratégie de recherche documentaire :

Une recherche bibliographique d'articles publiés dans des revues à comité de lecture a été effectuée à partir des bases de données Medline et PsylInfo. L'équation de recherche sur Pubmed a été construite à partir de mots clefs sélectionnés parmi ceux générés par Mesh pour les termes génériques *FASD* et *psychiatric disorders*.

2.2 Mots clefs utilisés se référant au terme « troubles psychiatriques » :

mental disorders, mental comorbidity, mental health, mental illness, psychiatric disorders, psychiatric comorbidity, internalizing disorders, externalizing disorders, depression, anxiety, psychotic disorder, schizophrenia disorder, attention deficit/hyperactive, post traumatic stress disorders, ptsd, oppositional defiant disorders, conduct disorder, bipolar disorder, learning disabilities, intellectual disability, reactive attachment disorder, comorbid mental disorders, Obsessive compulsive disorder, autism, mental retardation, sleep problem, substance abuse, dependence, addiction, personality disorders, mood disorders

2.3 Mots clefs utilisés se référant au terme « TSAF » :

FASD, fetal alcohol spectrum disorders, partial fetal alcohol, fetal alcohol effects, alcohol related neurodevelopmental disorder, prenatal alcohol exposed

2.4 Equation de recherche sur Pubmed :

Figure 1

```
"mental disorders"[Title/Abstract] OR "mental comorbidity"[Title/Abstract] OR "mental health"[Title/Abstract] OR "psychiatric disorders"[Title/Abstract] OR "psychiatric comorbidity"[Title/Abstract] OR "internalizing disorders"[Title/Abstract] OR "externalizing disorders"[Title/Abstract] OR "depression"[Title/Abstract] OR "anxiety"[Title/Abstract] OR "attention deficit/hyperactive"[Title/Abstract] OR "mental illness"[Title/Abstract] OR "post traumatic stress disorders"[Title/Abstract] OR "ptsd"[Title/Abstract] OR "oppositional defiant disorder"[Title/Abstract] OR "conduct disorder"[Title/Abstract] OR "bipolar disorder"[Title/Abstract] OR "schizophrenia disorder"[Title/Abstract] OR "psychotic disorder"[Title/Abstract] OR "learning disabilities"[Title/Abstract] OR "intellectual disability"[Title/Abstract] OR "reactive attachment disorder"[Title/Abstract] OR "comorbid mental disorders"[Title/Abstract] OR "obsessive compulsive disorder"[Title/Abstract] OR "autism"[Title/Abstract] OR "mental retardation"[Title/Abstract] OR "sleep problem"[Title/Abstract] OR "substance abuse"[Title/Abstract] OR "dependence"[Title/Abstract] OR "addiction"[Title/Abstract] OR "personality disorders"[Title/Abstract] OR "mood disorders"[Title/Abstract] AND "fasd"[Title/Abstract] OR "fetal alcohol spectrum disorders"[Title/Abstract] OR "partial fetal alcohol"[Title/Abstract] OR "fetal alcohol effects"[Title/Abstract] OR "alcohol related neurodevelopmental disorder"[Title/Abstract] OR "prenatal alcohol exposed"[Title/Abstract] AND ("humans"[MeSH Terms] OR "animals"[MeSH Terms:noexp]) AND ("1998/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND medline[sb] AND hasabstract[text]
```

L'équation de recherche Pubmed a permis d'identifier 971 références dont 199 revues, 46 revues systématiques, 27 essais cliniques. Hormis une référence (11), les références retenues à partir de la base de données PsyInfo étaient déjà référencées à travers Pubmed et ont été classés comme des doublons.

2.5 Critères d'inclusion :

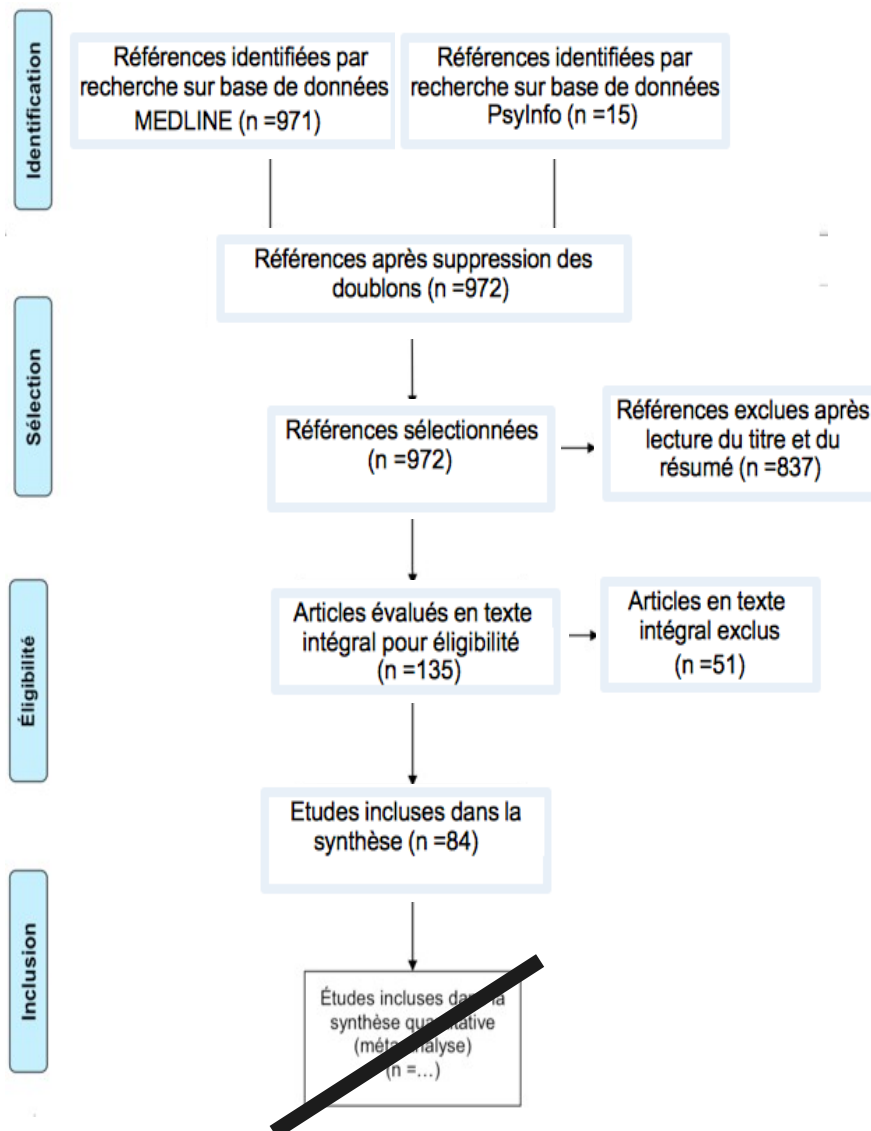
- le sujet principal des articles devait être en lien avec les comorbidités psychiatriques dans le TSAF
- la population concernée des études devait être suspectée ou présenter un diagnostic de TSAF ou avoir été exposée à une EPA
- les études animales ont été également incluses dans cette revue
- la publication devait avoir eu lieu au cours des 20 dernières années, de janvier 1998 à décembre 2017
- l'origine géographique et la langue de publication ne constituaient pas des critères d'exclusion

2.6 Critères d'exclusion :

- les articles ne répondant pas aux critères d'inclusion
- les éditoriaux

2.7 Diagramme de flux

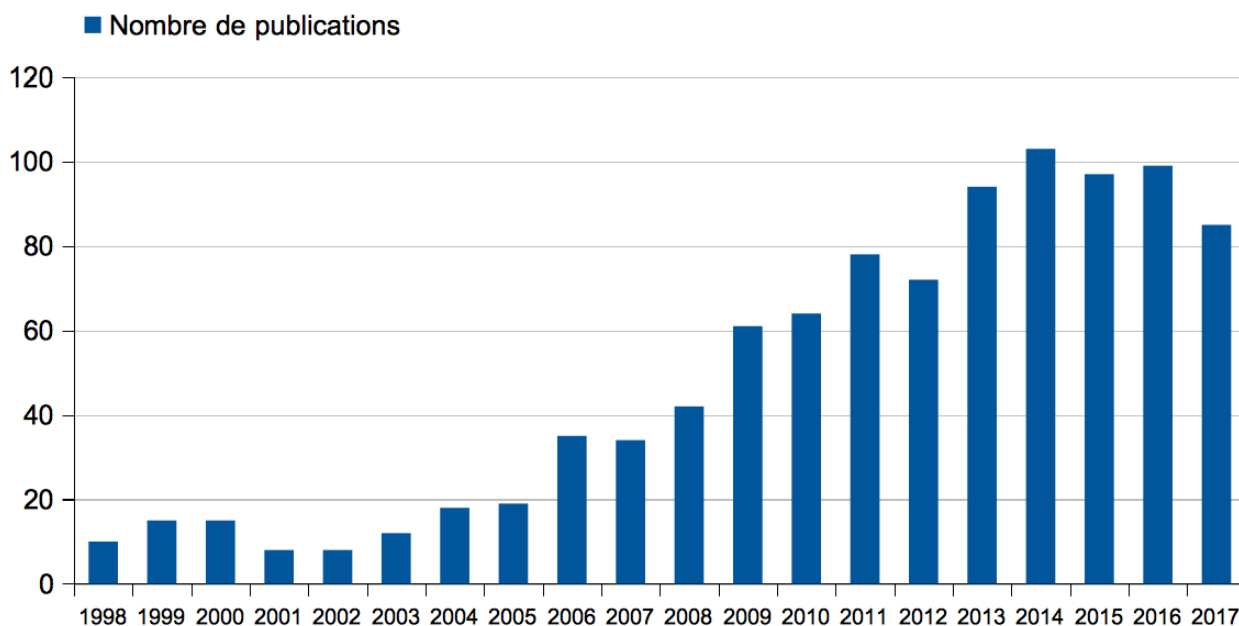
Figure 2 : Traduction française du diagramme de flux PRISMA 2009



3. Résultats

3.1 Résultats de la recherche Pubmed par année :

Figure 3



Les résultats de la recherche bibliographique sur Pubmed montre que le nombre de publications a été multiplié par 8,5 en l'espace de 20 ans.

3.2 Résultats des types d'articles

Parmi les 83 articles inclus à partir de Pubmed :

- 64 articles originaux dont 40 études observationnelles, 4 essais cliniques, 19 études expérimentales et 2 tests diagnostiques
- 3 revues systématiques de la littérature
- 5 méta-analyses
- 8 revues narratives de la littérature
- 4 recommandations

La majorité des études incluses dans cette revue de la littérature est représentée par les études observationnelles cas-témoins.

3.3 Cartographie des résultats par pays :

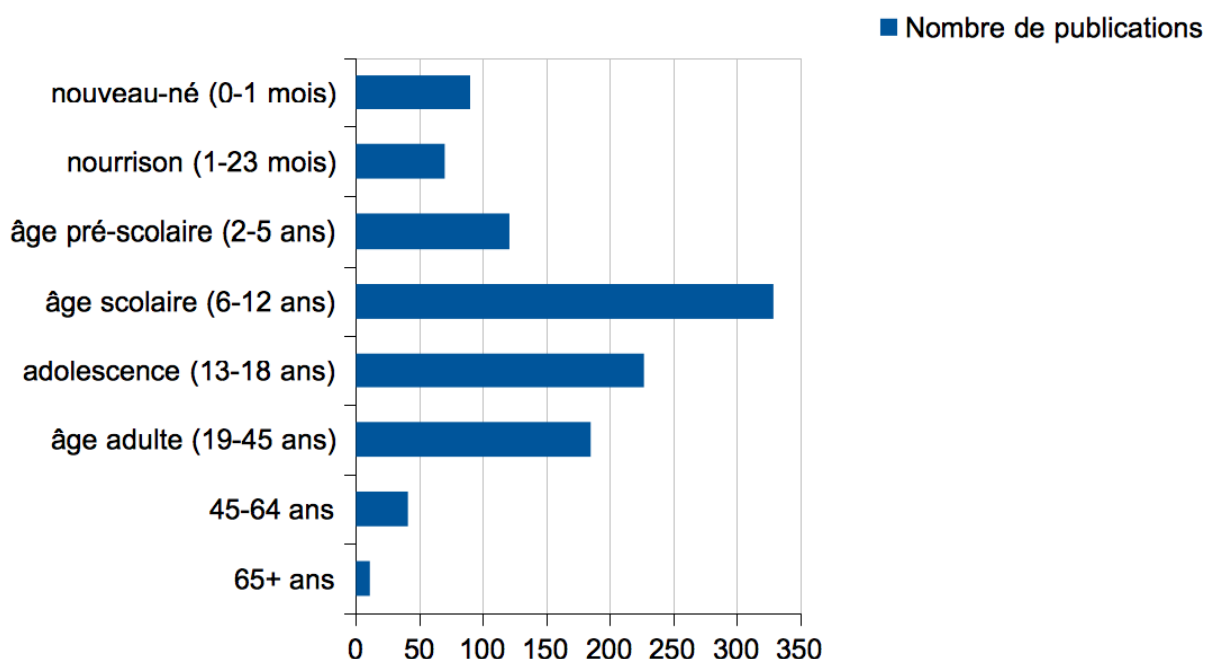
Figure 4



Parmi les 83 références Pubmed incluses 49,4% étaient américaines, 36,1% canadiennes, 3,6% sud-africaines, 2,4% australiennes, 2,4% brésiliennes, 2,4% britanniques, 1,2% finlandaises, 1,2% japonaises et 1,2% néerlandaises.

3.4 Résultats de la recherche Pubmed par tranche d'âge :

Figure 5



Les enfants d'âge scolaire (6-12 ans) sont la tranche d'âge la plus représentée dans les articles sélectionnés. Les sujets plus âgés adultes et de plus de 65 ans ont constitué une tranche d'âge très largement sous-représentée dans les études.

3.5 Chronologie des troubles psychiatriques

Une revue de la littérature publiée en 2009 a examiné les troubles psychiatriques dans la population atteinte d'un TSAF aux différents stades de la vie **(12)**.

Les problèmes de santé mentale pouvaient être observés dès la naissance et persister tout le long de la vie. Les dysfonctionnements du système nerveux central liés à une exposition prénatale à l'alcool peuvent alors se traduire chez le nourrisson par une nervosité, une irritabilité, une instabilité, une hypotonie ou une augmentation des niveaux d'activité, des capacités d'habituement plus lentes, un faible niveau d'excitabilité et des perturbations du sommeil.

Au cours de la petite enfance, les troubles du comportement peuvent persister et s'accompagner d'un déficit de l'attention, une dysrégulation émotionnelle et des niveaux d'activité et d'irritabilité plus élevés.

Au milieu de l'enfance, les auteurs rapportent une augmentation de la prévalence des troubles externalisés avec des comportements perturbateurs, des déficits dans les compétences sociales et des troubles de l'humeur plus fréquents chez les enfants avec EPA par rapport aux enfants sans EPA.

Les études menées à l'adolescence et au début de l'âge adulte ont montré des taux également élevés de troubles internalisés et externalisés avec des problèmes dans l'inhibition, le contrôle des impulsions, des conduites antisociales et une augmentation du risque suicidaire.

Les données bibliographiques concernant les comorbidités psychiatriques chez le sujet âgé atteint d'un TSAF sont actuellement considérées comme insuffisamment documentées pour être citées.

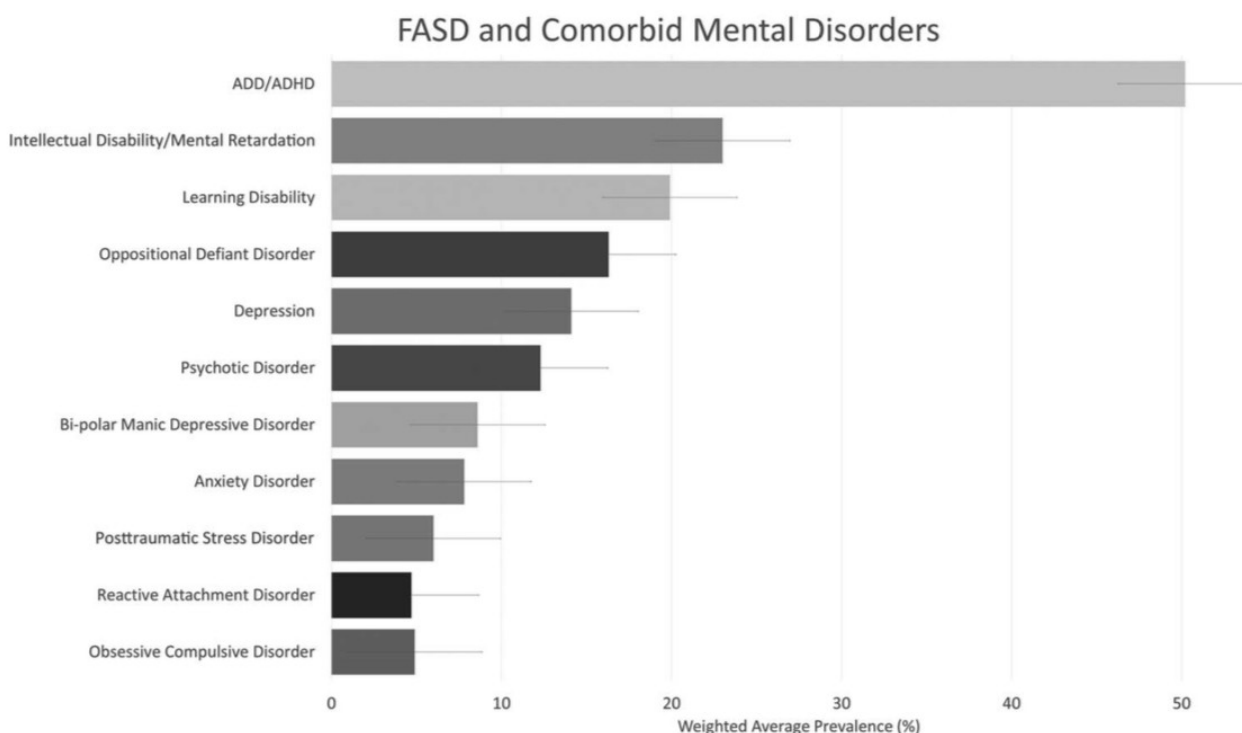
3.6 Le TSAF : facteur de risque majeur de comorbidités psychiatriques

En 2003 une étude du Dakota du Nord portant sur 397 sujets référés pour une évaluation diagnostique du SAF et âgés en moyenne de 8 ans a montré que le SAF pouvait être considéré comme un facteur de risque accru de troubles psychiatriques multiples **(13)**. Dans cette étude le risque de présenter un ou plusieurs troubles psychiatriques avait plus que doublé chez les sujets atteints du SAF (RR = 2,60) et du SAF partiel (RR = 2,27). Les sujets atteints du SAF et du SAFp présentaient des risques significativement plus élevés de 37% à 82% de TDAH, de trouble des apprentissages et des déficits dans les compétences sociales par rapport aux sujets contrôles sans SAF. Dans cette étude les hommes étaient plus susceptibles que les femmes de présenter des troubles psychiatriques multiples. Il a été également montré que les enfants du groupe 5-9 ans atteints de SAF présentaient globalement plus de troubles psychiatriques que les enfants atteints du SAFp. Ce qui semble montrer l'existence d'un lien entre le risque de développer des comorbidités psychiatriques et le type diagnostique du spectre.

En 2017 une revue de la littérature avec une méta-analyse portant sur la prévalence des comorbidités psychiatriques dans le TSAF a montré des taux de TDAH, de troubles psychotiques, de déficience intellectuelle, de TOP et de dépression de 10 à 45% plus élevés que ceux de la population générale. Le TDAH était comorbide dans 50% des cas soit un taux 10 fois plus élevé que celui attendu dans la population générale **(8)**. Le taux de déficience intellectuelle était 23 fois plus important que celui de la population générale **(8)**. Les prévalences de la dépression, du trouble bipolaire et du syndrome de stress post-traumatique étaient également significativement plus élevées que celles de la population générale **(8)**.

Une autre méta-analyse canadienne a montré des résultats similaires. Le TDAH était le trouble comorbide le plus fréquent (52,9 %), suivi du TOP (12,9 %), du TC (7,0 %) et du TSA (2,6 %) (14). Comparativement à la population générale des Etats-Unis, ces taux étaient 15 fois plus élevés pour le TDAH, cinq fois plus élevés pour le TOP, trois fois plus élevés pour le TC et deux fois plus élevés pour les TSA (14).

Figure 6 : diagramme extrait de l'étude (8)



3.7 Les comorbidités psychiatriques dans le TSAF

Pour une meilleure visibilité les résultats ci-dessous sont présentés par trouble. Leur ordre d'apparition dans le texte tend à suivre l'ordre de fréquence estimé dans l'étude (8), de la prévalence la plus élevée à la plus faible.

Les données clefs des 84 études incluses ont été présentées sous forme de tableau disponible en annexe. Ces tableaux incluent une évaluation de la qualité des données à partir du système GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (15).

- **3.7.1 Le TDAH :**

3.7.1.1 Prévalence

Le TDAH est le trouble psychiatrique comorbide le plus fréquent du TSAF avec un taux de plus de 50% **(8,14)**. Des études ont montré que la prévalence du TDAH dans les cohortes de TSAF était 10 à 15 fois plus élevée que celle dans la population générale **(8)**. Néanmoins la proportion d'enfants atteints d'un TSAF avec un TDAH comorbide demeure inconnue dans la population générale.

3.7.1.2 EPA et TDAH

Les résultats d'une méta-analyse menée en 2009 à partir de données recueillies aux États-Unis ont montré que les enfants exposés à l'alcool in utero étaient 2,33 fois plus susceptibles de présenter un TDAH que les enfants non exposés **(16)**. Le rôle joué par le niveau d'exposition a été également étudié grâce à une sous-analyse comparative. Les résultats ont montré qu'une EPA élevée était 2,27 fois plus susceptible d'entraîner un TDAH qu'une EPA légère **(16)**.

Une revue de la littérature à partir des données Medline de 2000, a montré qu'il existait des preuves cliniques, neuropsychologiques et neurobiologiques chez l'homme et l'animal d'un lien entre le TDAH et le TSAF **(17)**. Ce TDAH comorbide au TSAF pourrait être considéré comme un sous-type caractérisé par un début précoce avec des symptômes d'inattention au premier plan et une réponse modifiée aux psychostimulants en lien avec des perturbations neuroanatomiques et neurochimiques induites par l'alcool. Ce sous-type se distinguerait également par un profil neuropsychologique caractérisé par des difficultés d'apprentissage associées, une altération de la mémoire de travail, un déficit de communication, une altération de la cognition sociale et son association plus fréquente avec des comorbidités psychiatriques et somatiques (rénaux, osseux, cardiaques).

Le TSAF est considéré comme un facteur de risque principal de troubles psychiatriques et en premier lieu du TDAH **(8,13)**. Néanmoins la relation exacte entre TDAH et le TSAF reste complexe et pourrait résulter d'un éventail de facteurs étiologiques. Comme le rappelle O'Malley et al. cette relation peut être le reflet d'une voie étiologique ou génétique commune **(17)**. Il peut en effet exister un biais du fait que les femmes atteintes d'un TDAH présentent un risque de transmettre la prédisposition génétique du TDAH à leur enfant mais aussi un risque plus élevé de consommer de l'alcool pendant leur grossesse.

3.7.1.3 Les symptômes du TDAH dans le TSAF

3.7.1.3.1 Déficit de l'attention :

Il est considéré par certains auteurs comme un déficit de base chez les sujets exposés à une EPA mais avec des mécanismes sous-jacents qui semblent différents des sujets non exposés atteints d'un TDAH (**18,19,20**)

Une étude canadienne publiée en 2015 a comparé les schémas d'activation cérébrale liés au processus attentionnel de 22 enfants atteints d'un TNDLA, de 20 enfants atteints d'un TDAH et de 21 enfants témoins âgés de 10 à 14 ans (**19**). Les résultats de l'IRM fonctionnelle au cours d'une tâche de recherche visuelle simple ont montré que les sujets TNDLA semblaient incapables d'utiliser efficacement le mécanisme perceptuel automatique employé par les groupes témoins avec un TDAH et devaient le compenser par un plus grand recrutement neuronal. Les schémas d'activation obtenus chez les sujets TNDLA suggèrent une mauvaise intégrité du faisceau longitudinal inférieur qui pourrait entraîner des altérations dans le processus de traitement de l'information et l'utilisation de la voie d'attention dorsale associée à un traitement descendant plus complexe pour des tâches qui devraient être automatiques.

L'existence d'un lien entre un développement anormal de la substance blanche et des altérations dans le processus attentionnel est également soutenu par les résultats antérieurs d'une autre étude réalisée en 2012 montrant une corrélation négative entre le niveau de précision au cours d'une tâche de mémoire de travail et le niveau d'intégrité de la substance blanche chez les sujets TSAF avec un TDAH (**20**).

La mise en évidence de ces caractéristiques tractographiques pourrait à terme constituer un moyen objectif, non invasif et reproductible de distinguer les sujets atteints d'un TDAH associé à un TSAF des sujets atteints d'un TDAH sans TSAF. Cependant la faible accessibilité et le coût de ce type d'investigations en pratique clinique compte tenu des prévalences citées ci-dessus nous conduit à penser que ce recours n'aurait d'intérêt qu'en cas de doute diagnostique persistant et si une telle distinction ouvrait le champ à des interventions spécifiques.

3.7.1.3.2 Hyperactivité :

Il existe dans la littérature des résultats contradictoires. Il est en effet rapporté par certaines études des niveaux d'activité augmentés chez l'homme et l'animal (**18, 21, 22**). A l'inverse d'autres études montrent des résultats contraires ou plus nuancés (**23 24**). Une étude a montré sur une mesure objective que seul le groupe TDAH présentait une élévation significative de l'activité locomotrice à l'actigraphie, et ce malgré un taux élevé de TDAH concomitant dans le groupe TSAF (**23**). Une autre étude évaluant de manière multidimensionnelle le comportement chez les enfants EPA, a montré que l'échelle d'hyperactivité était celle qui se révélait être la moins élevée sur le plan clinique (**24**).

3.7.1.3.3 Impulsivité

Une étude canadienne en 2015 a évalué l'impulsivité à travers une mesure du nombre d'erreurs de commission (réponses incorrectes à des non-cibles) dans un échantillon de 43 enfants de 7 à 14 ans exposés à l'alcool et 54 enfants non exposés **(18)**. Les résultats ont montré que les deux groupes ne différaient pas en terme d'impulsivité.

3.7.1.4 Distinction entre un TDAH comorbide au TSAF et un TDAH sans TSAF

La plupart des personnes touchées par le TSAF ne sont pas identifiées ou mal orientées suite à un aiguillage vers un trouble des apprentissages ou vers un TDAH. Une étude menée sur une population de 547 enfants âgés de 4 à 18 ans référés en clinique a en effet estimé que 86,5% des jeunes atteints de TSAF n'avaient pas eu de diagnostic de TSAF posé ou avaient un diagnostic erroné. Parmi eux, le TDAH était le diagnostic le plus fréquemment posé **(25)**.

Il est aisé de penser que poser un diagnostic clinique de TDAH sans rechercher un TSAF sous-jacent n'a pas de grande conséquence du fait d'un chevauchement des symptômes. Mais la littérature rapporte des preuves d'une différence notamment en terme de réponse aux psychostimulants, de caractéristiques neuropsychologiques et de risque plus élevé de handicaps secondaires et autres comorbidités à rechercher de manière systématique **(17)**. La prise en charge familiale et des mesures de prévention pour une éventuelle fratrie peuvent s'avérer plus utiles auprès des enfants avec un TSAF.

De nombreuses études incitent à établir un profil différentiel qui pourrait permettre de mieux repérer les sujets atteints d'un TSAF notamment parmi ceux orientés et suivis pour un TDAH sans recherche initiale d'un TSAF sous-jacent.

3.7.1.4.1 Différence en terme d'altération du fonctionnement adaptatif

Une étude portant sur 317 enfants âgés de 8 à 16 ans a montré que l'exposition prénatale à l'alcool et le TDAH pouvaient entraîner des déficits dans tous les domaines du comportement adaptatif avec une association significative dans le domaine de la communication **(26)**. Ces résultats obtenus à partir de l'échelle de Vineland II (VABS-II) ont montré une différence avec des scores significativement moins bons pour le groupe TSAF avec TDAH par rapport au groupe TSAF sans TDAH.

Altération des capacités d'interaction et de communication sociale

Une étude a montré en 2006 que les sujets atteints d'un TSAF se distinguaient des sujets atteints d'un TDAH par l'apparition précoce de comportements inadaptés, comme des mensonges, le vol avec un manque de culpabilité **(27)**. Une autre étude conforte ces observations avec des niveaux significativement plus élevés d'inadaptation et d'agressivité dans le groupe TSAF par rapport au groupe TDAH **(17)**. Ce risque plus élevé d'inadaptation sociale pourrait en partie s'expliquer par des altérations de la cognition sociale. Une étude en 2009 a en effet montré à partir d'un échantillon de 94 enfants âgés de 6 à 13 ans que les enfants du groupe TSAF présentaient des capacités d'analyse des émotions faciales significativement plus faibles que celles du groupe TDAH **(28)**.

Altération des habiletés motrices

La comparaison des habiletés motrices entre les enfants TSAF et les enfants TDAH montre des altérations dans les deux groupes mais avec un profil différentiel. Une étude portant sur 116 enfants âgés de 7 à 10 ans (47 TDAH, 30 TSAF, 39 contrôles) a en effet montré que les enfants TDAH rencontraient des difficultés sur des tâches motrices simples et complexes alors que les enfants TSAF présentaient des difficultés uniquement sur les tâches motrices complexes **(29)**.

Néanmoins les données restent limitées et des études complémentaires dans le domaine de la psychomotricité sont nécessaires afin d'évaluer l'implication cérébelleuse dans l'instabilité posturale dans la population atteinte du TSAF .

3.7.1.4.2 Différence d'altérations du fonctionnement cognitif

Des résultats ont montré que les sujets atteints d'un TDAH avec un TSAF étaient cognitivement moins performants que les sujets TDAH sans TSAF notamment en terme de capacités verbales, de raisonnement conceptuel et de mémoire de travail **(21, 30)**.

Fonctionnement exécutif

Il a été montré dans une méta-analyse en 2016 que le groupe TSAF présentait un déficit significativement plus élevé que le groupe TDAH **(31)**. Une autre étude canadienne en 2016 a montré que le profil des sujets atteints d'un TSAF se caractérisait par des déficits plus importants et constants dans la planification, la flexibilité mentale et la mémoire de travail **(32)**. Les résultats ont également montré que ces déficits de la fonction exécutive étaient retrouvés avec un profil et une ampleur similaires dans tout le spectre indépendamment de la présence de dysmorphie. Néanmoins comme le rappellent Khoury et al. dans leur étude, la diminution de la performance intellectuelle globale généralement associée au TSAF et les facteurs environnementaux postnataux parfois défavorables peuvent être un facteur confondant entre les deux groupes **(31)**.

Difficultés d'apprentissage et altérations de la mémoire

Une étude a montré à partir de la comparaison des résultats au CVLT-C (*California Verbal Learning Test – Children's Version*) qu'il existait un profil différentiel de déficit caractérisé par un déficit dans la récupération du matériel appris pour le groupe TDAH et un encodage inefficace du matériel verbal pour le groupe TSAF (33). Néanmoins les résultats ont aussi montré qu'une exposition répétée au matériel verbal pouvait permettre chez les sujets atteints du TDAH et de TSAF d'obtenir une trajectoire d'apprentissage favorable bien que plus lente.

3.7.1.5 Identification de l'association TDAH /TSAF

Les lignes directrices établies en 2016 à partir d'un consensus d'experts du TSAF et du TDAH recommandent l'inclusion de l'historique médical, développemental et psychosocial pour toute évaluation de l'enfant impulsif, hyperactif ou inattentif (34). Le TDAH n'étant pas un diagnostic étiologique, il est systématiquement recommandé un examen des causes potentielles incluant la recherche d'un antécédent d'EPA. Ces mêmes recommandations préconisent que le diagnostic de TDAH comorbide au TSAF soit également établi selon les critères du DSM-5 et/ou de la CIM-10 avec une orientation le cas échéant aux services spécialisés dans les troubles neurodéveloppementaux pour des évaluations développementales supplémentaires.

L'identification de l'association TDAH /TSAF n'est pas toujours aisée car les enfants atteints de TSAF sont souvent décrits comme étant hyperactifs, distraits et impulsifs, avec une capacité d'attention réduite et des comportements perturbateurs. Ces symptômes sont peu spécifiques et en l'absence de marqueur physique et d'information fiable d'EPA, il peut être difficile d'identifier la population atteinte TSAF. C'est pourquoi les lignes directrices préconisent un dépistage systématique du TSAF lorsque le TDAH est identifié et inversement (34). Elles fournissent également des «drapeaux rouges» pouvant être considérés comme des facteurs de risque d'une association TSAF/TDAH. Un ATCD suspecté ou confirmé de EPA, un sous-type inattentif du TDAH, un défaut de réponse au méthylphénidate ou effet paradoxal, une mauvaise réponse aux psychostimulants chez les enfants ayant un QI de moins de 50, la présence de caractéristiques physiques du TSAF et un manque de réponse aux interventions comportementales standards constituent les caractéristiques devant conduire à la recherche d'un TSAF sous-jacent.

3.7.1.6 Prise en charge du TDAH comorbide au TSAF

Il existe un manque de preuve concernant la prise en charge spécifique du TDAH comorbide au TSAF. Les interventions actuellement recommandées sont principalement extrapolées à partir de la documentation sur le TDAH.

De manière similaire à la prise en charge du TDAH, il est recommandé par les lignes directrices une prise en charge multimodale quel que soit le groupe d'âge incluant une évaluation impliquant l'ensemble des acteurs du soins (p. ex. les aidants principaux, les enseignants, les ergothérapeutes et les orthophonistes) **(34)**. Ces lignes directrices rappellent également de veiller à toujours prendre en compte le rôle joué par l'environnement primaire et les problèmes concomitants (p. ex. état de stress post-traumatique, trouble de l'attachement, adoption, aidants multiples...) dans la présentation clinique des patients **(34)**.

3.7.1.6.1 Interventions pharmacologiques

Les interventions pharmacologiques sont actuellement recommandées lorsque les interventions psychologiques et comportementales sont insuffisantes. Néanmoins le TDAH associé au TSAF peut être considéré comme une forme sévère du TDAH et justifier un traitement pharmacologique d'emblée **(34)**.

Avant d'instaurer un traitement une attention particulière doit être portée aux risques d'addiction chez les personnes atteintes du TSAF. Des psychostimulants à action prolongée ou l'atomoxétine pourraient être envisagés dans ces cas là **(35)**. Cependant Il existe encore aucune preuve concernant l'utilisation du méthylphénidate à libération prolongée chez les enfants TSAF. Il est par ailleurs rapporté que les personnes TSAF doivent être particulièrement surveillées au cours de leur traitement du fait d'une plus grande susceptibilité aux effets secondaires **(35)**.

Les psychostimulants :

Il a été constaté dans une étude des améliorations des symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité mais une moins bonne réponse sur l'inattention chez les sujets atteints d'un TSAF **(36)**. Il est rapporté que la dextroamphétamine pourrait être le psychostimulant le plus efficace à utiliser en première intention chez les personnes atteintes d'un TSAF avec un TDAH comorbide **(17, 37)**. Il constitue par ailleurs le seul traitement approuvé par la FDA (*Food and Drug Administration*) pour les enfants de moins de 6 ans **(35)**.

Médicaments non psychostimulants :

Un inhibiteur sélectif de la recapture de la norépinéphrine, l'atomoxétine et deux agonistes sélectifs alpha 2-adrénergiques (clonidine à libération prolongée et guanfacine à libération prolongée) ayant des effets légèrement plus faibles sur les symptômes du TDAH ont obtenu l'approbation de la FDA dans le TSAF comme traitement d'appoint du TDAH en association avec les psychostimulants **(35)**.

3.7.1.6.2 Les interventions non pharmacologiques

Elles sont principalement extrapolées des recommandations pour la prise en charge du TDAH. Les interventions axées sur les habiletés de vie quotidienne et la socialisation utilisées chez les enfants TDAH peuvent également convenir aux enfants atteints d'un TSAF. Néanmoins, du fait de leurs caractéristiques neuropsychologiques, ces interventions doivent être adaptées au mieux. Il pourrait par exemple s'avérer particulièrement bénéfique pour les sujets atteints d'un TDAH avec un TSAF sous-jacent au vu de leurs altérations du comportement adaptatif de mettre l'accent sur l'amélioration des capacités de communication **(26)**. Ces interventions lorsqu'elles sont adaptées peuvent permettre de diminuer la posologie des traitements pharmacologiques.

- **3.7.2 Fonctionnement cognitif altéré : la déficience intellectuelle**

3.7.2.1 La prévalence

Il a été estimé que la déficience intellectuelle chez les personnes TSAF était 23 fois plus élevée que celle de la population générale **(8)**. Dans le TSAF, il est rapporté un score de QI moyen autour de 70 avec une variabilité très large allant de 20 à 100 **(38)**. Cette diminution de la performance intellectuelle globale est rapportée de manière stable dans le temps et dans l'ensemble du spectre **(38)**.

3.7.2.2 Les mécanismes

Une étude menée en 2014 sur les mécanismes impliqués dans le développement des capacités intellectuelles dans le TSAF a mis en évidence que l'EPA pouvait entraîner des changements épigénétiques, des modifications de l'expression des gènes et de nombreuses altérations dans le développement neurologique et le fonctionnement du système nerveux central **(39)**. Néanmoins cette étude suggère que cette cascade d'effets liée à l'EPA pourrait être potentiellement réversible après la naissance grâce à une thérapie épigénétique. Cette thérapie pourrait inclure des traitements pharmacologiques comme les antipsychotiques avec des mécanismes d'action similaires (méthylation de l'ADN) ou un enrichissement précoce de l'environnement postnatal **(39)**.

Il a été montré dans une étude chez la souris que la mutation homozygote du gène de l'oxyde nitrique synthase neuronale (nNOS) aggravait la microcéphalie, les pertes neuronales et les effets de l'EPA sur les capacités d'apprentissage, d'attention et les troubles du comportement **(40)**. Ces données suggèrent l'importance du rôle joué par l'existence d'un génotype spécifique dans le degré de vulnérabilité à la tératogenèse de l'alcool.

Une étude en 2016 a examiné l'effet de l'éthanol sur la composition cellulaire et l'excitabilité du réseau neuronal à partir de cellules souches pluripotentes humaines **(41)**. Les résultats ont corroboré ceux d'études antérieures indiquant une différenciation neuronale aberrante comme mécanisme sous-jacent de la déficience intellectuelle du TSAF. Les résultats ont également montré que l'éthanol dans un modèle d'exposition chronique modifiait significativement et spécifiquement l'expression des gènes impliqués dans la spécification de l'interneurone. Néanmoins, contrairement au modèle murin, les auteurs n'ont pas observé de production aberrante de neurones glutamatergiques et GABAergiques. Cette donnée suggère qu'il existe des mécanismes sous-jacents plus subtils qu'un déséquilibre excitation-inhibition.

3.7.2.3 Le rôle du QI

Le comportement peut être altéré chez les sujets TSAF même lorsque le QI se situe dans la moyenne et en l'absence de signes physiques caractéristiques **(24)**.

Parmi les déficits neuropsychologiques observés chez les personnes TSAF, il a été montré que certains pouvaient être attribuables à un QI abaissé et d'autres non. Le langage, les fonctions exécutives, la motricité fine, l'attention visuelle semblent pouvoir être attribuables à un QI abaissé alors que la fluidité verbale, l'apprentissage verbal, l'arithmétique, les troubles d'externalisation et les troubles d'internalisation semblent ne pas dépendre du niveau de QI **(42)**.

Une étude américaine de 2013 a étendu le concept du déficit généralisé aux sujets TSAF sans déficience intellectuelle **(43)**. Les résultats ont montré que les enfants TSAF présentaient des capacités significativement plus médiocres que les témoins en terme de fonctionnement exécutif, d'attention, de mémoire de travail, d'abstraction, de fonctionnement adaptatif, de fonctionnement émotionnel et de cognition sociale indépendamment de l'influence du QI et des sous-types du TSAF.

- **3.7.3 Les difficultés d'apprentissage :**

- 3.7.3.1 EPA et difficultés d'apprentissage**

Il a été estimé que les difficultés d'apprentissage étaient deux fois plus fréquentes dans la population atteinte du TSAF que dans la population générale **(8)**.

Dans une étude sur le modèle murin, un risque de trouble des apprentissages et de la mémoire a été mis en évidence pour une consommation d'alcool précoce et sporadique à un moment de la gestation équivalent au premier mois de la grossesse, et à une dose faible à modérée (correspondant à un ou deux verres d'alcool en une seule occasion) **(44)**.

De même une revue de la littérature a rapporté qu'une EPA même à des niveaux modérés chez les rongeurs étaient susceptibles d'altérer la structure de l'hippocampe (gyrus denté) et la plasticité synaptique, connues pour jouer un rôle majeur dans les processus d'apprentissage et de mémorisation **(45)**.

- 3.7.3.1.1 Altérations de la mémoire**

Dans le TSAF les altérations de la mémoire semblent être partielles avec un déficit d'encodage du matériel mais des capacités de rétention épargnées **(33, 37, 45)**. Les sujets atteints d'un TSAF peuvent donc montrer des difficultés à encoder l'information mais une fois apprise celle-ci peut être retenue et réutilisée.

Des différences liées à des facteurs ethniques ont été également observées dans le domaine des compétences de mémorisation. Une étude canadienne **(46)** en 2006 portant sur 50 enfants atteints d'un TSAF a en effet montré des différences en terme de forces et faiblesses en lien avec les facteurs ethniques de l'échantillon. Les résultats ont montré que le groupe des enfants autochtones présentaient des performances concernant la mémoire visuelle plus élevées que la mémoire verbale qui était quant à elle inférieure à la moyenne. Ces résultats étaient retrouvés de manière inversée dans le groupe caucasien.

3.7.3.1.2 Altérations des fonctions exécutives

Les enfants exposés à l'alcool peuvent présenter plus de difficulté à planifier, inhiber sélectivement, former des concepts et raisonner. Ils peuvent également avoir de plus grandes difficultés dans les comportements adaptatifs complexes qui impliquent l'intégration de plusieurs domaines du fonctionnement exécutif tels que la flexibilité mentale, la planification, l'utilisation de stratégie, l'attention, la mémoire de travail spatiale, la réactivité et la de prise de décision **(47)**.

Mais on ne sait pas clairement dans quelle mesure ces déficits des fonctions exécutives sont liés à la capacité cognitive globale. De plus ce lien peut évoluer avec le temps puisque les FE continuent de se développer jusqu'au début de l'âge adulte. La relation entre le QI diminué et les déficits dans les FE n'est pas encore claire et fait l'objet de débat.

3.7.3.1.3 Altérations des capacités mathématiques

Le TSAF peut entraîner des difficultés dans la représentation mentale et la manipulation des quantités **(48)**. Ce déficit dans les capacités mathématiques pourrait être plus spécifiquement lié à l'exposition prénatale à l'alcool que les altérations des capacités verbales ou du rendement scolaire **(42)**.

Une étude portant sur 49 enfants TSAF âgés de 7,9 à 13,4 ans a objectivé à l'IRMf un déficit d'activation des régions pariétales impliquées dans le traitement numérique **(48)**. Les résultats ont également montré dans le groupe SAF / SAFP une activation accrue du gyrus angulaire impliqué dans les fonctions complexes du langage. L'existence de cette activation compensatoire suggère la possibilité d'une stratégie de remédiation verbale pour pallier aux difficultés dans le traitement numérique chez les sujets atteints d'un TSAF **(48)**.

3.7.3.1.4 Altérations du raisonnement visuospatial

La fonction visuospatiale chez les personnes TSAF est encore mal documentée. Néanmoins les études rapportent que les sujets atteints d'un TSAF peuvent présenter des déficits de la fonction visuospatiale (38, 42).

3.7.3.1.5 Trouble du comportement adaptatif

Une étude de 2012 a comparé le fonctionnement adaptatif de sujets atteints d'un TSAF avec celui d'un groupe de sujets présentant un trouble de l'apprentissage spécifique et un groupe témoin au développement typique (49). Les résultats ont montré pour le groupe TSAF des scores inférieurs dans tous les domaines du comportement adaptatif (communication, habiletés dans la vie quotidienne et socialisation) et la plupart des sous-domaines du VABS et ce quel que soit le QI. Dans cette étude le domaine qui se révélait le plus touché indépendamment du QI était celui des compétences sociales (49). Les résultats montraient également des différences de pronostic pour les sujets atteints d'un TSAF avec une évolution négative des capacités d'adaptation au cours du temps.

Quant aux capacités de communication, les enfants fortement exposés à l'alcool avant la naissance présentent des déficits du langage sur les versants expressif et réceptif (38). Néanmoins ce déficit du langage semble faire partie des déficits liés plus généralement aux niveaux de QI et non spécifiquement à l'EPA (42).

- **3.7.4 Trouble oppositionnel avec provocation (TOP) et Trouble des conduites(TC) :**

3.7.4.1 Prévalence

Dans le TSAF, le trouble oppositionnel avec provocation (TOP) et le trouble des conduites (TC) sont parmi les comorbidités les plus souvent citées. La prévalence estimée est cinq fois plus élevée pour le TOP et trois fois plus élevée pour le TC par rapport à la population générale (8,14).

3.7.4.2 Caractéristiques

Une étude américaine portant sur 64 sujets âgés de 3 à 16 ans a montré que l'EPA pouvait entraîner des troubles comportementaux et psychosociaux même lorsque le QI se situe dans la moyenne et en l'absence de signes physiques caractéristiques du SAF (24). Il a été également montré dans une étude à partir d'un échantillon de 60 sujets entre 4 et 6 ans que le groupe TSAF se distinguait du groupe contrôle et du groupe non TSAF avec trouble du comportement par des déficits marqués dans le développement de la conscience morale, du jugement social et des difficultés à apprendre des conséquences (50).

Une autre étude évaluant les items de la *Child Behaviour Checklist* (CBCL) pour le dépistage des enfants TSAF a montré que les enfants atteints d'un TSAF présentaient un profil distinct des sujets avec TOP/TC sans TSAF caractérisé par un début plus précoce et une plus grande immaturité (51).

- **3.7.5 Troubles de l'humeur et troubles anxieux :**

3.7.5.1 Prévalence

Dans le TSAF la prévalence de la dépression, du trouble bipolaire et du syndrome de stress post-traumatique est significativement plus élevée que celle estimée dans la population générale (8).

3.7.5.2 Les mécanismes

Plusieurs études menées sur l'animal ont examiné les mécanismes sous-jacents de la vulnérabilité à la dépression dans la population atteinte du TSAF

L'exposition prénatale à l'alcool pourrait être considérée comme une expérience précoce néfaste qui par des mécanismes neurobiologiques et neuroadaptatifs, qui augmenterait la vulnérabilité aux facteurs de stress et, de ce fait, aux troubles dépressifs et anxieux (52).

3.7.5.2.1 L'hypothèse neurotrophique

Il existe des résultats en accord avec l'hypothèse neurotrophique de la dépression. Une étude a mesuré le niveau de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) dans un modèle murin du TSAF (53). Il a été montré que les souris EPA affichaient des comportements de type dépressif associés à des taux réduits d'ARNm au niveau hippocampique et de protéines BDNF au niveau du cortex frontal. Ces données suggèrent que les médicaments augmentant le niveau d'ARNm ou les niveaux de protéines BDNF dans le cortex frontal (comme la tranylcypromine, l'amitriptyline, la phénelzine et éventuellement la désipramine) pourraient s'avérer plus efficaces pour traiter les symptômes dépressifs chez les patients atteints de TSAF (53).

3.7.5.2.2 Le système sérotoninergique

Une revue de la littérature portant sur les effets à court et à long terme d'une EPA sur les systèmes neurotransmetteurs a rapporté qu'une exposition pendant les équivalents du premier et / ou du deuxième trimestre pouvait entraîner une diminution de la différenciation, de la migration et de la croissance axonale des neurones sérotoninergiques associées à une diminution de la taille des régions cibles dont l'hypothalamus (54). L'altération de la transmission sérotoninergique pourrait alors entraîner des altérations durables du niveau de BDNF et des interactions entre le système hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS) et le système sérotoninergique avec pour conséquence finale une vulnérabilité accrue à la dépression (52, 54, 55).

3.7.5.2.3 L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

De nombreuses études sur l'animal suggèrent que l'EPA pourrait entraîner une reprogrammation centrale de l'axe HHS sous-tendant la susceptibilité accrue de la progéniture EPA à la dépression ou à l'anxiété à l'âge adulte (56, 57)

Une étude a montré que des altérations du comportement de type dépressif pouvaient être observées chez les rongeurs même à des niveaux faibles d'exposition (45). Ces altérations liées à l'EPA semblaient étroitement dépendre de la dose, du moment et du sexe.

Une autre étude a montré chez la souris qu'une seule EPA de type binge drinking et précoce équivalente à la troisième semaine post fécondation chez les humains était suffisante pour entraîner des anomalies à long terme de l'axe HHS et des troubles du comportement anxieux et dépressif **(57)**.

De même chez le poisson zèbre, une étude a montré qu'une EPA à faible concentration et pendant une période courte pouvait entraîner une réponse sociale réduite et à une augmentation du niveau d'anxiété **(58)**.

3.7.5.2.4 Le rôle des hormones : différences entre les sexes :

Etudes chez l'animal

Bien que la plupart des études animales se soient concentrées sur les mâles, il semble exister un dimorphisme sexuel. Il a été observé chez les rongeurs femelles exposées un profil comportemental différent de celui des mâles avec des niveaux plus élevés de comportements dépressifs **(45)**.

Ce dimorphisme sexuel a été observé également sur des mesures neuroendocriniennes. Chez la souris, une étude a montré que les mâles présentaient une plus grande réponse cortisolique (CORT), tandis que les femelles présentaient une réponse corticotrophique (ACTH) plus élevée associées à des niveaux de comportement anxieux et dépressif différents **(57)**.

Il existe également des données chez l'animal qui appuient le rôle des stéroïdes ovariens dans la médiation des effets d'une EPA sur l'axe HHS. Il a été observé chez la rate que le moment du cycle œstral pouvait influencer les effets de l'EPA sur la régulation de l'activité HHS basale **(55)**.

Les études humaines

Des différences en fonction du sexe sont également retrouvées dans les études sur l'être humain. Une étude longitudinale portant sur 41 sujets exposés à une EPA suivis depuis l'âge d'1 an jusqu'à leurs 6 ans a montré une certaine continuité dans les symptômes dépressifs **(11)**. Dans cette étude une irritabilité précoce chez les nourrissons les plus exposés à 1 an prédisait un niveau plus élevé de symptômes dépressifs à 6 ans, et ce plus particulièrement chez les filles. Une autre étude portant cette fois-ci sur des dyades mère-enfant a montré que les enfants EPA de mères avec des niveaux élevés de dépression présentaient plus de symptômes dépressifs à 6 ans **(59)**. Cette association était encore une fois plus forte pour les filles que pour les garçons.

3.7.5.2.5 Un facteur environnemental contributif : l'état de santé mental des aidants

Des résultats ont également montré que l'EPA et la dépression maternelle pouvait avoir un effet prédictif additif contribuant indépendamment et de manière significative au risque plus élevé de dépression chez l'enfant **(60)**.

- **3.7.6 Les troubles psychotiques :**

La prévalence de trouble psychotique dans le TSAF est de 12,3%, soit 24,5 fois plus élevée que celle de la population générale **(8)**.

Les résultats d'une étude évaluant de manière multidimensionnelle le comportement ont montré que les sujets exposés à une EPA présentaient des scores plus élevés sur l'échelle clinique des symptômes psychotiques du *Personality inventory for children* que les non exposés **(24)**.

Mais en dépit d'une prévalence élevée, il existe peu de données sur les troubles psychotiques dans le TSAF.

- **3.7.7 Trouble réactionnel de l'attachement :**

3.7.7.1 Prévalence

La prévalence du trouble réactionnel de l'attachement a été estimée 4,7 fois plus élevée que celle de de la population générale (0,5 %) **(8)**.

3.7.7.2 Lien entre EPA et comportement d'attachement inséure

Une étude publiée en 2002 a examiné l'association entre l'EPA et les comportements d'attachement chez les enfants de 4 et 5 ans à partir d'un échantillon de 42 dyades mère-enfants **(59)**. Les résultats ont montré un taux plus élevé de comportements d'attachement inséure chez les enfants exposés à une EPA (82%) par rapport aux enfants non exposés (36%). Dans cette même étude les auteurs ont également montré qu'un niveau élevé de soutien maternel permettait de développer chez l'enfant de meilleures aptitudes d'adaptation et des relations d'attachement plus sécurées. Ces données suggèrent que le niveau de soutien de la mère peut jouer un rôle de médiateur entre l'EPA et la sécurité de l'attachement de l'enfant.

Le comportement de l'enfant peut avoir de manière assez évidente un impact sur la relation mère-enfant. Néanmoins chez les rongeurs, une étude a montré à travers l'examen des aspects sociaux-affectifs et cognitifs du comportement et celui des interactions mères-progénitures exposées que la poursuite de l'intoxication alcoolique maternelle pourrait être la variable la plus influente dans la qualité des interactions et non le comportement modifié de la progéniture **(45)**.

- **3.7.8 Trouble obsessionnel-compulsif (TOC) :**

Il a été estimé que dans la population atteinte d'un TSAF la prévalence du TOC ne différait pas de celle de la population générale **(8)**.

- **3.7.9 Troubles de la personnalité :**

Le risque de présenter des troubles de la personnalité passive-agressive et antisociale est deux fois plus élevé dans la population atteinte d'un TSAF **(61)**.

Il a été montré que les troubles ou traits de personnalité passif-agressif et antisocial étaient moins fréquents chez la femme, mais que l'exposition prénatale à l'alcool caractérisait une grande partie des femmes concernées **(61)**. Ces données suggèrent que l'exposition prénatale à l'alcool pourrait être considérée chez la femme comme un facteur de risque de comportement passif-agressif et antisocial **(61)**.

- **3.7.10 Addictions :**

Le risque de toxicomanie et de dépendance est multiplié par deux dans la population atteinte d'un TSAF par rapport à la population générale **(24)**.

Une revue de la littérature en 2011 a rapporté des altérations du système dopaminergique en lien avec l'EPA qui pourraient expliquer en partie la vulnérabilité aux addictions des sujets atteints d'un TSAF. Il a été également rapporté une sensibilité accrue aux effets de la cocaïne et des amphétamines **(54)**.

- **3.7.11 Troubles du spectre autistique :**

Il existe très peu de données concernant le TSA dans le TSAF. La prévalence du TSA dans la population TSAF a été estimée à 2,6% **(14)**. Des résultats en 2013 ont montré que le TSAF et l'autisme partageaient des similitudes quant à l'altération du fonctionnement social et des capacités de communication mais qu'ils se distinguaient en revanche par des comportements stéréotypés ou répétitifs moins fréquents dans le TSAF **(62)**.

- **3.7.12 Troubles du sommeil :**

Une étude portant sur 33 enfants TSAF âgés de 4 à 12 ans a montré que les enfants atteints du TSAF présentaient des troubles du sommeil cliniquement significatifs à la fois sur des mesures subjectives et objectives **(63)**. Parmi les sujets 85% d'entre eux dépassaient le seuil du questionnaire The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) principalement dans les sous-domaines liés à l'initiation et au maintien du sommeil. La polysomnographie, effectuée chez 5 des sujets a révélé une respiration désordonnée lors du sommeil léger et un sommeil fragmenté avec des indices élevés de réveils non respiratoires.

Ces troubles du sommeil des personnes TSAF peuvent être liés à de nombreux facteurs étiologiques tels que les anomalies cranio-faciales menant à des voies aériennes rétrécies, des éveils corticaux répétés en lien avec des vermis cérébelleux anormaux ou des troubles circadiens et homéostatiques du sommeil résultant directement des propriétés tératogènes de l'alcool **(63)**.

3.8 Prévention, dépistage et diagnostic

Le dépistage et le diagnostic des comorbidités psychiatriques dans le TSAF ne diffèrent pas de ceux utilisés en population générale. Leur prévention repose essentiellement sur l'identification et la prise en charge précoce du TSAF. Des outils cliniques de dépistage du TSAF sont aujourd'hui disponibles. Il existe également encore plus en amont des outils pour dépister les femmes à risque de consommations d'alcool pendant la grossesse et pour identifier les sujets avec un risque élevé de TSAF.

- **3.8.1 Stratégie pour dépister ou évaluer une consommation d'alcool maternelle à risque**

3.8.1.1 Les questionnaires : T-ACE, TWEAK, AUDIT-C, CRAFFT, TLFB

Pour identifier les consommations d'alcool chez les femmes enceintes et plus généralement chez les femmes en âge de procréer, l'interrogatoire de dépistage peut s'appuyer sur des outils adaptés et validés. Ces outils disponibles sont des questionnaires spécifiques tels que le T-ACE, le TWEAK et l'AUDIT-C **(64)**.

Le T-ACER3 est court et facile d'utilisation. Les questions dans le T-ACE et le T-ACER3 sont identiques, seul le seuil au-dessus duquel une investigation plus poussée est lancée change passant de 2 à 3. Cette augmentation du seuil réduit les faux positifs sans perte de sensibilité pour prédire le risque de consommation d'alcool pendant la grossesse. Elle permet d'améliorer l'évaluation du niveau de risque pour le fœtus et la prédiction des conséquences neurocomportementales pour l'enfant **(64)**.

L'interview de dépistage «Auto, Relax, Alone, Forget, Friends and Trouble» (CRAFFT) a été validée chez les adolescents de 14 à 18 ans et est efficace pour identifier les niveaux de consommation d'alcool et d'autres substances chez les adolescentes enceintes **(64)**.

La procédure de suivi chronologique (TLFB) est une technique d'interview plus approfondie validée pour une utilisation dans divers contextes avec une bonne sensibilité, mais cette méthode n'est pas utilisée dans de nombreux établissements en raison des contraintes de temps **(64)**.

3.8.1.2 Les biomarqueurs de la consommation d'alcool maternelle

La gamma-glutamyltransférase, le volume corpusculaire moyen et la transferrine carbohydre déficiente sont parmi les premiers biomarqueurs sériques maternels à avoir été identifiés dans la pathologie alcoolique (64). Mais ces biomarqueurs spécifiques de la consommation d'alcool maternelle ne reflètent en aucun cas un diagnostic de TSAF et leur utilité reste aujourd'hui très limitée.

3.8.1.3 Les Biomarqueurs d'une EPA : analyse du méconium chez le nouveau-né

A l'heure actuelle, un biomarqueur d'une EPA assez sensible et fiable n'est pas encore disponible. Néanmoins il existe le test du méconium pour dépister l'exposition prénatale à l'alcool au cours des deuxième et troisième trimestres. Ce test repose sur l'analyse des taux d'esters éthyliques d'acides gras (EEAG) présents dans le méconium des nouveau-nés pendant la période du premier au troisième jour de la vie. Il montre une bonne corrélation entre la concentration des EEAG et le nombre de verres pris au cours des deuxième et troisième trimestres et permet d'identifier les bébés avec un risque élevé de TSAF ainsi que les mères avec une problématique alcoolique (64)

- **3.8.2 Dépistage du TSAF**

3.8.2.1 Outil de dépistage : Neurobehavioural Screening Tool (NST) :

En 2006, Nash et al. ont publié dans leur étude des résultats montrant que les 10 items issus de la liste de contrôle du comportement de l'enfant (CBCL) pouvaient constituer un outil de dépistage sensible pour identifier les comportements évocateurs d'un TSAF et distinguer les enfants atteints de TSAF du TDAH (27). Dans leur étude les items reflétant hyperactivité, l'inattention, le mensonge et la tricherie, le manque de culpabilité et la désobéissance avaient significativement différenciés les enfants de 6 à 16 ans atteints du TSAF des contrôles. Pour la distinction TSAF et TDAH, deux combinaisons d'items avaient significativement différenciés les 2 groupes. La combinaison début précoce, manque de culpabilité et actes de cruauté présentait une sensibilité de 70% et une spécificité de 80%. L'autre combinaison, début précoce, cruauté, manque de culpabilité, mensonge ou triche, vol à la maison et vol à l'extérieur possédait une sensibilité de 81% et une spécificité de 72%.

Ces résultats ont été confirmés par la suite sur un échantillon plus grand de 56 enfants atteints de TSAF, 50 avec un TDAH, 60 avec un TOP/TC et 50 enfants témoins. Dans cette étude un groupe de comparaison d'enfants atteints d'un TOP / TC a été inclus en plus afin de préciser si les résultats reflétés étaient bien spécifiques aux enfants atteints d'un TSAF et non liés à l'existence d'un TOP/TC **(51)**. Les résultats ont confirmé que le NST pouvait être utilisé comme un outil de dépistage pour distinguer les enfants atteints d'un TSAF des enfants non atteints et aussi de ceux avec des profils cliniques similaires (TDAH, TOP/TC).

En 2013 Breiner et al . ont voulu tester la validité du NST sur les enfants de 4 à 6 ans **(50)**. Dans cette étude l'analyse des résultats a été menée grâce aux scores obtenus à partir de 7 items parmi les 10 du NST, 3 n'étant pas vérifiables (*Votre enfant ment ou triche-t-il ?; Est-ce que votre enfant vole à la maison ? Ou en milieu extérieur?*). Les résultats ont montré qu'avec un seuil de 5 sur 7 à la NTS les enfants TSAF étaient identifiés parmi les contrôles et les enfants sans TSAF avec des problèmes de comportement avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 96%.

Le NST est un outil de dépistage neurocomportemental du TSAF qui a été aujourd'hui approuvé par l'Agence de santé publique canadienne pour les enfants et adolescents de 6 à 13 ans. Ce formulaire de 10 questions a été mis au point de manière à être rapide et accessible pour les professionnels de première ligne dans le but d'accélérer le diagnostic du TSAF lorsque celui-ci est suspecté. Cet outil de dépistage peut s'avérer particulièrement utile dans les cas d'antécédents d'EPA peu fiables ou en l'absence de caractéristiques physiques ainsi que dans les régions isolées avec un accès aux soins plus restreint.

Il est néanmoins important de garder à l'esprit que la validité et la fiabilité des outils de dépistage du TSAF n'ont pas été formellement démontrées et qu'un dépistage en l'absence d'accès à une évaluation diagnostique formelle dans des temps raisonnables peut avoir des effets potentiellement négatifs pour le sujet et son entourage.

3.8.2.2 Risque de sur-diagnostic

Une étude a montré que parmi 27 enfants orientés de 2005 à 2010 vers une clinique de recherche génétique pour suspicion de TSAF, plus de la moitié ne confirmait pas le diagnostic **(65)**. Au-delà du risque de sous-diagnostic souvent évoqué, il existe donc des données montrant également un risque potentiel de sur-diagnostic avec l'attribution à tort de certaines manifestations au TSAF.

3.8.2.3 Des pistes potentielles pour le dépistage

3.8.2.3.1 Un biomarqueur épigénétique

Les résultats d'une étude à partir de l'analyse du profil de méthylation de l'ADN des cellules épithéliales buccales (ECB) de 110 enfants TSAF et 96 témoins âgés de 5 à 18 ans ont montré que l'EPA était associée à des profils distincts de méthylation de l'ADN **(66)**. Ces résultats suggèrent la possibilité de développer à terme un biomarqueur épigénétique pour le dépistage des sujets atteints d'un TSAF.

3.8.2.3.2 Un marqueur neuroanatomique : l'épaisseur corticale

Une étude a examiné chez la souris l'impact d'une EPA sur le développement neuro-structural et le comportement **(67)**. Les résultats ont montré des altérations précoces de l'épaisseur corticale et du développement des structures extra-néocorticales pouvant entraîner des conséquences au niveau comportemental sur le long terme. Il a été également mis en évidence la persistance d'une connectivité anormale qui pourrait expliquer le maintien du phénotype comportemental malgré une reprise de volume de certaines structures. Ces altérations neuroanatomiques objectivées par une méthode non invasive comme l'IRM constituent une piste intéressante en tant que marqueurs neuroanatomiques du TSAF.

3.8.2.3.3 Les miARN plasmatiques

Les miARN sont déjà considérés dans le modèle animal comme des biomarqueurs prometteurs d'une EPA. Chez l'homme, une étude a montré que les miARN plasmatiques pouvaient également jouer le rôle de biomarqueurs de l'insuffisance fonctionnelle placentaire et des structures associées **(68)**. Les miARN peuvent donc être considérés comme une signature maternelle détectable dès le deuxième trimestre pouvant à l'avenir permettre d'objectiver les effets néfastes de l'alcool et prédire de manière précoce le risque de donner naissance à un enfant atteint d'un TSAF.

3.8.2.3.4 L'analyse des mouvements oculaires spontanés

Une étude publiée en 2013 à partir de l'analyse des mouvements oculaires spontanés a tenté de distinguer le TDAH, le TSAF et la maladie de parkinson (69). L'enregistrement des mouvements oculaires pendant une tâche simple de visionnage a révélé des différences entre les groupes dans les profils biométriques de la fonction oculomotrice ainsi que dans la répartition de l'attention. Dans cette étude, les résultats ont permis de classer les sujets dans le groupe TDAH versus groupe TSAF et témoins avec une précision de 77,3%. L'analyse des mouvements oculaires pourrait constituer un outil de dépistage efficace à partir d'une mesure objective, automatisée, peu coûteuse et facilement déployable notamment chez les jeunes enfants.

3.9 Interventions éducatives et thérapeutiques

- **3.9.1 Les interventions pharmacologiques**

Les données sur la prise en charge médicamenteuse des personnes atteintes d'un TSAF et de leurs comorbidités psychiatriques restent encore très limitées. Actuellement le plus fréquemment le traitement des troubles psychiatriques ne diffère pas de celui de la population non atteinte de TSAF. Comme cité plus haut, seule la prise en charge médicamenteuse du TDAH comorbide au TSAF fait l'objet de certaines recommandations particulières.

3.9.1.1 Les psychotropes

Aucun traitement pharmacologique n'est spécifique du TSAF mais du fait d'une perturbation des neurotransmetteurs dopaminergiques et noradrénergiques au niveau des lobes frontaux la plupart des sujets reçoivent souvent la combinaison d'un psychostimulant et d'un antipsychotique atypique (47). Parmi les antipsychotiques, la rispéridone est le traitement psychotrope le plus fréquemment utilisé chez l'enfant atteint d'un TSAF (35).

3.9.1.2 Des pistes potentielles

Il existe des molécules qui ont donné des résultats intéressants sur certains symptômes comportementaux. Néanmoins ces résultats sont encore tous à un stade très préliminaire.

3.9.1.2.1 La vinpocétine

Une étude brésilienne publiée en 2011 a étudié à partir d'un modèle murin du TSAF l'effet de administration de vinpocétine (inhibiteur de la phosphodiesterase type 1) **(70)**. Les résultats ont montré que la vinpocétine restaurait les niveaux réduits d'AMPC au niveau de l'hippocampe et entrainer une amélioration des symptômes d'hyperactivité. Cette étude ne permet néanmoins pas de savoir si cette amélioration sous vinpocétine est persistante et si son effet peut être étendu aux symptômes d'inattention et d'impulsivité.

3.9.1.2.2 La lobéline

Une étude a montré que la lobéline réduisait chez les rats exposés les altérations de la fonction du transporteur dopaminergique (DAT) au niveau du cortex pré-frontal (PFC) ainsi que les symptômes d'hyperactivité sans entrainer d'effet chez les témoins **(71)**. L'inhibition de la fonction DAT au niveau du PFC seulement chez les sujets exposés pourrait constituer une cible thérapeutique de l'hyperactivité chez les enfants atteints du TSAF et / ou du TDAH.

3.9.1.2.3 L'aniracétam

Une étude a montré chez le rat exposé à une EPA que l'aniracétam (modulateur allostérique des récepteurs glutamatergique de type AMPA) pouvait avoir un effet positif sur les comportements anxieux, les troubles de l'apprentissage et de la mémoire en rétablissant la neurotransmission glutamatergique hippocampique médiée par le récepteur AMPA **(72)**.

3.9.1.2.4 Modulation de la voie de signalisation endocannabinoïde : blocage des récepteurs cannabinoïdes de type 1

Des résultats ont montré le potentiel thérapeutique d'une modulation de la voie de signalisation endocannabinoïde dans le TSAF. Une étude à partir d'un modèle murin du TSAF a en effet rapporté un effet protecteur du blocage pharmacologique ou par délétion génétique des récepteurs cannabinoïdes de type 1 sur la plasticité synaptique et les capacités d'apprentissage et de mémorisation **(73)**.

3.9.1.2.5 La greffe intraveineuse de cellules souches neurales

Les résultats d'une étude menée en 2014 au Japon sur la transplantation intraveineuse de cellules souches neurales (CSN) chez le rat exposé à une EPA indiquent une augmentation des interneurons GABAergiques au niveau de l'amygdale et du cortex cingulaire, une régénérescence de l'expression de la protéine de densité post-synaptique ainsi qu'une amélioration des troubles de la mémoire, de la fonction cognitive et des capacités sociales (74). Ces données suggèrent que la thérapie régénérative par greffe intraveineuse de CSN pourrait s'avérer une option thérapeutique pour reconstruire le réseau neural altéré par une EPA.

3.9.1.2.6 Modulation épigénétique : les inhibiteurs de l'histone désacétylase et la supplémentation en chlorure de choline

Une revue de la littérature en 2014 rapporte que l'EPA peut provoquer des changements épigénétiques pendant la production des gamètes et au cours de la période du développement embryonnaire (75). Certaines de ces modifications épigénétiques sont transgénérationnelles et peuvent être transmises par la progéniture mâle à travers la lignée germinale. Les données dans ce domaine suggèrent que la modulation des composants de la machinerie épigénétique pourrait avoir un potentiel thérapeutique. Les inhibiteurs de l'histone désacétylase et la supplémentation en chlorure de choline par la méthylation de l'ADN pourraient à l'avenir être utilisés pour tenter de réduire certains effets de l'exposition prénatale à l'alcool.

• 3.9.2 Interventions non pharmacologiques

Face aux difficultés rencontrées dans le TSAF, des études sont menées afin de définir les interventions les plus adaptées au profil des sujets. Les données sont actuellement encore assez limitées et la plupart du temps ne permettent pas de conclure sur une efficacité des interventions sur le long terme.

3.9.2.1 Interventions spécifiques

Dans le domaine des compétences mathématiques :

Une étude a évalué à partir d'un échantillon de 54 enfants atteints d'un TSAF âgés de 3 à 10 ans une intervention de 6 semaines conçue pour répondre aux besoins spécifiques en mathématique (76). Celle-ci était associée à une formation pour

tous les soignants aux interventions favorisant l'apprentissage et l'amélioration des troubles du comportement. Au terme des 6 semaines, les résultats ont montré une amélioration significative des compétences en mathématiques et du comportement des enfants.

Dans le domaine de l'autocontrôle :

The Alert Program est une thérapie de 12 semaines développée à l'origine par des ergothérapeutes pour cibler spécifiquement l'autocontrôle. Ce programme a été évalué sur un échantillon de 25 enfants TSAF âgés de 8-12 ans. A la fin de l'intervention les aidants ont signalé des améliorations dans la régulation du comportement, dans le contrôle émotionnel et une diminution des problèmes de comportements d'externalisation (77). Les résultats du suivi à 6 mois ont montré que ces améliorations étaient stables dans le temps avec en plus une amélioration du contrôle inhibiteur.

3.9.2.2 Programme d'Intervention multimodale : Families on Track

Une étude pilote a été menée en 2017 au Canada sur une intervention multimodale conçue pour prévenir les handicaps secondaires chez les enfants TSAF et améliorer le soutien perçu par les aidants (78). Ce programme débute par l'établissement d'un profil neuropsychologique et l'identification des principaux facteurs de risque et protecteurs de l'enfant. Les enfants et leurs familles reçoivent ensuite une intervention à composantes multiples de 30 semaines qui intègre deux programmes validés empiriquement : le programme d'éducation préscolaire PROMETING Alternative THinking Strategies (PATHS) pour les enfants de la maternelle à la 6ème année axé sur la prévention des troubles du comportement en favorisant les compétences sociales et le programme Families Moving Forward (FMF). Ce dernier a pour objectif d'améliorer les attitudes parentales et les réponses aux comportements problématiques des enfants en s'appuyant sur une approche PBS (Positive Behavior Support), des techniques cognitivo-comportementales et des entretiens motivationnels. Il évalue les facteurs de risque et de protection individuels et transactionnels familiaux incluant les modèles d'interactions parents-enfants, le niveau cognitif des aidants, l'auto-efficacité parentale perçue, le stress induit par les soins, et les besoins en ressources. Au terme de la période d'intervention les résultats ont montré une satisfaction élevée de la part des aidants ainsi que des effets positifs sur la régulation des émotions, l'estime de soi et l'anxiété chez les enfants participants.

3.9.2.3 Méthode d'apprentissage par renforcement

Les sujets TSAF sont souvent décrits comme ayant des difficultés à apprendre des conséquences de leurs actes. Néanmoins une étude a mis en évidence à partir d'un échantillon de 18 enfants et adolescents atteints du TSAF âgés de 11 à 17 ans avec un $QI \geq 70$ que les sujets TSAF étaient également capables bien que plus lentement d'apprendre des conséquences grâce à un renforcement répété (79). Il est rappelé que les enfants atteints du TSAF sont également souvent cités comme ayant des difficultés avec le transfert d'apprentissage et par conséquent, des résultats sur leurs capacités d'apprentissage évalués dans un environnement particulier comme en classe peuvent ne pas être généralisables à un autre environnement (79).

Ces données suggèrent que les interventions comportementales basées sur le modèle d'apprentissage par renforcement peuvent être efficaces chez les sujets atteints d'un TSAF et ne doivent pas être une option à exclure de manière systématique.

3.9.2.4 L'information des aidants et les stratégies éducatives

L'analyse des interviews menées dans le cadre d'une étude sur la relation entre le sens attribué par les aidants aux mauvaises conduites et les pratiques parentales a montré que des connaissances sur le TSAF prédisaient l'attribution d'un mauvais comportement à un déficit neurodéveloppemental et non à de la désobéissance volontaire (80). Ce qui prédisait également l'utilisation de stratégies non punitives basées sur le soutien des comportements positifs. Les auteurs ont également montré une utilisation plus sévère ou fréquente de la punition chez les enfants sans dysmorphie faciale caractéristique et chez ceux avec les troubles du comportement les plus graves.

Cette étude souligne l'intérêt d'un diagnostic précoce afin de permettre de la part des aidants une meilleure compréhension des troubles et un ajustement des attentes et des stratégies éducatives .

4. Discussion

4.1 Paradoxe des publications internationales

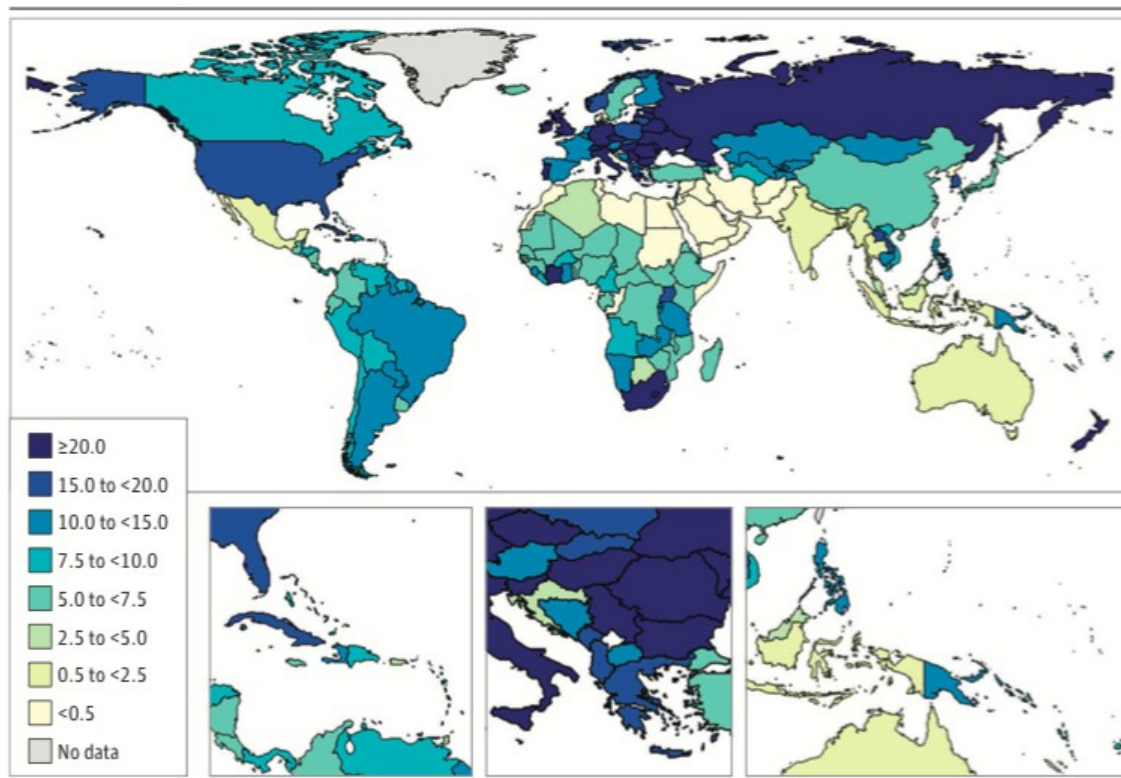
Cette revue de la littérature des 20 dernières années a pour objectif d'apporter un éclairage et un état des lieux actualisés des connaissances sur les comorbidités psychiatriques dans le TSAF. Les résultats de la recherche bibliographique Pubmed montrent qu'en l'espace de 20 ans le nombre de publications sur les comorbidités psychiatriques dans le TSAF a considérablement augmenté. Ces données semblent refléter un intérêt grandissant des chercheurs autour de cette problématique indépendamment de l'augmentation générale du nombre de publications scientifiques.

Néanmoins lorsqu'on compare la répartition géographique des publications à celle de la prévalence du TSAF, on constate que les pays qui publient le plus ne correspondent pas aux pays avec les taux les plus élevés de TSAF. En effet une étude canadienne publiée en 2017 (81) dans le journal JAMA Pediatrics a montré que sur 187 pays, l'Afrique du Sud avait la plus forte prévalence de TSAF à 111,1 pour 1000 habitants (IC 95%, 71,1-158,4 pour 1000 population), suivie par la Croatie à 53,3 pour 1000 habitants (IC 95%, 30,9-81,2 pour 1000 population) et l'Irlande à 47,5 pour 1000 habitants (IC à 95%, 28,0-73,6 pour 1000 habitants). Les résultats ont également montré que l'Europe était la région de l'OMS avec la prévalence la plus élevée (19,8 pour 1000 habitants, IC 95%, 14,1-28,0 pour 1000 habitants) et que la région de la Méditerranée orientale était celle avec la plus basse (0,1 pour 1000 habitants, IC à 95%, 0,1-0,5 pour 1000 habitants). Les 5 pays situés dans la région européenne de l'OMS où la prévalence de la consommation d'alcool pendant la grossesse était la plus élevée sont l'Irlande (60% environ), le Biélorussie (47%), le Danemark (46%), le Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord (41%) et la Fédération de Russie (37%). C'est dans la région OMS de la Méditerranée orientale, où la plupart des personnes (y compris les femmes enceintes, bien entendu) s'abstiennent de consommer de l'alcool en raison de croyances religieuses, que l'on a observé les taux de prévalence les plus faibles.

Dans notre revue, les études sud-africaines représentent seulement 3,6% des publications incluses alors que les études canadiennes et américaines représentent à elles deux 85,5% des publications. D'autres territoires comme la Russie avec une prévalence estimée du TSAF parmi les plus élevées dans le monde sont même non représentés dans les revues internationales. Ces données montrent l'existence d'un certain paradoxe entre le recouvrement des prévalences et celui des publications dans le monde. Ce constat conduit à penser qu'il existe dans certains pays une grande inadéquation entre le niveau de besoin réel et les moyens développés pour l'étude de cette problématique.

Figure 6 : figure extraite de l'étude (81)

Figure 1. Global Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorder Among Children and Youth in the General Population in 2012



4.2 Conséquences pour la clinique

Les résultats évoqués ci-dessus ne laissent pas de doute quant à l'intérêt d'une évaluation psychiatrique systématique de tout patient avec un trouble du spectre de l'alcoolisation foétale. Cela nous semble justifié tout particulièrement en France compte tenu de l'importance de la consommation d'alcool, d'une connaissance relativement mauvaise des méfaits de l'alcool en période prénatale tant en population générale qu'auprès des personnels de soins et de l'absence de recommandations spécifiques à l'instar de celles qui ont pu être élaborées au Canada, aux Etats-Unis ou en Australie **(82, 83, 84)**

Les lignes directrices canadiennes de 2015 recommandent l'utilisation d'une approche multidisciplinaire du diagnostic du TSAF. Elle inclut la recherche des antécédents d'EPA, un examen physique et un bilan neurocomportemental. Il est également recommandé que le sujet soit accompagné tout le long de sa vie par une équipe de base composée d'un pédiatre, d'un ergothérapeute, d'un orthophoniste et d'un psychologue. Bien que les professionnels de la santé mentale soient mentionnés parmi les personnes susceptibles de contribuer utilement au processus diagnostique, il semble aujourd'hui pertinent au vu de l'éclairage apporté sur les comorbidités psychiatriques de se questionner sur la place qu'il pourrait être accordée à l'évaluation psychiatrique approfondie dans l'approche multidisciplinaire du TSAF et ce tout particulièrement en France.

Toutefois les difficultés d'accès aux soins compte tenu du nombre de pédopsychiatres en France ne font que soutenir l'intérêt d'une collaboration accrue entre les neuropédiatres, généticiens et services de santé mentale.

4.3 Les limites

Il convient de considérer les résultats ci-dessus avec discernement en gardant à l'esprit qu'il existe un certain nombre de limites à leur généralisation.

- **4.3.1 Limite à la comparaison des résultats**

L'établissement de définitions et de critères communs reste un enjeu important pour une meilleure comparaison des résultats entre eux. Les principaux obstacles sont l'utilisation de différents critères d'inclusion, de définitions et de mesures des résultats. Il existe également un manque de qualification standard pour l'EPA en raison des connaissances limitées sur la quantité d'alcool nécessaire pour entraîner des altérations identifiables. Bien que le risque d'atteinte du fœtus soit lié à la dose et à la durée de l'alcoolisation, il ne peut pas être établi en l'état actuel des connaissances de seuil en dessous duquel la consommation d'alcool n'ait pas de conséquence sur la santé du fœtus. Un consensus sur l'ensemble de ces critères est aujourd'hui nécessaire pour permettre une harmonisation des études et une meilleure comparabilité des données.

- **4.3.2 Âge restreint des échantillons**

Les personnes peuvent subir tout au long de leur vie les conséquences du TSAF sur leur santé mentale. Mais il existe de grandes différences dans la répartition des publications selon la tranche d'âge des échantillons. Les enfants d'âge scolaire sont de loin la tranche d'âge la plus représentée dans les études. Ce phénomène peut s'expliquer par l'augmentation des exigences scolaires qui permettent de révéler les troubles. C'est sans doute également la raison pour laquelle le diagnostic de TNDLA est principalement posé à l'âge scolaire bien que les premiers signes de dysfonctionnement du système nerveux central puissent être repérables dès les 3 premières années de la vie. A l'inverse il existe un manque cruel de données concernant la population adulte et les personnes âgées atteintes du TSAF. Cette population « oubliée » dans l'ensemble des études limite la généralisation des données et ce d'autant plus que l'expression clinique des effets toxiques de l'exposition prénatale à l'alcool semble évoluer au cours du temps (85).

- **4.3.3 Taille des échantillons et manque de puissance**

La petite taille des échantillons reste une limitation commune des études citées. Cette limite a pu potentiellement entraîner un manque de puissance pour détecter des différences significatives entre les groupes.

- **4.3.4 Biais de référence ou de sélection**

La plupart des études s'appuient sur des échantillons cliniquement référés. Or les personnes orientées en cliniques spécialisées d'évaluation du TSAF représentent très probablement les profils les plus gravement atteints du spectre avec des taux plus élevés de troubles associés au TSAF. Les études publiées incluent fréquemment les enfants ayant une forte exposition prénatale à l'alcool définie différemment avec ou sans SAF confirmé dans un groupe. Cela peut donc conduire à de fausses corrélations et généralisations. Les associations apparentes identifiées à partir d'études utilisant des échantillons cliniques qui n'ont pas été vérifiées dans des échantillons en population non référée doivent être considérées avec prudence. Le développement d'études à une échelle plus locale pourrait permettre d'obtenir une meilleure représentativité des échantillons avec des sujets plus proches de la population vue en consultation.

- **4.3.5 Facteurs de confusion**

Les facteurs de confusion n'ont pas toujours été contrôlés dans les études. Parmi les facteurs de confusion les plus fréquents on peut citer le placement ou l'adoption, l'exposition prénatale aux médicaments, au tabac ou à d'autres substances, la situation socio-économique, la prise de médicaments lors de la réalisation des tests et le niveau de QI. Pour ce dernier, il faut noter que la plupart des enfants atteints de TSAF ont un QI subnormal ou supérieur à 70. De ce fait si on considère la déficience intellectuelle comme une caractéristique du TSAF, il peut être supposé que son utilisation comme covariable pourrait supprimer une partie des effets réels de l'exposition prénatale à l'alcool. Ce sujet fait aujourd'hui encore l'objet d'un débat entre les auteurs.

La force de la relation entre le TSAF et les troubles psychiatriques peut être surestimée. D'autre part l'élargissement du diagnostic aux formes dites « incomplètes » et le seuil bas des critères du TNDLA contribuent très probablement à un chevauchement des critères diagnostiques et des hypothèses étiologiques. Actuellement, il n'existe pas de consensus pour un profil neurocomportemental pathognomonique du TSAF. Certaines études tentent d'établir un profil de santé mentale spécifique au TSAF mais la plupart sont basées sur des petits échantillons de sujets référés en clinique non représentatifs de l'ensemble du spectre. Il a été montré que les personnes avec un antécédent d'EPA étaient surreprésentées dans les échantillons psychiatriques mais que la fraction pour laquelle l'EPA est le principal facteur étiologique restait inconnue. Paradoxalement, alors qu'un sous-diagnostic est souvent évoqué, le TSAF pourrait être aussi sujet à un surdiagnostic avec le risque d'une attribution trop hâtive de certains problèmes de santé mentale au TSAF dans une relation de causalité linéaire ne tenant pas compte du TSAF comme un facteur de risque et de vulnérabilité à d'autres facteurs pouvant contribuer à l'émergence de troubles psychiatriques. On peut s'interroger sur les conséquences de cette erreur d'attribution avec un effet de culpabilisation excessive qui reste un risque non négligeable lors de l'annonce diagnostique hâtive et non accompagnée d'explications sur le trouble lui-même. Il est donc important de veiller à toujours rechercher les facteurs contributifs potentiels et d'effectuer des examens étiologiques complémentaires afin d'éviter des faux positifs avec des conséquences potentiellement négatives pour le sujet.

- **4.3.6 Biais de classement**

Il n'existe actuellement pas de mesure objective pour dépister ou évaluer la consommation d'alcool tout au long de la grossesse. Par conséquent, le recueil des antécédents d'exposition prénatale à l'alcool est le plus souvent rétrospectif sur auto-déclaration ou sur analyse des dossiers. Il est de ce fait soumis à un biais de mémoire et de mesure lié à une sous-estimation des niveaux de consommation. De part les contraintes éthiques inérentes au TSAF, les études sont pour la plupart de type cas - témoins et donc rétrospectives par définition. Des études sont actuellement menées afin d'identifier des marqueurs du TSAF objectifs, fiables, reproductibles et éthiquement acceptables. Il existe aujourd'hui de nombreuses pistes mais encore à des stades préliminaires. A l'échelle mondiale, la normalisation des critères et le développement d'une approche diagnostique commune constituent un des enjeux importants pour la recherche sur le TSAF.

- **4.3.7 Choix des groupes de comparaison**

Le choix du groupe de comparaison est un aspect important dans les études menées sur le TSAF. La plupart des études citées dans cette revue ont comparé la performance des enfants TSAF à celle d'autres enfants non exposés à une EPA ou au développement typique. Mis à part pour le TDAH, il existe peu d'études comparant le TSAF à d'autres troubles neurodéveloppementaux. La confrontation des résultats avec ceux d'autres troubles du développement pourrait permettre l'établissement d'un profil différentiel du TSAF.

- **4.3.8 Manque d'évaluation de suivi**

Dans cette revue seules deux études sur les interventions (**76, 77**) ont porté sur un suivi au plus long cours. Le manque d'évaluation de suivi dans les autres études des effets sur le long terme des interventions pose un problème particulièrement important du fait de caractéristiques neuropsychologiques comme la mémorisation et l'adaptation. Il peut être en effet compliqué pour les sujets atteints d'un TSAF de conserver et d'appliquer leurs compétences nouvellement acquises dans des circonstances post-natales parfois particulièrement stressantes telles qu'un environnement chaotique ou des placements instables. Il serait donc nécessaire dans les prochaines études sur les interventions d'inclure un suivi de cohorte afin d'obtenir des données sur les effets à moyen et long terme et d'identifier les facteurs environnementaux favorisant ou entravant le maintien des acquis.

5. Conclusion :

L'ensemble des données montre que le TSAF peut être considéré comme un facteur de risque majeur de développer des comorbidités psychiatriques. Parmi ces troubles le TDAH est la comorbidité psychiatrique la plus fréquente. La population atteinte de TSAF présente également des taux plus élevés que la population générale de déficience intellectuelle, de trouble de l'apprentissage, d'addiction, de troubles psychotiques, de troubles de la personnalité, de TOP, de troubles anxieux, de troubles de l'humeur et des problèmes de sommeil. Du fait de la fréquence des comorbidités psychiatriques dans le TSAF, il est aujourd'hui primordial de rechercher leur existence de manière systématique par un psychiatre expérimenté dès lors qu'un diagnostic de TSAF est posé. A l'inverse, du fait des caractéristiques propres au TSAF et de leurs influences potentielles sur la trajectoire de vie des sujets, il est également important d'inclure dans l'anamnèse psychiatrique une recherche systématique d'un antécédent d'EPA. Ces deux recommandations pourraient permettre de diminuer le risque de sous-estimer l'existence d'un TSAF face à un trouble psychiatrique grave et celui dans le cas d'un TSAF bruyant, de ne pas considérer les comorbidités psychiatriques comme des entités distinctes à prendre en charge.

L'accès au diagnostic formel du TSAF et aux interventions spécifiques se révèle souvent difficile en pratique car trop complexe ou indisponible. Un progrès pour rendre le diagnostic plus accessible a été réalisé avec l'établissement récent des critères du trouble neurodéveloppemental associés à l'exposition prénatale à l'alcool (ND-PAE) dans le DSM-5. Bien que cette nouvelle catégorie diagnostique ne soit pas encore destinée à un usage clinique, ces critères pourraient constituer un point de départ plus réaliste avec une orientation vers les centres spécialisés seulement pour les cas les plus complexes. La formation et le soutien des professionnels intervenant auprès des sujets atteints du TSAF associés au développement et à la diffusion d'outils de dépistage plus simples et accessibles à la pratique courante constituent les principaux enjeux pour une meilleure identification et une prise en charge globale du TSAF.

Ces actions futures devront cependant s'appuyer sur l'apport d'études plus écologiques et représentatives de la population vue en consultation. Ces améliorations nécessitent notamment la poursuite des efforts d'harmonisation des définitions et des critères d'inclusion ainsi que le recours dans les études à des échantillons plus grands et couvrant un éventail d'âge plus large.

Bibliographie

1. Nordmann R., « Consommation d'alcool, de tabac ou de cannabis au cours de la grossesse », In *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 2004, 188, p . 519- 521
2. Vabret F., Houet T., Dreyfus M., Davy A., « Consommation déclarée d'alcool de 150 femmes hospitalisées en maternité », in *Alcoologie et addictologie*, 2006, Tome 28, n° 3, p. 217- 222
3. *Alcool. Effets sur la santé*, collection « Expertise collective », INSERM, 2001
4. Bloch J., Cans C., De Vigan C., de Brosset L., Doray B., Larroque B., Perthus I., « Faisabilité de la surveillance du syndrome d'alcoolisation fœtale, France, 2006- 2008 », in *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, n° 10- 11, 10 mars 2009
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013
6. Rouquette J. Influence de la toxicomanie alcoolique parentale sur le développement physique et psychologique des jeunes enfants. Thèse de médecine. 1957
7. Lemoine P., Harrousseau H., Borteyru J. et Menuet J.-C., Les enfants de parents alcooliques. Anomalies observées. *Ouest Médical* 1968, 25, 477
8. Weyrauch, D., Schwartz, M., Hart, B., Klug, M. G., & Burd, L. (2017). Comorbid Mental Disorders in Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 38(4), 283291. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000440>.
9. Streissguth, A. P., Bookstein, F. L., Barr, H. M., Sampson, P. D., O'Malley, K., & Young, J. K. (2004). Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 25(4), 228238.
10. Eyal R, O'Connor MJ. Psychiatry trainees' training and experience in fetal alcohol spectrum disorders. *Acad Psychiatry*. 2011;35:238-240.
11. O'Connor, M. J. (2001). Prenatal alcohol exposure and infant negative affect as precursors of depressive features in children. *Infant Mental Health Journal*, 22(3), 291299. <https://doi.org/10.1002/imhj.1002>
12. O'Connor, Mary J., & Paley, B. (2009). Psychiatric conditions associated with prenatal alcohol exposure. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15(3), 225234. <https://doi.org/10.1002/ddrr.74>
13. Burd, L., Klug, M. G., Martsof, J. T., & Kerbeshian, J. (2003). Fetal alcohol syndrome: neuropsychiatric phenomics. *Neurotoxicology and Teratology*, 25(6), 697705.
14. Lange, S., Rehm, J., Anagnostou, E., & Popova, S. (2018). Prevalence of externalizing disorders and Autism Spectrum Disorders among children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder: systematic review and meta-analysis. *Biochemistry and Cell Biology = Biochimie Et Biologie Cellulaire*, 96(2), 241251.
15. *etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf*. (s. d.). Consulté à l'adresse https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
16. Gronimus, R., Ridout, D., Sandberg, S., & Santosh, P. (2009). Maternal alcohol consumption. *London Journal of Primary Care*, 2(1), 2835.
17. O'Malley, K. D., & Nanson, J. (2002). Clinical Implications of a Link between Fetal Alcohol Spectrum Disorder and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 47(4), 349354. <https://doi.org/10.1177/070674370204700405>

18. Infante, M. A., Moore, E. M., Nguyen, T. T., Fournaligas, N., Mattson, S. N., & Riley, E. P. (2015). Objective Assessment of ADHD Core Symptoms in Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure. *Physiology & behavior*, *148*, 4550. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.10.014>
19. O'Conaill, C. R., Malisza, K. L., Buss, J. L., Bolster, R. B., Clancy, C., de Gervai, P. D., ... Longstaffe, S. (2015). Visual search for feature conjunctions: an fMRI study comparing alcohol-related neurodevelopmental disorder (ARND) to ADHD. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *7*(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s11689-015-9106-9>
20. Malisza, K. L., Buss, J. L., Bolster, R. B., de Gervai, P. D., Woods-Frohlich, L., Summers, R., ... Longstaffe, S. (2012). Comparison of spatial working memory in children with prenatal alcohol exposure and those diagnosed with ADHD; A functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *4*(1), 12. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-4-12>
21. Raldiris, T. L., Bowers, T. G., & Towsey, C. (2014). Comparisons of Intelligence and Behavior in Children With Fetal Alcohol Spectrum Disorder and ADHD. *Journal of Attention Disorders*. <https://doi.org/10.1177/1087054714563792>
22. Sanchez Vega, M. C., Chong, S., & Burne, T. H. J. (2013). Early gestational exposure to moderate concentrations of ethanol alters adult behaviour in C57BL/6J mice. *Behavioural Brain Research*, *252*, 326333. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.06.003>
23. Glass, L., Graham, D. M., Deweese, B. N., Jones, K. L., Riley, E. P., & Mattson, S. N. (2014). Correspondence of parent report and laboratory measures of inattention and hyperactivity in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, *42*, 4350. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2014.01.007>
24. Roebuck, T. M., Mattson, S. N., & Riley, E. P. (1999). Behavioral and psychosocial profiles of alcohol-exposed children. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *23*(6), 10701076.
25. Chasnoff, I. J., Wells, A. M., & King, L. (2015). Misdiagnosis and missed diagnoses in foster and adopted children with prenatal alcohol exposure. *Pediatrics*, *135*(2), 264270. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2171>
26. Ware, A. L., Glass, L., Crocker, N., Deweese, B. N., Coles, C. D., Kable, J. A., ... CIFASD. (2014). Effects of prenatal alcohol exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder on adaptive functioning. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *38*(5), 14391447. <https://doi.org/10.1111/acer.12376>
27. Nash, K., Rovet, J., Greenbaum, R., Fantus, E., Nulman, I., & Koren, G. (2006). Identifying the behavioural phenotype in Fetal Alcohol Spectrum Disorder: sensitivity, specificity and screening potential. *Archives of Women's Mental Health*, *9*(4), 181186. <https://doi.org/10.1007/s00737-006-0130-3>
28. Greenbaum, R. L., Stevens, S. A., Nash, K., Koren, G., & Rovet, J. (2009). Social cognitive and emotion processing abilities of children with fetal alcohol spectrum disorders: a comparison with attention deficit hyperactivity disorder. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *33*(10), 16561670. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01003.x>
29. Kooistra, L., Ramage, B., Crawford, S., Cantell, M., Wormsbecker, S., Gibbard, B., & Kaplan, B. J. (2009). Can attention deficit hyperactivity disorder and fetal alcohol spectrum disorder be differentiated by motor and balance deficits? *Human Movement Science*, *28*(4), 529542. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2009.01.007>
30. Boseck, J. J., Davis, A. S., Cassady, J. C., Finch, W. H., & Gelder, B. C. (2015). Cognitive and Adaptive Skill Profile Differences in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder With and Without Comorbid Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *Applied Neuropsychology. Child*, *4*(4), 230236. <https://doi.org/10.1080/21622965.2013.877392>
31. Khoury, J. E., & Milligan, K. (2016). Comparing Executive Functioning in Children and Adolescents With Fetal Alcohol Spectrum Disorders and ADHD: A Meta-Analysis. *Journal of Attention Disorders*. <https://doi.org/10.1177/1087054715622016>

32. Kingdon, D., Cardoso, C., & McGrath, J. J. (2016). Research Review: Executive function deficits in fetal alcohol spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder - a meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 57(2), 116131. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12451>
33. Crocker, N., Vaurio, L., Riley, E. P., & Mattson, S. N. (2011). Comparison of verbal learning and memory in children with heavy prenatal alcohol exposure or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 35(6), 11141121. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01444.x>
34. Young, S., Absoud, M., Blackburn, C., Branney, P., Colley, B., Farrag, E., ... Mukherjee, R. (2016). Guidelines for identification and treatment of individuals with attention deficit/hyperactivity disorder and associated fetal alcohol spectrum disorders based upon expert consensus. *BMC Psychiatry*, 16(1), 324. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1027-y>
35. Ozsarfaty, J., & Koren, G. (2015). Medications used in the treatment of disruptive behavior in children with FASD--a guide. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology = Journal De La Therapeutique Des Populations Et De La Pharamcologie Clinique*, 22(1), e59-67.
36. Doig, J., McLennan, J. D., & Gibbard, W. B. (2008). Medication effects on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with fetal alcohol spectrum disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18(4), 365371. <https://doi.org/10.1089/cap.2007.0121>
37. Peadon, E., & Elliott, E. J. (2010). Distinguishing between attention-deficit hyperactivity and fetal alcohol spectrum disorders in children: clinical guidelines. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 6, 509515.
38. Mattson, S. N., & Riley, E. P. (s. d.). A Review of the Neurobehavioral Deficits in Children with Fetal Alcohol Syndrome or Prenatal Exposure to Alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22(2), 279294. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1998.tb03651.x>
39. Chokroborty-Hoque, A., Alberry, B., & Singh, S. M. (2014). Exploring the complexity of intellectual disability in fetal alcohol spectrum disorders. *Frontiers in Pediatrics*, 2, 90. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00090>
40. Karacay, B., Bonthius, N. E., Plume, J., & Bonthius, D. J. (2015). Genetic absence of nNOS worsens fetal alcohol effects in mice. I: behavioral deficits. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 39(2), 212220. <https://doi.org/10.1111/acer.12616>
41. Larsen, Z. H., Chander, P., Joyner, J. A., Floruta, C. M., Demeter, T. L., & Weick, J. P. (2016). Effects of Ethanol on Cellular Composition and Network Excitability of Human Pluripotent Stem Cell-Derived Neurons. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 40(11), 23392350. <https://doi.org/10.1111/acer.13218>
42. Vaurio, L., Riley, E. P., & Mattson, S. N. (2011). Neuropsychological comparison of children with heavy prenatal alcohol exposure and an IQ-matched comparison group. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 17(3), 463473. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000063>
43. Quattlebaum, J. L., & O'Connor, M. J. (2013). Higher functioning children with prenatal alcohol exposure: is there a specific neurocognitive profile? *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 19(6), 561578. <https://doi.org/10.1080/09297049.2012.713466>
44. Schambra, U. B., Lewis, C. N., & Harrison, T. A. (2017). Deficits in spatial learning and memory in adult mice following acute, low or moderate levels of prenatal ethanol exposure during gastrulation or neurulation. *Neurotoxicology and Teratology*, 62, 4254. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.05.001>
45. Marquardt, K., & Brigman, J. L. (2016). The impact of prenatal alcohol exposure on social, cognitive and affective behavioral domains: Insights from rodent models. *Alcohol (Fayetteville, N. Y.)*, 51, 115. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2015.12.002>

46. Rasmussen, C., Horne, K., & Witol, A. (2006). Neurobehavioral functioning in children with fetal alcohol spectrum disorder. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 12(6), 453-468. <https://doi.org/10.1080/09297040600646854>
47. Hosenbocus, S., & Chahal, R. (2012). A review of executive function deficits and pharmacological management in children and adolescents. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal De l'Academie Canadienne De Psychiatrie De L'enfant Et De L'adolescent*, 21(3), 223-229.
48. Woods, K. J., Meintjes, E. M., Molteno, C. D., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2015). Parietal dysfunction during number processing in children with fetal alcohol spectrum disorders. *NeuroImage. Clinical*, 8, 594-605. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.03.023>
49. Fagerlund, Å., Åse, F., Autti-Rämö, I., Ilona, A.-R., Kalland, M., Mirjam, K., ... Marit, K. (2012). Adaptive behaviour in children and adolescents with foetal alcohol spectrum disorders: a comparison with specific learning disability and typical development. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 21(4), 221-231. <https://doi.org/10.1007/s00787-012-0256-y>
50. Breiner, P., Nulman, I., & Koren, G. (2013). Identifying the neurobehavioral phenotype of fetal alcohol spectrum disorder in young children. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology = Journal De La Therapeutique Des Populations Et De La Pharamcologie Clinique*, 20(3), e334-339.
51. Nash, Kelly, Koren, G., & Rovet, J. (2011). A differential approach for examining the behavioural phenotype of fetal alcohol spectrum disorders. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology = Journal De La Therapeutique Des Populations Et De La Pharamcologie Clinique*, 18(3), e440-453.
52. Hellemans, K. G. C., Sliwowska, J. H., Verma, P., & Weinberg, J. (2010). Prenatal alcohol exposure: fetal programming and later life vulnerability to stress, depression and anxiety disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(6), 791-807. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.06.004>
53. Caldwell, K. K., Sheema, S., Paz, R. D., Samudio-Ruiz, S. L., Laughlin, M. H., Spence, N. E., ... Allan, A. M. (2008). Fetal alcohol spectrum disorder-associated depression: evidence for reductions in the levels of brain-derived neurotrophic factor in a mouse model. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 90(4), 614-624. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.05.004>
54. Valenzuela, C. F., Puglia, M. P., & Zucca, S. (2011). Focus on: neurotransmitter systems. *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 34(1), 106-120.
55. Sliwowska, J. H., Lan, N., Yamashita, F., Halpert, A. G., Viau, V., & Weinberg, J. (2008). Effects of prenatal ethanol exposure on regulation of basal hypothalamic-pituitary-adrenal activity and hippocampal 5-HT1A receptor mRNA levels in female rats across the estrous cycle. *Psychoneuroendocrinology*, 33(8), 1111-1123. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.05.001>
56. Hellemans, K. G. C., Verma, P., Yoon, E., Yu, W., & Weinberg, J. (2008). Prenatal alcohol exposure increases vulnerability to stress and anxiety-like disorders in adulthood. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1144, 154-175. <https://doi.org/10.1196/annals.1418.016>
57. Wiczorek, L., Fish, E. W., O'Leary-Moore, S. K., Parnell, S. E., & Sulik, K. K. (2015). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and behavioral dysfunction following early binge-like prenatal alcohol exposure in mice. *Alcohol (Fayetteville, N. Y.)*, 49(3), 207-217. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2015.01.005>
58. Baggio, S., Mussulini, B. H., de Oliveira, D. L., Gerlai, R., & Rico, E. P. (2017). Embryonic alcohol exposure leading to social avoidance and altered anxiety responses in adult zebrafish. *Behavioural Brain Research*. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.08.039>

59. O'Connor, M. J., Kogan, N., & Findlay, R. (2002). Prenatal alcohol exposure and attachment behavior in children. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 26(10), 15921602. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000034665.79909.F0>
60. O'Connor, M. J., & Kasari, C. (s. d.). Prenatal Alcohol Exposure and Depressive Features in Children. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24(7), 10841092. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2000.tb04654.x>
61. Barr, H. M., Bookstein, F. L., O'Malley, K. D., Connor, P. D., Huggins, J. E., & Streissguth, A. P. (2006). Binge Drinking During Pregnancy as a Predictor of Psychiatric Disorders on the Structured Clinical Interview for DSM-IV in Young Adult Offspring. *American Journal of Psychiatry*, 163(6), 10611065. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.6.1061>
62. Stevens, S. A., Nash, K., Koren, G., & Rovet, J. (2013). Autism characteristics in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 19(6), 579587. <https://doi.org/10.1080/09297049.2012.727791>
63. Chen, M. L., Olson, H. C., Picciano, J. F., Starr, J. R., & Owens, J. (2012). Sleep problems in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 8(4), 421429. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2038>
64. Walker, D. S., Edwards, W. E. R., & Herrington, C. (2016). Fetal alcohol spectrum disorders: Prevention, identification, and intervention. *The Nurse Practitioner*, 41(8), 28–34. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000488709.67444.92>
65. Abdelmalik, N., van Haelst, M., Mancini, G., Schrandt-Stumpel, C., Marcus-Soekarman, D., Hennekam, R., & Cobben, J. M. (2013). Diagnostic outcomes of 27 children referred by pediatricians to a genetics clinic in the Netherlands with suspicion of fetal alcohol spectrum disorders. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 161A(2), 254260. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35672>
66. Portales-Casamar, E., Lussier, A. A., Jones, M. J., Maclsaac, J. L., Edgar, R. D., Mah, S. M., ... Kobor, M. S. (2016). DNA methylation signature of human fetal alcohol spectrum disorder. *Epigenetics & Chromatin*, 9. <https://doi.org/10.1186/s13072-016-0074-4>
67. Abbott, C. W., Kozanian, O. O., Kanaan, J., Wendel, K. M., & Huffman, K. J. (2016). The Impact of Prenatal Ethanol Exposure on Neuroanatomical and Behavioral Development in Mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 40(1), 122133. <https://doi.org/10.1111/acer.12936>
68. Balaraman, S., Schafer, J. J., Tseng, A. M., Wertelecki, W., Yevtushok, L., Zymak-Zakutnya, N., ... Miranda, R. C. (2016). Plasma miRNA Profiles in Pregnant Women Predict Infant Outcomes following Prenatal Alcohol Exposure. *PloS One*, 11(11), e0165081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165081>
69. Tseng, P.-H., Cameron, I. G. M., Pari, G., Reynolds, J. N., Munoz, D. P., & Itti, L. (2013). High-throughput classification of clinical populations from natural viewing eye movements. *Journal of Neurology*, 260(1), 275284. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6631-2>
70. Nunes, F., Ferreira-Rosa, K., Pereira, M. D. S., Kubrusly, R. C., Manhães, A. C., Abreu-Villaça, Y., & Filgueiras, C. C. (2011). Acute administration of vinpocetine, a phosphodiesterase type 1 inhibitor, ameliorates hyperactivity in a mice model of fetal alcohol spectrum disorder. *Drug and Alcohol Dependence*, 119(12), 8187. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.05.024>
71. Smith, A. M., Wellmann, K. A., Lundblad, T. M., Carter, M. L., Barron, S., & Dwoskin, L. P. (2012). Lobeline attenuates neonatal ethanol-mediated changes in hyperactivity and dopamine transporter function in the prefrontal cortex in rats. *Neuroscience*, 206, 245254. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.11.018>

72. Vaglenova, J., Pandiella, N., Wijayawardhane, N., Vaithianathan, T., Birru, S., Breese, C., ... Randal, C. (2008). Aniracetam reversed learning and memory deficits following prenatal ethanol exposure by modulating functions of synaptic AMPA receptors. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(5), 10711083. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301496>
73. Basavarajappa, B. S. (2015). Fetal Alcohol Spectrum Disorder: Potential Role of Endocannabinoids Signaling. *Brain Sciences*, 5(4), 456493. <https://doi.org/10.3390/brainsci5040456>
74. Shirasaka, T., & Kurosawa, S. (2014). [Potential therapy of intravenous neural stem cell transplantation for psychiatric disorder--a strategy for facilitation of neural network and behavioral recovery]. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi = Japanese Journal of Alcohol Studies & Drug Dependence*, 49(5), 259269.
75. Mead, E. A., & Sarkar, D. K. (2014). Fetal alcohol spectrum disorders and their transmission through genetic and epigenetic mechanisms. *Frontiers in Genetics*, 5, 154. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00154>
76. Coles, C. D., Kable, J. A., & Taddeo, E. (2009). Math performance and behavior problems in children affected by prenatal alcohol exposure: intervention and follow-up. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 30(1), 715. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181966780>
77. Nash, Kelly, Stevens, S., Greenbaum, R., Weiner, J., Koren, G., & Rovet, J. (2015). Improving executive functioning in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 21(2), 191209. <https://doi.org/10.1080/09297049.2014.889110>
78. Petrenko, C. L. M., Pandolfino, M. E., & Robinson, L. K. (2017). Findings from the Families on Track Intervention Pilot Trial for Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders and Their Families. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 41(7), 13401351. <https://doi.org/10.1111/acer.13408>
79. Engle, J. A., & Kerns, K. A. (2011). Reinforcement learning in children with FASD. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology = Journal De La Therapeutique Des Populations Et De La Pharamcologie Clinique*, 18(1), e17-27.
80. Petrenko, C. L. M., Pandolfino, M. E., & Roddenbery, R. (2016). The association between parental attributions of misbehavior and parenting practices in caregivers raising children with prenatal alcohol exposure: A mixed-methods study. *Research in Developmental Disabilities*, 59, 255267. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.09.005>
81. Lange, S., Probst, C., Gmel, G., Rehm, J., Burd, L., & Popova, S. (2017). Global Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorder Among Children and Youth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 171(10), 948. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1919>
82. Carson G, Cox LV, Crane J. Directive clinique de consensus sur la consommation d'alcool et la grossesse. *Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada*; 2010.
83. The US department of Health and Human Services and Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans 2010 [Internet]. Disponible sur: <http://www.health.gov/dietaryguidelines/2010.asp>
84. National Health and Medical Research Council (Australia). Australian guidelines to reduce health risks from drinking alcohol. Canberra, A.C.T.: National Health and Medical Research Council; 2009
85. Burd, L. (2016). FASD and ADHD: Are they related and How? *BMC Psychiatry*, 16(1), 325. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1028-x>
86. Herman, L. E., Acosta, M. C., & Chang, P.-N. (2008). Gender and attention deficits in children diagnosed with a Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology = Journal Canadien De Pharmacologie Clinique*, 15(3), e411-419.

87. Vaurio, L., Riley, E. P., & Mattson, S. N. (2008). Differences in executive functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *14*(1), 119-129. <https://doi.org/10.1017/S1355617708080144>
88. Sanders, J. L., Breen, R. E. H., & Netelenbos, N. (2017). Comparing diagnostic classification of neurobehavioral disorder associated with prenatal alcohol exposure with the Canadian fetal alcohol spectrum disorder guidelines: a cohort study. *CMAJ Open*, *5*(1), E178-E183. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20160137>
89. Alberry, B., & Singh, S. M. (2016). Developmental and behavioral consequences of early life maternal separation stress in a mouse model of fetal alcohol spectrum disorder. *Behavioural Brain Research*, *308*, 94-103. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.04.031>
90. Hellems, K. G. C., Verma, P., Yoon, E., Yu, W. K., Young, A. H., & Weinberg, J. (2010). Prenatal alcohol exposure and chronic mild stress differentially alter depressive- and anxiety-like behaviors in male and female offspring. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *34*(4), 633-645. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01132.x>
91. Baculis, B. C., Diaz, M. R., & Valenzuela, C. F. (2015). Third trimester-equivalent ethanol exposure increases anxiety-like behavior and glutamatergic transmission in the basolateral amygdala. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *137*, 78-85. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.08.009>
92. Davies, L., Dunn, M., Chersich, M., Urban, M., Chetty, C., Olivier, L., & Viljoen, D. (2011). Developmental delay of infants and young children with and without fetal alcohol spectrum disorder in the Northern Cape Province, South Africa. *African Journal of Psychiatry*, *14*(4), 298-305. <http://dx.doi.org/10.4314/ajpsy.v14i4.7>
93. Louth, E. L., Bignell, W., Taylor, C. L., & Bailey, C. D. C. (2016). Developmental Ethanol Exposure Leads to Long-Term Deficits in Attention and Its Underlying Prefrontal Circuitry. *ENeuro*, *3*(5). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0267-16.2016>
94. Gerhold, M. M., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., Molteno, C. D., Meintjes, E. M., & Andrew, C. M. (2017). An ERP Study of Response Inhibition in the Auditory Domain in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *41*(1), 96-106. <https://doi.org/10.1111/acer.13263>
95. Kodituwakku, P., Coriale, G., Fiorentino, D., Aragón, A. S., Kalberg, W. O., Buckley, D., ... May, P. A. (2006). Neurobehavioral characteristics of children with fetal alcohol spectrum disorders in communities from Italy: Preliminary results. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *30*(9), 1551-1561. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00187.x>
96. Rasmussen, C., Tamana, S., Baugh, L., Andrew, G., Tough, S., & Zwaigenbaum, L. (2013). Neuropsychological impairments on the NEPSY-II among children with FASD. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, *19*(4), 337-349. <https://doi.org/10.1080/09297049.2012.658768>
97. Brocardo, P. S., Boehme, F., Patten, A., Cox, A., Gil-Mohapel, J., & Christie, B. R. (2012). Anxiety- and depression-like behaviors are accompanied by an increase in oxidative stress in a rat model of fetal alcohol spectrum disorders: Protective effects of voluntary physical exercise. *Neuropharmacology*, *62*(4), 1607-1618. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.10.006>
98. Ipsiroglu, O. S., McKellin, W. H., Carey, N., & Lock, C. (2013). « They silently live in terror... » why sleep problems and night-time related quality-of-life are missed in children with a fetal alcohol spectrum disorder. *Social Science & Medicine (1982)*, *79*, 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.10.027>
99. Singal, D., Brownell, M., Chateau, D., Hanlon-Dearman, A., Longstaffe, S., & Roos, L. L. (2017). The Psychiatric Morbidity of Women Who Give Birth to Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD): Results of the Manitoba Mothers and FASD Study. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, *62*(8), 531542. <https://doi.org/10.1177/0706743717703646>

Liste des annexes

ANNEXE 1 : Grille de lecture

ANNEXE 2 : Check-list des comorbidités psychiatriques dans le TSAF

Annexe 1 : Grille de lecture

TDAH

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	Qualité (Grade)
<p>O'Malley et al.</p> <p><i>The Canadian Journal of Psychiatry</i></p> <p>Clinical Implications of a Link between Fetal Alcohol Spectrum Disorder and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder</p> <p>(17)</p>	2002	canada	fournir un aperçu de la littérature sur le lien entre TSAF et le TDAH	Revue de littérature systématique	Études humaines et animales	Base de données Medline pour l'année 2000	<p>Il existe dans la recherche animale et humaine, des preuves cliniques, neuropsychologiques et neurochimiques d'un lien entre TSAF et le TDAH</p> <p>Les enfants TDAH avec un TSAF associé se distinguent par :</p> <ul style="list-style-type: none"> -un TDHA d'apparition précoce -un sous-type avec prédominance du déficit de l'attention -malgré une absence de déficience intellectuelle, des difficultés d'apprentissage complexes, des troubles du langage mixte (expressif-réceptif), de la cognition sociale, de la mémoire de travail et mathématique - des comorbidités psychiatriques (anxiété, trouble de l'humeur, trouble des conduites) et somatiques (rénaux, osseux, cardiaques) plus fréquents -une réponse imprévisible voire paradoxale aux médicaments psychostimulants standards en lien avec des perturbations structurelles et neurochimiques (corps calleux) induit par l'éthanol -non implication de la voie dopaminergique frontale-nigrostriatale -La dextroamphétamine pourrait être le stimulant de première intention le plus efficace <p><u>Limites :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -une seule base de données interrogée -résultats portant sur une seule année -existence d'hypothèses contraires sur la relation en le TSAF et le TDAH : elle pourrait être expliquée par la prévalence élevée du TDAH chez les enfants ou par le fait que les mères TDAH sont susceptibles de transmettre le TDAH à leurs enfants et plus à risque de consommer de l'alcool notamment pendant leur grossesse 	3

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	Qualité (Grade)
<p>Kooistra et al.</p> <p><i>Human Movement Science</i></p> <p>Can attention deficit hyperactivity disorder and fetal alcohol spectrum disorder be differentiated by motor and balance deficits?</p> <p>(29)</p>	2009	canada	Différencier les enfants TDAH et TSAF en terme de déficits moteurs et de l'équilibre	Original, étude observationnelle cas-témoins	116 enfants âgés de 7 à 10 ans (47 TDAH, 30 TSAF, 39 contrôles)	<p>- M-ABC, COMPS : utilisées pour évaluer les niveaux généraux de compétence motrice associées à des mesures expérimentales : tâche d'équilibre statique, tâche de perturbation de l'équilibre pour différencier les capacités de contrôle de l'équilibre</p>	<p>M-ABC : les groupes TDAH et TSAF avaient plus de problèmes moteurs que les témoins.</p> <p>Sur le COMPS : la majorité des sujets TSAF et TDAH ont eu des performances normales, mais parmi ceux avec des performances diminuées ce sont les sujets TDAH qui étaient les plus gravement atteints.</p> <p>La comparaisons des habiletés motrices entre les enfants TSAF et les enfants TDAH montre des déficits différentiels : TSAF ont présenté des difficultés sur les tâches motrices complexes, alors que les enfants TDAH ont montré des problèmes sur les tâches motrices simples et complexes.</p> <p>Le groupe TDAH était caractérisé par des latences précoces du muscle tibial antérieur et une amplitude accrue des muscles gastrocnémiens.</p> <p>Une atteinte cérébelleuse médiale pourrait s'avérer être le problème clé dans le TDAH.</p> <p><u>limites et recherches futures :</u> -petit échantillon de sujets TSAF -il reste à évaluer l'implication cérébelleuse dans l'instabilité posturale dans le TSAF</p>	1
<p>Khoury et al.</p> <p><i>Journal of Attention Disorders</i></p> <p>Comparing Executive Functioning in Children and Adolescents With Fetal Alcohol Spectrum Disorders and ADHD</p> <p>(31)</p>	2016	canada	distinguer le TSAF du TDAH en terme de fonctionnement exécutif (FE)	méta-analyse	enfants et adolescents	<p>Portant sur 15 études comparant les résultats sur diverses mesures de la fonction exécutive entre les sujets contrôles, les sujets TSAF et TDAH</p> <p>-résultats modérés par le QI et le statut socio-économique(SSE)</p>	<p>Il est rapporté des déficits exécutifs chez les sujets TSAF significativement plus élevés que les TDAH mais l'étude des trois principales fonctions de la FE n'a pas permis de différencier les phénotypes de la FE entre es sujets TSAF et TDAH</p> <p>Les troubles cognitifs globaux associés au TSAF et les facteurs environnementaux postnataux moins favorables semblent avoir une influence sur les différences d'EF entre les groupes TSAF et TDAH</p> <p><u>limites et études futures :</u> -Il est possible que l'absence de différences significatives entre les 3 types de fonctions EF soit due au petit nombre d'études incluses dans l'étude - petite taille des échantillons dans les études incluses</p>	2

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	Qualité (Grade)
<p>Maliszka et al .</p> <p><i>Journal of Neurodevelopmental Disorders</i></p> <p>Comparison of spatial working memory in children with prenatal alcohol exposure and those diagnosed with ADHD: A functional magnetic resonance imaging study</p> <p>(20)</p>	2012	canada	Comparer en terme de la mémoire de travail spatiale les enfants TSAF et TDAH	Original, étude observationnelle cas-témoins	<p>63 enfants de 10 à 14 ans :</p> <p>-contrôles : développement typique (n = 21)</p> <p>-TSAF (n = 22)</p> <p>-TDAH (n = 20)</p> <p>Appariement des sujets sur l'âge et le sexe</p>	<p>-IRM fonctionnelle (IRMf)</p> <p>- tractographie : Le suivi des fibres a été effectué sur toute la matière blanche du cerveau.</p> <p>Batterie de tests :</p> <p>-WISC-IV</p> <p>-CPT-II</p> <p>-CSI-4</p> <p>-ASI-4</p> <p>-BRIEF</p>	<p>Sur cette tâche de mémoire de travail relativement facile, l'étude des activations à IRMf a montré que les enfants atteints de TSAF et de TDAH malgré des performances similaires font appel à leurs ressources cognitives de manière différente :</p> <p>-par rapport au groupe TDAH le groupe TSAF / TDAH + a montré une activation beaucoup plus forte dans toutes les régions du cerveau d'importance impliquées dans la mémoire de travail (en accord avec la nécessité pour les sujets TSAF d'exercer un plus grand effort pour compenser un niveau cognitif plus bas)</p> <p>-le groupe TDAH a faiblement activé les régions corticales par rapport au groupe contrôle (cohérent avec une incapacité à moduler l'activité cérébrale en fonction des exigences de la tâche)</p> <p>-lorsque l'on compare les niveaux d'activations entre les sous-groupes avec et sans diagnostic de TDAH, les résultats suggèrent que groupe TSAF / TDAH + pourrait présenter un déficit attentionnel du traitement visuo perceptuel</p> <p>Dans le groupe TSAF par rapport aux contrôles, l'étude de l'intégrité de la substance blanche a montré une corrélation négative avec le niveau de précision au cours de la tâche et le niveau de QI</p> <p>Les anomalies de l'activation corticale dans le groupe TSAF peuvent refléter un développement anormal de la substance blanche résultant de la toxicité de l'éthanol</p> <p>Ces anomalies pourraient constituer un moyen de distinguer les sujets TSAF/TDAH de ceux atteints de TDAH sans TSAF</p> <p><u>Limites :</u></p> <p>-petite taille de l'échantillon</p> <p>-facteurs de confusion : hétérogénéité des groupes entre eux en termes de QI, de statut socio - économique, de troubles comorbides concomitants, et l'utilisation des médicaments psychostimulants chez certains sujets</p>	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	Qualité (Grade)
<p>Crocker et al.</p> <p><i>Alcoholism, Clinical and Experimental Research</i></p> <p>Comparison of Verbal Learning and Memory in Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder</p> <p>(33)</p>	2011	USA	Comparaison entre les enfants TSAF et les enfants TDAH en terme d'apprentissage verbal et de mémorisation	étude observationnelle cas-témoins	<p>66 enfants de 7 à 14 ans divisés en 3 groupes de 22 :</p> <p>-groupe avec une forte exposition prénatale à l'alcool et un TDAH</p> <p>-groupe atteint de TDAH sans exposition prénatale à l'alcool</p> <p>-groupe témoin sans exposition prénatale à l'alcool ni TDAH</p>	<p>Test : CVLT-C</p> <p>-Les groupes ont été appariés selon l'âge (dans les 6 mois), le sexe et la race / ethnicité</p>	<p>Ces données montrent un profil différentiel de déficit : La performance des enfants exposés à l'alcool reflète un encodage inefficace du matériel verbal, alors que la performance du groupe TDAH peut être mieux caractérisée par un déficit dans la récupération du matériel appris.</p> <p>Les deux groupes ont montré une pente d'apprentissage plus longue mais positive : l'exposition répétée au matériel verbal peut être efficace pour les enfants atteints du TDAH et du TSAF</p> <p>Les enfants TSAF pourraient bénéficier de stratégies d'intervention axées sur l'amélioration de l'encodage de l'information pertinente</p> <p><u>Limites :</u></p> <p>-petite taille de l'échantillon</p> <p>-Pour le groupe TSAF, le rapport maternel direct n'était généralement pas disponible (adoption, placement en famille d'accueil)</p> <p>-Facteur de confusion : les scores sur le CVLT-C n'ont pas été examinés par rapport aux scores de QI (il est donc possible que les déficits retrouvés sur le CVLT-C chez les enfants TSAF avec un niveau QI plus bas puissent résulter d'une diminution des capacités cognitives)</p> <p>- absence d'évaluation en sous-groupe du TDAH : il est possible que les types inattentifs versus hyperactifs-impulsifs puissent avoir des modèles de performance différents sur le CVLT-C,</p>	1
<p>Raldiris et al.</p> <p><i>SAGE publications Journal of Attention Disorders</i></p> <p>Comparisons of Intelligence and Behavior in Children With Fetal Alcohol Spectrum Disorder and ADHD</p> <p>(21)</p>	2014	USA	Comparaisons du profil cognitif et comportemental entre les enfants TSAF et TDAH	Original, étude observationnelle cas-témoins	<p>164 enfants âgés de 6 à 16 ans dont 106 garçons et 57 filles (1 donnée manquante sur le sexe)</p> <p>4 groupes :</p> <p>-TSAF</p> <p>-TDAH</p> <p>-TSAF/TDAH</p> <p>-autres troubles neuropsychologiques</p>	<p>WISC-IV)</p> <p>BASC-2 (mesure des comportements d'externalisation et d'internalisation)</p>	<p>Les sujets TSAF : profil comportemental et cognitif différentiel et nettement inférieur à celui des enfants atteints de TDAH et d'autres types de troubles neuropsychologiques.</p> <p>Le groupe TSAF/TDAH était significativement moins performant que le groupe TDAH sur les mesures de compréhension verbale, de raisonnement conceptuel et de mémoire de travail et montrait des niveaux significativement plus élevés d'hyperactivité et de repli social</p> <p>Le groupe TSAF a montré des niveaux significativement plus élevés d'inadaptation et d'agressivité par rapport au TDAH</p> <p>intérêt du WISC-IV et du BASC-2 comme outils discriminants</p> <p><u>Limites :</u></p> <p>-petit échantillon pour le groupe TDAH et TSAF/TDAH</p> <p>-absence de groupe contrôle avec un développement normal</p> <p>- biais de sélection : étude à partir d'un échantillon d'enfants référés en clinique en raison d'une exposition présumée à l'alcool foetal ou un comportement problématique, donc résultats difficilement généralisables</p>	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	Qualité (Grade)
<p>Peadon et al.</p> <p><i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i></p> <p>Distinguishing between attention-deficit hyperactivity and fetal alcohol spectrum disorders in children: clinical guidelines</p> <p>(37)</p>	2010	Australie	Proposition de lignes directrices pour la distinction entre TDAH et TSAF	Lignes directrices			<p>Par rapport aux TDAH seul, les enfants TSAF répondant aux critères du TDAH présentaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des symptômes d'inattention au premier plan indépendamment du niveau de QI et persistants à l'âge adulte -des difficultés visuo-spatiale, d'encodage de l'information, de résolution de problèmes et adaptation - une moins bonne performance concernant la fluence lexicale et sémantique -une moins bonne efficacité au méthylphénidate (la voie nigro-striée antérieure pourrait ne pas être le mécanisme mis en jeu) -une meilleure réaction à la dexamphétamine versus méthylphénidate -une hypersensibilité aux effets secondaires -une réponse aux psychostimulants pouvant s'améliorer avec l'âge -une amélioration sous méthylphénidate versus placebo sur les symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité mais pas l'attention <p>Nécessité d'une dose efficace significativement plus faible si traitement combiné (pharmacologique et comportementale intensives)</p> <p>Il existe encore aucune preuve concernant l'utilisation du méthylphénidate à libération prolongée chez les enfants atteints du TSAF</p>	
<p>Ware et al.</p> <p><i>alcoholism clinical and experimental research journal</i></p> <p>Effects of prenatal alcohol exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder on adaptive functioning.</p> <p>(26)</p>	2014	USA	examiner l'effet d'une EPA et du TDAH sur le comportement adaptatif	Original, étude observationnelle cas-témoins	317 enfants (8-16 ans, M = 12,38) séparés en quatre groupes : enfants EPA et TDAH , enfants EPA sans TDAH, enfants TDAH seul, et les contrôles	VABS-II par les aidants	<p>L'exposition prénatale à l'alcool et le TDAH augmentaient les déficits du comportement adaptatif dans tous les domaines</p> <p>Les enfants avec forte EPA et un TDAH comorbide ont présenté des scores adaptatifs significativement moins bons dans les trois domaines par rapport aux enfants EPA sans TDAH.</p> <p>Mais l'interaction entre le TDAH et l'EAP sur le comportement adaptatif n'était significative que pour le domaine de la communication</p> <p>limite :</p> <ul style="list-style-type: none"> -mesure subjective -utilisation d'une variable dichotomique du TDAH qui peut ne pas être représentative de tous les enfants TSAF(symptômes intermédiaires ou subcliniques de TDAH ont été exclus) -les variables démographiques liées au fonctionnement adaptatif, telles que le statut socioéconomique (SSE) l'environnement et le placement n'ont pas été examinées ainsi que l'influence du QI et la prise de médicaments 	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	Qualité (Grade)
<p>Young et al. <i>BMC Psychiatry.</i></p> <p>Guidelines for identification and treatment of individuals with attention deficit/hyperactivity disorder and associated fetal alcohol spectrum disorders based upon expert consensus</p> <p>(34)</p>	2016	Royaume-Unis	Élaboration de lignes directrices pour l'identification et le traitement des patients atteints de l'association TDAH /TSAF	Recommandations : consensus d'experts		Réunion d'experts de plusieurs disciplines dans les domaines du TDAH et du TSAF organisée par l'ADHD Partnership au Royaume-Unis	<p>Diagnostic</p> <ul style="list-style-type: none"> -Un diagnostic de SAF doit être établi en fonction des ensembles de critères du DSM-5 et de la CIM-10 -les autres formes du spectre à l'aide des lignes directrices canadiennes de 2005 -un diagnostic de TDAH doit être établi selon les critères du DSM-5 et de la CIM-10, en utilisant des outils standards de dépistage et de diagnostic -un dépistage systématique du TSAF lorsque le TDAH est identifié et inversement -il est recommandé que la personne soit référée, le cas échéant, à des services spécialisés dans les troubles du neuro-développement pour des évaluations supplémentaires -«normaliser» l'interrogatoire : question d'un ATCD d'EPA systématiquement incorporée dans le contexte d'obtention des antécédents familiaux détaillés <u>Des «drapeaux rouges» :</u> pouvant être considérés comme des facteurs de risque d'avoir un TSAF associé au TDAH : -ATCD possible ou confirmé de EPA -sous-type inattentif du TDAH -Défaut de réponse au méthylphénidate ou effet paradoxal -mauvaise réponse aux psychostimulants chez des enfants ayant un QI inférieur à 50 -caractéristiques physiques du SAF ou du SAFp -Manque de réponse aux interventions comportementales standards <u>interventions</u> -une approche individualisée -évaluations multimodales (impliquant souvent les aidants, les enseignants, les ergothérapeutes et les orthophonistes) -combinaison de traitements non pharmacologiques et pharmacologiques lorsque les interventions psychologiques et comportementales sont insuffisantes -le TDAH avec TSAF peut être considéré comme une présentation sévère du TDAH et justifier un traitement pharmacologique en première option au moment du diagnostic -traitements pharmacologiques avec une attention particulière aux risques d'addiction : les stimulants à action prolongée / biphases ou l'atomoxétine sont recommandés -attention particulière à la posologie et aux effets secondaires car plus marqués et fréquents -intégrer l'environnement primaire et les problèmes concomitants contribuant à la présentation clinique (ex : PTSD, trouble de l'attachement, adoption, aidants multiples) -importance de la liaison multi-agences et de l'organisation des soins au-delà des soins médicaux : services sociaux, éducatifs, santé mentale, emploi et justice pénale. <u>Mesures éducatives :</u> -favoriser les stratégies non punitives basées sur la gestion du comportement positif 	

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	Qualité (Grade)
Herman et al <i>The Canadian Journal of Clinical Pharmacology</i> Gender and attention deficits in children diagnosed with a Fetal Alcohol Spectrum Disorder (86)	2008	USA	Evaluer l'influence du sexe et du diagnostic d'un TDAH comorbide sur les troubles comportementaux et la fonction exécutive (FE) dans un groupe TSAF	Original, étude observationnelle	36 enfants TSAF âgés de 6 à 16 ans (19 garçons, 17 filles) -la moitié avec un TDAH comorbide	Mesure du fonctionnement exécutif : -WISC-III -WCST -TOVA -mesure de l'attention rapportée par les aidants et les enseignants à partir de la CBCL d'Achenbach	Les hommes atteints du TSAF étaient significativement plus susceptibles de recevoir un diagnostic de TDAH (68%) que les femmes (29%) alors qu'aucun impact du sexe ou du diagnostic de TDAH comorbide n'avait été trouvé sur les mesures comportementales de l'attention Une influence du genre et du diagnostic TDAH sur les FE a par contre émergée : -les femmes TSAF/TDAH avaient plus de déficits de la FE que leurs homologues sans TDAH -les hommes TDAH ont obtenu de meilleurs résultats sur les mesures de la FE que leurs homologues non TDAH <u>Limites :</u> -données rétrospectives à partir des archives d'une Clinique pédo-psychiatrique -taille de l'échantillon -sujets référés en clinique -traitements psychostimulants concomitants - non considération du TDAH en sous-type -pas de groupe contrôle non TSAF non TDAH	1
Infante et al. <i>Physiology & Behavior</i> Objective assessment of ADHD core symptoms in children with heavy prenatal alcohol exposure. (18)	2015	USA	Mesurer objectivement les symptômes d'inattention, d'impulsivité et d'hyperactivité chez les enfants EPA	étude observationnelle cas-témoins	Deux groupes d'enfants âgés de 7-14 ans : -groupe exposé à l'alcool (n = 43) - groupe contrôle non exposé (n = 54).	- the Quotient ADHD System combiné à un système de suivi infrarouge du mouvement et un CPT	Les résultats ont objectivé des problèmes d'attention et d'hyperactivité chez les enfants EPA -mais l'impulsivité mesurée par le nombre d'erreurs de commissions(réponses incorrectes à des non-cibles) n'a pas différée des contrôles -soutien supplémentaire sur le fait que l'inattention est un déficit de base chez les enfants EPA et que the Quotient ADHD peut être une mesure objective des symptômes du TDAH chez les sujets TSAF <u>Limites :</u> -taille de l'échantillon -la durée de la fenêtre thérapeutique -facteurs de confusion liés aux facteurs environnementaux sur le comportement	2
Kingdon et al. <i>Journal of Child Psychology and Psychiatry</i> Research Review: Executive function deficits in fetal alcohol spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder – a meta-analysis (32)	2016	Canada	Évaluation des déficits de la fonction exécutive dans le TSAF et TDAH	méta-analyse	Un total de 51 études incluant 4 558 participants (TSAF N = 2115, TDAH N = 453, témoins sains N = 1 990)	Base de données : PubMed, PsychInfo études publiées entre 1972-2013 Les mesures de fonctionnement exécutif à travers la fluidité, l'inhibition, la planification, la flexibilité mentale, les capacités attentionnelles et la mémoire de travail	-Profil de déficit différent : le TSAF associé à des déficits plus importants et constants dans la planification, la flexibilité mentale, la fluidité et la mémoire de travail -Aucune différence n'a été trouvée sur les mesures attentionnelles ou d'inhibition entre TSAF et TDAH -Déficits de la fonction exécutive sont observés avec un profil et une ampleur similaires dans tout le spectre du TSAF, indépendamment de la présence d'une dysmorphie <u>Limites :</u> -résultats contradictoires existants sur l'attention et l'inhibition -ne permet pas de répondre définitivement si les tests neuropsychologiques évaluant le fonctionnement exécutif peuvent servir d'outils de diagnostic (pas de calcul de la sensibilité et de la spécificité dans cette étude)	2

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	Qualité (Grade)
<p>Glass et al.</p> <p><i>Neurotoxicology and Teratology</i></p> <p>Correspondence of Parent Report and Laboratory Measures of Inattention and Hyperactivity in Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure</p> <p>(23)</p>	2014	USA	Évaluer la concordance entre les symptômes rapportés par les aidants et les mesures objectives de l'inattention et de l'hyperactivité chez des sujets exposés à une EPA élevée	Original, étude observationnelle cas-témoins	82 sujets âgés de 7 à 18 ans répartis en 3 groupes : -44 EAP -16 TDAH non EPA -22 témoins	<p>Mesure subjective : - the Disruptive Behavior Disorder Rating Scale (the DBD rating scale)</p> <p>Mesure objective : -actigraphie -CPT</p> <p>Définition EPA élevée : plus de 4 boissons alcoolisées par occasion au moins une fois par semaine ou au moins 14 verres par semaine</p>	<p>Les résultats montrent un profil comportemental différentiel entre TDAH et les TSAF en terme d'hyperactivité : l'actigraphie pourrait permettre cette distinction car seul le groupe TDAH a montré une élévation significative malgré un taux élevé de TDAH concomitant dans le groupe EAP</p> <p>Concordance dans les mesures objectives et subjectives de l'inattention : significativement plus élevées dans les groupes TDAH et EPA par rapport aux témoins</p> <p>La concordance entre la mesure objective et la mesure subjective de l'inattention indique que la DBD rating scale pourrait être utilisée pour le dépistage de l'inattention dans la population TDAH ou TSAF</p> <p>Rappel de la nécessité d'une approche diagnostique multi-méthode incluant des mesures de performance objectives afin de compléter les formulaires de notation du comportement des aidants</p> <p><u>Limites :</u> -EPA déterminée rétrospectivement -petit échantillon -les différences entre les sous-types de TDAH non examiner -prise concomitante aux tests de médicaments psychoactifs</p>	1
<p>Greenbaum et al.</p> <p><i>Alcoholism: Clinical and Experimental Research</i></p> <p>Social cognitive and emotion processing abilities of children with fetal alcohol spectrum disorders: a comparison with attention deficit hyperactivity disorder.</p> <p>(28)</p>	2009	Canada	Comparer les groupes TSAF et TDAH en terme de cognition sociale	étude observationnelle cas-témoins	97 enfants de 6 à 13 ans : -33 sujets TSAF (16 garçons et 17 filles, moyenne d'âge = 9,2 ans) -30 sujets TDAH (24 garçons et 6 filles, âge moyen = 9,3) -34 témoins (18 garçons et 16 filles, âge moyen 8,9)	<p>Rapport des aidants (parents et professeurs) via des questionnaires: - the Child Behavior Checklist -Teacher Report Form - Social Skills Rating Scale</p> <p>Evaluation de la cognition sociale : 3 sous-tests issus du the Saltzman-Benaiah and Lalonde (2007) Theory of Mind Task</p> <p>Evaluation des capacités de traitement des émotions : 4 sous-tests issus du the Minnesota Test of Affective Processing (Lai et al., 1991)</p>	<p>Le groupe TSAF présente un profil comportemental distinct des autres groupes : présence d'un déficit dans la cognition sociale avec des capacités d'analyse des émotions faciales significativement plus faibles</p> <p>Ces résultats soulignent la nécessité d'envisager des méthodes de communication différentes pour s'assurer que les sujets TSAF puissent interagir socialement de manière appropriée avec les autres</p> <p><u>Limites :</u> -taille de l'échantillon -Les échantillons référés en cliniques sont susceptibles d'inclure les cas les plus graves (exposition plus sévère, facteurs de stress, expériences défavorables)</p>	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	Qualité (Grade)
<p>Vaurio et al.</p> <p><i>Journal of the International Neuropsychological Society</i></p> <p>Differences in executive functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure or attention-deficit/hyperactivity disorder.</p> <p>(87)</p>	2008	USA	comparer la fonctions exécutives entre des enfants avec ATCD de forte EPA à celle des enfants non exposés TDAH et des contrôles	étude observationnelle cas-témoins	60 enfants âgés de 7 à 13 ans 20 enfants dans chaque groupe : -groupe forte EPA -groupe TDAH sans EPA -un groupe contrôle sans EPA ni TDAH	<p>-sujets recrutés dans le cadre d'une vaste étude sur la tératogénicité comportementale de l'alcool</p> <p>-appariement sur la base du QI</p> <p>EAP forte : consommation maternelle d'au moins 4 verres par occasion au moins une fois par semaine ou de 14 verres par semaine pendant la grossesse</p> <p>batterie de tests neuropsychologiques :</p> <p>-langage réceptif (PPVT-III) - langage expressif (BNT) -fluence verbale (COWAT) -test non verbal de résolution de problèmes (WCST) -capacité visuo-motrice (VMI) - motricité fine (PEGS)) -réussite scolaire (WRAT-3) -apprentissage / mémoire verbale(CVLT-C) -attention visuelle soutenue (TOVA) -trouble du comportement (CBCL) - le niveau de QI à partir du WISC-III</p>	<p>Les résultats indiquent que des déficits de la FE sont présents dans les deux groupes (EPA forte et TDAH sans EPA) mais avec un degré et un profil de déficit différents.</p> <p>Les deux groupes ont montré une fluence lexicale plus faible que la fluence sémantique mais la fluence verbale était significativement plus faible dans le groupe EPA.</p> <p>La différences de performance sur la fluence sémantique et le TMT-B pourraient s'avérer utiles pour distinguer les enfants TSAF des enfants non exposés atteints de TDAH.</p> <p>Dans l'ensemble, les résultats des tests neuropsychologiques suggèrent que certains déficits observés chez les individus EPA, y compris le langage sur les mesures verbales de la FE et du rendement scolaire et la motricité fine, pourraient être liés plus généralement aux niveaux de QI et non spécifiquement à l'EPA</p> <p>Les difficultés en mathématiques pourraient être plus spécifiquement liés à l'exposition prénatale à l'alcool que la mesure verbale ou le niveau de rendement scolaire</p> <p>Les sujets EPA ne montrent pas de déficits dans l'attention visuelle significatifs par rapport aux contrôles ayant des scores de QI similaires</p> <p>La rétention verbale semble épargnée chez les enfants EPA et être indépendante des effets du QI</p> <p><u>Limites et études futures :</u> -ATCD d'EPA identifié rétrospectivement - groupe de comparaison avec un score de QI moyen inférieur à la normale -existence de résultats contradictoires pour le groupe EPA sur les déficits de la fonction exécutive (qui dans cette étude persiste ou s'aggrave lorsque le QI est contrôlé) et sur les déficits dans l'attention visuelle -taille de l'échantillon ne permet pas une comparaison en sous-types de TDAH -nécessite d'une étude longitudinale car pas de donnée sur l'évolution de la fonction exécutive au cours du temps</p>	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	Qualité (Grade)
<p>Boseck et al.</p> <p><i>Applied Neuropsychology: Child</i></p> <p>Cognitive and Adaptive Skill Profile Differences in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder With and Without Comorbid Fetal Alcohol Spectrum Disorder.</p> <p>(30)</p>	2015	USA	Comparaison des différences de profil en terme de compétences cognitives et adaptatives entre les enfants TDAH avec TSAF et sans TSAF	étude observationnelle cas-témoins	<p>groupe TDAH /TSAF : 81 enfants</p> <p>contrôles : 147 enfants TDAH sans TSAF</p>	<p>Echelle d'évaluation du comportement adaptatif : VABS -IV</p> <p>Echelle d'intelligence de Wechsler-IV pour enfants</p>	<p>Des profils similaires sur l' échelle d'intelligence de Wechsler et la VABS-IV mais des déficits plus importants pour le groupe TSAF/TDAH au niveau cognitif par rapport au TDAH sans TSAF en terme de capacité verbale, de raisonnement perceptif, de mémoire de travail, de vitesse de traitement et de capacités d'adaptation globale</p> <p>limites : -étude sur un petit échantillon d'enfants TSAF</p>	1
<p>Gronimus et al.</p> <p><i>Maternal alcohol consumption</i></p> <p>London Journal of Primary Care</p> <p>(16)</p>	2009	Royaume-Uni	Étude de l'effet d'une EPA sur le TDAH	Revue de la littérature systématique et méta-analyse	Base de données : MEDLINE, Cinahl, PsychInfo, EMBASE (1995-2008)	Sur les 23 études examinées, trois ont été incluses dans la méta-analyse, une autre étude a été ajoutée pour une sous-analyse comparative (consommation d'alcool sévère VS consommation légère d'alcool)	<p>-Il est rapporté que les enfants qui ont été exposés sont 2,33 fois plus susceptibles d'avoir un TDAH que les enfants non exposés</p> <p>-Les enfants exposés à une forte consommation d'alcool in utero sont 2,27 fois plus susceptibles d'avoir un TDAH que les enfants exposés à une consommation légère.</p> <p><u>Limites :</u> -petit nombre d'études incluses dans la méta-analyse avec des problèmes méthodologiques limitant l'interprétation et la généralisation des résultats - très petite taille de l'échantillon de l'étude suédoise utilisée pour la sous analyse -données recueillies aux États-Unis et en Suède : influence probable du facteur culturelle sur les données</p>	2
<p>O'Conaill et al.</p> <p><i>Journal of Neurodevelopmental Disorders</i></p> <p>Visual search for feature conjunctions: an fMRI study comparing alcohol-related neurodevelopmental disorder (ARND) to ADHD</p> <p>(19)</p>	2015	Canada	Examiner dans les processus attentionnels les différences entre les sujets TNDLA et TDAH en terme de fonctionnement cérébral	Original, étude observationnelle cas-témoins	63 enfants âgés de 10 à 14 ans : -TNDLA (n=22) -TDAH (n=20) -témoins (n=21)	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (fMRI) et une imagerie par tenseur de diffusion ont été réalisées lors d'une tâche de recherche visuelle	<p>Les sujets TNDLA semblent incapables d'utiliser efficacement le mécanisme perceptuel automatique employé par les groupes témoin et TDAH et devoir faire appel à un plus grand recrutement neuronal pour effectuer une tâche visuelle simple.</p> <p>-les résultats montrent une activité fonctionnelle diminuée dans la jonction temporo-pariétale droite des sujets du TNDLA qui peut être due à une diminution des capacités de la substance blanche à transmettre efficacement les informations essentielles à l'exécution des tâches d'attention</p> <p>-les schémas d'activation chez les TNDLA suggèrent une mauvaise intégrité du faisceau longitudinal inférieur qui relie les composantes fonctionnelles du réseau d'attention ventrale entraînant des problèmes dans le traitement de l'information le long de la voie de l'attention fronto-pariétale ventrale et exigeant des sujets l'utilisation de la voie d'attention dorsale, qui est associée à un traitement descendant plus complexe, pour des tâches habituellement automatiques.</p> <p><u>Limites :</u> -petite taille de l'échantillon TNDLA</p>	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	Qualité (Grade)
Doig et al. <i>Journal of Child and Adolescent Psychophar macology</i> Medication effects on symptoms of attention- deficit/hyper activity disorder in children with fetal alcohol spectrum disorder. (36)	2008	Canada	Évaluer l'efficacité du traitement pharmacologi que sur les symptômes du TDAH chez les enfants atteints d'un TSAF	Original, étude observat ionnelle étude de cohorte rétrospe ctive	-données extraites des dossiers médicaux de 27 enfants TSAF référés vers un service de soins du TDAH -principalement des hommes entre 5,5 ans et 14,5 ans	Au total, 41 essais de médicaments ont été menés - MTA-SNAP-IV (étude du traitement multimodal des enfants atteints de TDAH)	Les résultats ont montré une moins bonne efficacité du traitement pharmacologique du TDAH sur les symptômes d'inattention : à travers les essais thérapeutiques les scores ont été normalisés pour : -l'hyperactivité / impulsivité (n = 18) -l'opposition / défiance (n = 19) - l'inattention (n = 9) <u>Limites :</u> -petit échantillon -nécessité d'une réplication dans des échantillons plus grands avec une étude contre placebo	1

Général

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Weyrauch et al.</p> <p><i>Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics</i></p> <p>Comorbid Mental Disorders in Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Systematic Review</p> <p>(8)</p>	2017	USA	Estimer les prévalences des comorbidités psychiatriques dans le TSAF et les comparer aux prévalences de la population générale	Revue de la littérature et méta-analyse	26 articles rapportant 5984 cas de TSAF d'âge moyen 10 ans	<p>- Base de données PubMed (publications jusqu'en juin 2015)</p> <p>- études publiées dans tous les numéros du the National Organisation for Foetal Alcohol Syndrome-UK publication Fetal Alcohol Forum</p>	<p>Cette revue suggère que le TSAF est un facteur de risque majeur de développer des comorbidités psychiatriques :</p> <p>-sur 5 des 12 troubles mentaux étudiés, les taux de la population TSAF ont dépassé les taux prévus dans la population générale de 10% à 45%</p> <p>-la prévalence pondérée du TDAH a été multipliée par 10 (50,1% par rapport à un taux attendu de 5%)</p> <p>- la déficience intellectuelle était 23 fois plus fréquente que prévu (23,3% par rapport au taux attendu de 1,0%) (Z=5,821 ; p=.001)</p> <p>- le TOP était 4,9 fois plus fréquent que prévu (16,3% comparé à un taux attendu de 3,3%) (Z =5,827, p<.001)</p> <p>-les troubles d'apprentissage ont été rapportés à deux fois le taux attendu (19,9% vs taux attendu 10%) (Z =2,333 ; p =.010).</p> <p>-les troubles psychotiques, la prévalence était de 12,3%, soit près de 12% plus élevée, soit 24,5 fois le taux attendu de 0,5% (Z 5 3,05 ; p=.001)</p> <p>-le trouble réactionnel de l'attachement la prévalence était de 4,7% par rapport au taux attendu de 0,5% (Z=5,15 ; p<.001)</p> <p>-augmentation des taux de comorbidité pour la dépression (Z =2,89; p=.002), le trouble bipolaire (Z =3,53; p<.001) (Z=1,77 ; p=.039) et le syndrome de stress post-traumatique (Z=1,92 ; p=.027) significativement plus élevés que leurs valeurs moyennes de référence en population générale</p> <p>- le trouble obsessionnel-compulsif n'avait pas de prévalence significativement différente des taux attendus (Z=1,21 ; p=.113)</p> <p><u>Limites :</u></p> <p>-la petite taille des échantillons de la plupart des études</p> <p>- des critères différents utilisés entre les études pour le diagnostic de TSAF et les troubles mentaux (facteur de confusion)</p> <p>-le DSM-5 ne précise pas le type de prévalence (ponctuelle ou sur une période ou sur une vie) pour les troubles mentaux donnés et par conséquent, la comparaison entre les prévalences de la population TSAF et de la population générale pourraient être contredites</p> <p>-L'âge moyen des patients dans cette revue était de 10 ans, les conclusions doivent être interprétées en conséquence car les troubles mentaux ont une évolution dans le temps</p>	3

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
Valenzuela et al. <i>alcohol research and health</i> Focus on: neurotransmitter systems. (54)	2011	USA	Résumer des connaissances sur les effets à court et à long terme de l'EPA sur le système des neurotransmetteurs	Revue de littérature narrative	modèle animal	études réalisées sur des tissus animaliers : rats, souris, cochons d'inde et primates	<p><u>Acide γ-aminobutyrique (GABA) :</u> - exposition à d'éthanol au cours du développement est susceptible d'affecter le développement neuronal précoce, la plasticité synaptique, le nombre de neurones et d'entraîner des altérations persistantes pouvant en partie être responsables des troubles comportementaux et d'une susceptibilité accrue à l'épilepsie -une altérations de la fonction d'un sous-type de neurone GABA (le neurone de Purkinje) au niveau du cervelet (coordination motrice) pouvant contribuer aux déficits moteurs observés chez les patients atteints de TSAF</p> <p><u>Glutamate :</u> -l'inhibition des récepteurs NMDA pendant l'exposition à l'éthanol ne nuit pas aux neurones en développement, mais il est possible que les dommages se produisent lors sevrage liés la toxicité neuronal d'un flux ionique excessif dû à l'augmentations compensatoires de la fonction des récepteurs NMDA -effet préventif de l'administration d'antagonistes des récepteurs NMDA pendant le sevrage</p> <p><u>Sérotoïne :</u> -une exposition pendant les équivalents du premier et / ou du deuxième trimestre, diminue la différenciation, la migration et la croissance axonale des neurones sérotoninergiques. -réduction du nombre de fibres thalamocorticales, ainsi que de la taille des régions cibles des axones sérotoninergiques (hypothalamus, cortex, hippocampe) -changements durables des taux de BDNF liés au déficit de transmission sérotoninergique : incidence accrue de dépression dans la population TSAF</p> <p><u>Dopamine :</u> Les altérations du système dopaminergique observés pourraient être en partie responsables des déficits d'attention, de la susceptibilité accrue à la toxicomanie dans le TSAF et aux effets de la cocaïne et des amphétamines</p> <p><u>Limites :</u> -hétérogénéité des méthodes et définition utilisées : moment, durée, voie d'administration de l'EPA -Nécessité d'étendre l'étude à d'autres systèmes neurotransmetteurs (neurotransmetteurs peptidiques et les modulateurs de la neurotransmission), car ils pourraient être des cibles clés pour le développement d'interventions thérapeutiques</p>	3

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Lange et al.</p> <p><i>Biochemistry and Cell Biology</i></p> <p>Prevalence of externalizing disorders and Autism Spectrum Disorders among children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder: systematic review and meta-analysis.</p> <p>(14)</p>	2017	Canada	estimer la prévalence du TDAH, du trouble des conduites (TC), du trouble oppositionnel avec provocation (TOP) et du trouble du spectre autistique (TSA) chez les enfants TSAF	Revue systématique de littérature et méta-analyse	Études humaines	La recherche électronique à partir des bases de données CINAHL, Embase, ERIC, Medline (y compris Medline In-Process), PsycINFO, Scopus et Web of Science (incluant l'index des citations scientifiques, l'index des citations des sciences sociales et la citation Arts and Humanities)	<p>le TDAH constituait le trouble comorbide le plus fréquemment rapporté chez les enfants TSAF (52,9 %), suivi du TOP (12,9 %), du TC (7,0 %) et des TSA (2,6 %)</p> <p>Comparativement à la population générale des États-Unis, ces taux sont beaucoup plus élevés : 15 fois plus élevé pour le TDAH, deux fois plus élevés pour le TSA, trois fois plus élevé pour le TC et cinq fois plus élevé pour le TOP</p> <p><u>Limites :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -surestimation possible du lien entre le TSAF et les troubles examinés (TDAH, TSA, TC et TOP) du fait d'un chevauchement des critères diagnostiques (biais de référence) -la plupart des échantillons correspondaient à des sujets référés en clinique, empêchant une généralisation car souvent les cas les plus graves : surestimation possible de la prévalence -petits échantillons de sujets dans la plupart des études 	3
<p>Sanders et al.</p> <p><i>The Canadian Medical Association Journal</i></p> <p>Comparing diagnostic classification of neurobehavioral disorder associated with prenatal alcohol exposure with the Canadian fetal alcohol spectrum disorder guidelines: a cohort study</p> <p>(88)</p>	2017	Canada	Comparer la classification diagnostique du trouble neurocomportemental associé à l'exposition prénatale à l'alcool (ND-PAE) avec les lignes directrices canadiennes du TSAF	Original, étude observationnelle	82 sujets TSAF (41 hommes, 41 femmes) âgés de 7 à 47 ans	<p>-évaluations cliniques multidisciplinaires utilisant les lignes directrices canadiennes du TSAF</p> <p>-étude rétrospective sur dossiers</p>	<p>Les critères du DSM-5 du ND-PAE sont modérément corrélés avec l'évaluation clinique multidisciplinaire recommandée par les lignes directrices canadiennes</p> <p>-ND-PAE : faible sensibilité de ces critères établis par le DSM-5, moins susceptible d'identifier les patients atteints du TSAF</p> <p><u>Limites :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -hétérogénéité des mesures : certains domaines sont évalués principalement au moyen de tests normatifs, tandis que d'autres sont évalués au moyen d'une description clinique -données rétrospectives sur dossier -Plusieurs pays ont leurs propres lignes directrices, absence de gold standard 	Grade 1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>O'Connor et al.</p> <p><i>Developmental Disabilities Research Reviews</i></p> <p>Psychiatric conditions associated with prenatal alcohol exposure.</p> <p>(12)</p>	2009	USA	Revue de la littérature sur la santé mentale des sujets atteints du TSAF	Revue de littérature narrative	Études humaines	Période de la petite enfance jusqu'au début de l'âge adulte	<p><u>À la naissance</u> :</p> <p>des signes du dysfonctionnement du système nerveux central chez les nourrissons EPA : nervosité, irritabilité, instabilité autonome, hypotonie, habitude lente, faibles niveaux d'excitabilité, augmentation des niveaux d'activité et perturbations du sommeil</p> <p><u>Au cours de la petite enfance</u> :</p> <p>troubles du comportement persistants avec des déficits dans l'attention soutenue, une réactivité émotionnelle élevée, une augmentation des niveaux d'activité et une irritabilité. Ces troubles neurocomportementaux peuvent avoir un impact négatifs sur les interactions précoces mère-enfant</p> <p><u>Milieu de l'enfance</u> :</p> <p>Il est rapporté une augmentation de la prévalence des troubles d'externalisation avec des différences significatives entre les enfants exposés à une EPA et les non exposés en terme de comportement perturbateur : troubles ODD, CD et TDAH tous positivement prédits par une EPA (après ajustement par rapport au QI, déficits de compétences sociales et le milieu de vie : placement) et une susceptibilité 3 fois plus grande de présenter un comportement délinquant et d'avoir des niveaux inférieurs de maturité morale chez les EPA que les non exposés. Il est également rapporté que les troubles de l'humeur sont significativement plus élevés chez les enfants EPA par rapport au non EPA</p> <p><u>Adolescence et début de l'âge adulte</u> :</p> <p>-taux élevés de trouble d'internalisation et d'externalisation</p> <p>- à l'adolescence et début de l'âge adulte les problèmes dans le contrôle des impulsions et des troubles des conduites continuent à être fortement associés à l'EPA, et ce même après contrôle des autres facteurs comme l'utilisation de substances illicites, dépendance à l'alcool et comportement antisocial</p> <p>- les problèmes dans cette tranche d'âges semblent avoir évolués et être marqués par le degré élevé de risque suicidaire : 43% ont rapporté des idées suicidaires et 23% ont rapporté une histoire de tentative de suicide au cours de leur vie</p> <p>-il est rapporté l'existence d'une associations entre une EPA élevée et des troubles du comportement de type antisocial</p> <p>-des différences entre les sexes sont rapportés chez les femmes : prévalence plus élevée de dépression (10 % de plus) et d'anxiété (50% de plus) que les hommes</p> <p><u>Limites</u> :</p> <p>-hétérogénéité des critères et définitions utilisés dans les études incluses</p> <p>-pas de données concernant après le début de l'âge adulte incluant également les personnes âgées</p>	2

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Barr et al.</p> <p><i>American Journal of Psychiatry</i></p> <p>Binge drinking during pregnancy as a predictor of psychiatric disorders on the Structured Clinical Interview for DSM-IV in young adult offspring.</p> <p>(61)</p>	2006	USA	Étudier les troubles psychiatriques et les troubles de la personnalité dans un groupe non référé en clinique de jeunes adultes ayant un ATCD d'EPA élevée	étude observationnelle cohorte prospective	400 sujets avec un ATCD d'EPA d'âge moyen 25,7 ans issus d'une cohorte de naissance 53% d'hommes 47% de femmes	<p>Sur 3 ans, entretiens cliniques structurés valides pour le DSM-IV incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> -le SCID-4 pour les troubles de l'axe I (troubles de l'humeur, psychotiques, anxieux, somatoformes, de l'adaptation, du comportement alimentaire et addiction) -le SCID-4 pour les troubles de la personnalité de l'axe II <p>L'exposition à l'alcool a été évaluée à partir une auto-évaluation maternelle à deux périodes de gestation: la grossesse précoce (avant connaissance de la grossesse) et la mi-grossesse (au moment de l'interview).</p>	<p>Dans cet échantillon de sujets jeunes adultes l'exposition prénatale à l'alcool peut être considéré comme un facteur de risque de troubles psychiatriques et de troubles de la personnalité</p> <p>Dans cette étude l'EPA a doublé les probabilités de toxicomanie et de dépendance et a doublé les probabilités de troubles de la personnalité passif-agressif et antisocial</p> <p>Dans cette tranche d'âge, les traits de personnalité passif-agressif et antisocial étaient moins retrouvés chez les femmes mais l'exposition prénatale à l'alcool caractérisait une grande partie de ces sujets :</p> <p>l'exposition prénatale à l'alcool pourrait être considérée chez les femmes comme facteur de risque de comportement passif-agressif et antisocial.</p> <p><u>Limites :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -un seul modèle d'exposition prénatale à l'alcool de type binge drinking a été étudié -ATCD d'EPA autodéclaré -évolution de la symptomatologie au delà de l'âge adulte ? 	1
<p>Burd et al.</p> <p><i>Neurotoxicology and Teratology</i></p> <p>Fetal alcohol syndrome: neuropsychiatric phenomics.</p> <p>(13)</p>	2003	USA	estimer la prévalence ponctuelle des troubles mentaux dans la population TSAF	étude observationnelle	<p>397 sujets d'âge moyen 8,2 ans, allant de 1 mois à 56 ans référés pour l'évaluation d'un éventuel diagnostic de SAF : 152 (38,29%) ont reçu un diagnostic de SAF, 151 (38,04%) ont reçu un diagnostic de SAF partiel, 87 (21,91%) n'ont pas été atteints du SAF et 7 (1,76%) n'ont reçu aucun diagnostic</p> <p>59 % d'hommes et 41% de femmes</p>	<p>Estimation du risque relatif :</p> <ul style="list-style-type: none"> -des sujets atteints du SAF par rapport au SAFp et non SAF -des sujets SAFp par rapport aux sujets non-SAF 	<p>Le SAF semble être un marqueur important d'un risque accru de comorbidités neuropsychiatriques multiples</p> <p>Les risques d'avoir un ou plusieurs troubles mentaux étaient plus que doublés chez les sujets atteints d'un SAF (RR = 2,60) ou d'un SAF partiel (RR = 2,27).</p> <p>Les sujets atteints d'un SAF et ceux avec un SAF partiel présentaient des taux similaires de prévalence des troubles mentaux augmentés de 5 à 16 fois par rapport à la population générale</p> <p>Les sujets atteints d'un SAF ou d'un SAFp présentaient des risques significativement plus élevés (augmentés de 37% à 82%) de TDAH, de difficultés d'apprentissage, de trouble du développement et de difficultés dans les compétences sociales que les sujets non atteints</p> <p>Les hommes étaient plus susceptibles de présenter des troubles mentaux que les femmes, en particulier les troubles mentaux multiples</p> <p>Dans le groupe d'âge de 5 à 9 ans, les troubles comorbides semblaient être étroitement liés au type diagnostic du spectre, les enfants atteints du SAF présentaient plus de troubles mentaux que ceux avec un SAF partiel.</p> <p><u>Limites :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pas de comparaison avec un groupe contrôle -sujets référés en clinique limitant la possibilité de généralisation 	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
Roebuck et al. Alcoholism, Clinical and Experimental Research Behavioral and Psychosocial Profiles of Alcohol-Exposed Children (24)	1999	USA	Examiner le profil comportemental et psychosocial des enfants exposés en prénatal à de fortes quantités d'alcool	étude observationnelle cas-témoins	64 enfants (3-16 ans) : -32 dans le groupe exposé EPA dont 19 enfants atteints du SAF -32 dans le groupe témoin non exposé appariés sur l'âge, le sexe et l'appartenance ethnique	Test : the personality inventory for children (PIC) complété par les aidants de chaque enfant pour une évaluation multidimensionnelle du comportement (ajustement, niveau intellectuel, développement, somatique, dépression, relations familiales, délinquance, retrait, anxiété, psychose, hyperactivité, compétences sociales)	Les résultats suggèrent que les enfants exposés sont plus susceptibles de manifester des comportements antisociaux, de ne pas tenir compte des droits et des sentiments des autres et de résister aux limites. Ces résultats sont compatibles avec un taux élevé de problèmes éducatifs et juridiques chez les sujets TSAF. Profils similaires au PIC même lorsque le QI se situe dans la moyenne et en absence de signes physiques caractéristiques du SAF : ce qui suggère que l'EPA peut entraîner des troubles comportementaux et psychosociaux indépendamment du QI et de la présence d'une dysmorphie. Les résultats montrent également pour le groupe EPA un risque augmenté par 2 de toxicomanie, de dépendance, de délinquance et de psychose. Dans la fourchette d'âge étudiée ces effets semblaient être constants comme en témoigne l'absence d'effet statistiquement significatif de l'âge. Dans cette étude l'échelle de l'hyperactivité était celle la moins élevée sur le plan clinique <u>Limites :</u> -les facteurs externes non contrôlés tels que la situation familiale (famille biologique, placement, adoption) -mesures subjectives du test	1

Anxiété, stress, dépression

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
Alberry et al. Behavioural Brain Research Developmental and behavioral consequences of early life maternal separation stress in a mouse model of fetal alcohol spectrum disorder. (89)	2016	Canada	Évaluer l'effet du stress lié à une séparation précoce maternelle sur le développement et le comportement dans un modèle murin du TSAF	étude expérimentale	Souris mâles et femelles	Paradigme EPA légère : consommation volontaire et chronique d'éthanol, en moyenne 8 g d'éthanol / kg/j -Test en champ libre (pour mesure de l'activité et de l'anxiété) -Test activité dans un environnement familial (cage) -Test labyrinthe de Barnes (pour l'apprentissage et la mémoire)	Chez les souris EPA : il a été observé une diminution de la survie, une activité accrue chez les mâles, des déficits d'apprentissage, et une hypoactivité chez les femelles Un stress précoce chez les souris EPA peut conduire à un poids diminué, une hypoactivité et aggraver les troubles de l'apprentissage <u>Limites :</u> -modèle animal -validité conceptuelle -difficultés liées à l'établissement d'un modèle fiable du TSAF englobant le stress précoce de séparation	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Sliwowska et al.</p> <p><i>Psychoneuroendocrinology</i></p> <p>Effects of prenatal ethanol exposure on regulation of basal hypothalamic-pituitary-adrenal activity and hippocampal 5-HT1A receptor mRNA levels in female rats across the estrous cycle.</p> <p>(55)</p>	2008	Canada	<p>Étude des Effets de l'EPA sur la régulation de l'activité hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS) basale et sur les taux d'ARNm du récepteur 5HT1A de l'hippocampe chez les rates au cours du cycle oestral</p>	Original, étude expérimentale	Rats adultes femelles	<p>Profil EAP continue : L'éthanol a été administré aux femelles gravides tout au long de la gestation</p>	<p>L'EPA peut être considérée comme un stress précoce affectant les systèmes neurobiologiques régulateur du stress : augmentation la vulnérabilité à la dépression et aux autres troubles liés au stress</p> <p>Ces altérations semblent être influencées par le stade du cycle oestral : ce qui suggère un rôle des stéroïdes ovariens dans la médiation des effets de l'alcool sur l'activité de l'axe HHS</p> <p>De nombreux dysfonctionnements du système sérotoninergique entraînant des altérations dans les interactions avec le système HHS pourraient expliquer la vulnérabilité à la dépression accrue des personnes TSAF</p> <p><u>Limites et études futures :</u> - modèle animal, validité conceptuelle - études nécessaires dans des conditions de stress chronique</p>	2
<p>Baggio</p> <p><i>Behavioural Brain Research</i></p> <p>Embryonic alcohol exposure leading to social avoidance and altered anxiety responses in adult zebrafish.</p> <p>(58)</p>	2017	Brésil	<p>Étude de l'EPA sur le comportement social et anxieux chez le poisson zèbre adulte</p>	Original, étude expérimentale	poisson-zèbre	<p>EPA : exposition des embryons de poisson-zèbre à de faibles concentrations d'éthanol (0,1%, 0,25%, 0,5% et 1% v / v) 2 h à 24 h après la fécondation pour modéliser les cas légers de TSAF</p> <p>-test de l'interaction sociale et mesure de la réponse anxieuse à 4 mois (âge adulte)</p>	<p>Les résultats chez le poisson-zèbre a montré que l'EPA même à une faible concentration et pendant une période courte peut entraîner une réponse sociale réduite et une augmentation de l'anxiété</p> <p>limites : - modèle animal - validité conceptuelle - l'effet de l'EPA sur les comportements anxieux reste controversé</p>	1
<p>Caldwell et al.</p> <p><i>Pharmacology Biochemistry and Behavior</i></p> <p>Fetal alcohol spectrum disorder-associated depression: evidence for reductions in the levels of brain-derived neurotrophic factor in a mouse model.</p> <p>(53)</p>	2008	USA	<p>Évaluer les niveaux de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) dans la dépression comorbide au TSAF</p>	Original, étude expérimentale	Dans un modèle murin du TSAF : souris femelles	<p>seule la progéniture femelle adulte EPA a été étudiée</p> <p>Pour la mesure des symptômes dépressifs : -test de l'impuissance acquise et test de la nage forcée</p> <p>Pour l'évaluation de l'activité locomotrice : -test en champ libre</p>	<p>Données obtenues cohérentes avec l'hypothèse neurotrophique de la dépression : Les souris EPA affichaient des comportements de type dépressif associés à des taux réduits d'ARNm, de protéines BDNF dans le cortex frontal médian et d'ARNm dans la formation hippocampique</p> <p>Les résultats suggèrent que les médicaments augmentant l'ARNm BDNF ou les niveaux de protéines BDNF dans le cortex frontal (comme la tranlycypromine, l'amitriptyline, la phénelzine et éventuellement la désipramine) pourraient être plus efficaces que par exemple la fluoxétine pour traiter les symptômes dépressifs comorbides au TSAF</p> <p><u>Limites :</u> - modèle animal - validité conceptuelle - seule la progéniture femelle a été étudiée - la contribution de la réduction de la neurotransmission sérotoninergique par rapport aux altérations observées dans les niveaux de BDNF n'a pas été étudiée</p>	2

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Wieczorek et al.</p> <p><i>Alcohol</i></p> <p>Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and behavioral dysfunction following early binge-like prenatal alcohol exposure in mice</p> <p>(57)</p>	2015	USA	examiner chez la souris adulte les changements fonctionnels de l'axe HHS et comportementaux de type anxieux et dépressifs suite à une EPA précoce	Étude originale, étude expérimentale	Modèle murin	<p>EPA précoce : pendant le septième jour de gestation (GD7) équivalent à la troisième semaine après fécondation chez les humains</p> <p>-l'activité de l'axe HHS a été mesurée après une exposition à des facteurs de stress aigu par une mesure des taux de cortisol et d'ACTH</p> <p>-évaluation de l'anxiété : test du labyrinthe sur-élevé et test lumière-obscurité</p> <p>-la dépression : test de nage forcée</p>	<p>Les résultats ont montré qu'une seule EPA de type binge drinking et précoce était suffisante pour entraîner des altérations à long terme du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sur le comportement des sujets</p> <p>Les mesures du comportement anxieux et dépressif révèlent une variation phénotypique neurocomportementale qualitativement différente entre les mâles et les femelles</p> <p>Un dimorphisme sexuel au niveau hormonal :</p> <p>-les mâles ont présenté une plus grande réponse CORT, tandis que les femelles ont présenté une réponse ACTH plus élevée</p> <p><u>Limites :</u></p> <p>-modèle animal</p> <p>-validité conceptuelle</p>	2
<p>Hellemans et al.</p> <p><i>Alcoholism, clinical and experimental research</i></p> <p>Prenatal alcohol exposure and chronic mild stress differentially alter depressive- and anxiety-like behaviors in male and female offspring.</p> <p>(90)</p>	2010	Canada	déterminer les effets de la combinaison d'une EPA et d'une exposition à un stress chronique modéré sur les comportements dépressifs et anxieux	étude expérimentale chez l'animal	rats adultes femelles et mâles	<p>Les animaux EPA à l'âge adulte ont été exposés à 10 jours consécutifs à un stress chronique modéré et évalués par une batterie de tests multidimensionnels du comportement dépressifs et / ou anxieux évaluant l'anhédonie, le comportement de désespoir, l'activité locomotrice et l'interaction sociale</p>	<p>La combinaison de l'EPA et stress chronique modéré a entraîné à l'âge adulte une augmentation des comportements dépressifs et anxieux avec un dimorphisme sexuel</p> <p>Possibilité que la programmation fœtale liée à l'EPA ait des effets à long terme sur la sensibilité aux stressseurs, entraînant une réponse comportementale et physiologique accrue aux facteurs de stress rencontrés plus tard au cours de la vie</p> <p>Les résultats suggèrent que l'EPA pourraient agir comme un facteur de risque accrue de troubles de l'humeur et anxieux dans le TSAF</p> <p><u>limites :</u></p> <p>-modèle animal</p> <p>-validité conceptuelle</p>	2
<p>Hellemans et al.</p> <p><i>Annals of the New York Academy of Sciences</i></p> <p>Prenatal alcohol exposure increases vulnerability to stress and anxiety-like disorders in adulthood.</p> <p>(56)</p>	2008	Canada	Déterminer si l'EPA peut entraîner une vulnérabilité accrue au stress et aux troubles anxieux à l'âge adulte	Original, étude expérimentale	rats adultes femelles et mâles	<p>-Exposition à 10 jours consécutifs à un stress chronique modéré</p> <p>-Dosage de la corticostérone, de la testostérone, de l'estradiol et de la progestérone</p>	<p>L'exposition à un stress chronique modéré révèle des altérations comportementales et endocriniennes sexuellement dimorphes chez les rats EPA</p> <p>La reprogrammation fœtale des systèmes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et gonadique induit par l'alcool pourrait sous-tendre la susceptibilité accrue de la progéniture EPA à la dépression ou à l'anxiété à l'âge adulte</p> <p><u>Limites :</u></p> <p>-modèle animal</p> <p>-validité conceptuelle</p>	2

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Hellemans et al.</p> <p><i>Neuroscience & Biobehavioral Reviews</i></p> <p>Prenatal alcohol exposure: fetal programming and later life vulnerability to stress, depression and anxiety disorders.</p> <p>(52)</p>	2010	Canada	décrire les dysfonctionnements neurobiologiques associés à la dépression et aux troubles anxieux en lien avec l'EAP	Revue de littérature narrative			<p>Cette revue rapporte que l'exposition prénatale à l'alcool peut être considérée comme une expérience précoce néfaste qui par des mécanismes neurobiologiques et neuroadaptatifs, augmenterait la vulnérabilité aux facteurs de stress et de ce fait aux troubles dépressifs et anxieux</p> <p>Des modifications centrales de la régulation de l'HHS sont rapportées dans les modèles animaliers du TSAF en conditions basales et de stress avec un certain parallélisme avec ceux observés chez les sujets déprimés</p> <p>L'exposition cumulative au stress au cours du temps pourrait jouer un rôle dans le déclenchement d'épisodes dépressifs chez les sujets présentant des altérations du système HHS</p> <p>Les altérations des interactions HHS-sérotonine pourraient jouer un rôle dans les dérèglements neuroendocriniens observés chez les sujets TSAF</p> <p>Les différences marquées entre les sexes concernant les effets de l'EAP sur les différents composants de l'axe HHS suggèrent un rôle des hormones gonadiques dans la médiation des effets de l'EPA sur l'activité HHS</p>	2
<p>O'Connor et al.</p> <p><i>Infant Mental Health Journal</i></p> <p>Prenatal alcohol exposure and infant negative affect as precursors of depressive features in children.</p> <p>(11)</p>	2001	USA	examiner l'association entre l'EPA et les symptômes dépressifs au cours de la petite enfance	étude observationnelle Cohorte prospective	41 enfants EPA de 6 ans issus d'une étude longitudinale depuis leur 1 an	Évaluation chez le nourrisson à 1 an et chez l'enfant à 6 ans en utilisant un questionnaire d'auto-évaluation	<p>Les enfants EPA pourraient être prédisposés à afficher des niveaux plus élevés d'émotivité négative dans l'enfance et être plus à risque de dépression par la suite :</p> <ul style="list-style-type: none"> -une irritabilité précoce chez les nourrissons les plus exposés à 1 an prédit des niveaux de dépression à 6 ans plus élevés -les résultats suggèrent une continuité de l'affect négatif et des symptômes dépressif : les filles ayant des niveaux EPA plus élevée ont montré des niveaux plus élevés d'affect négatif à 1 an et ont rapporté plus de symptômes dépressifs à 6 ans <p>Le fait que cet effet n'ait concerné que les filles et pas les garçons peut éventuellement s'expliquer par l'existence de voies différentes de développement de la dépression en fonction du genre</p> <p>Nécessité d'un prise en compte des différences dans les manifestations comportementales des troubles de l'humeur précoces selon le sexe</p> <p>Limites -petite taille de l'échantillon</p>	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>O'Connor et al.</p> <p><i>Alcoholism: Clinical and Experimental Research</i></p> <p>Prenatal alcohol exposure and depressive features in children.</p> <p>(60)</p>	2000	USA	Etude de l'association entre l'EPA et les symptômes dépressifs chez les enfants de 5-6 ans	Original, étude observationnelle cohorte prospective	41 dyades mère-enfant EPA	Dyades mère-enfant suivies longitudinalement depuis l'âge de 1 an ont rempli des questionnaires d'auto-évaluation pour la dépression maternelle et infantile à 5-6 ans	<p>L'exposition prénatale à l'alcool, la dépression maternelle et le sexe de l'enfant semble être fortement associés aux symptômes dépressifs de l'enfant</p> <p>Les filles qui ont été exposées à des niveaux élevés d'EPA et dont les mères ont rapporté des niveaux élevés de dépression ont présenté plus de symptômes dépressifs</p> <p>Il est suggéré que l'EPA peut avoir des effets négatifs dans les interactions mère-enfant et entraîné des niveaux plus élevés d'attachement insécurité et de dépression à 6 ans</p> <p>L'EPA et la dépression maternelle a un effet prédictif additif, contribuant indépendamment et de manière significative au risque de dépression dans l'enfance.</p> <p>Cette association était plus forte pour les filles que pour les garçons</p> <p>limites : -petite taille de l'échantillon limitant la généralisation</p>	1
<p>Baculis et al.</p> <p><i>Pharmacology Biochemistry and Behavior</i></p> <p>Third trimester-equivalent ethanol exposure increases anxiety-like behavior and glutamatergic transmission in the basolateral amygdala.</p> <p>(91)</p>	2015	USA	Etude de l'effet de l'exposition à l'éthanol pendant la période équivalente du troisième trimestre sur le comportement anxieux et la transmission glutamatergique au niveau de l'amygdale basolatérale	étude observationnelle cas-témoins	rats Sprague-Dawley	<p>Exposition à de fortes doses d'éthanol dans des chambres d'inhalation de vapeur pendant l'équivalent du 3^{ème} trimestre chez l'homme</p> <p>test labyrinthe surélevé pour évaluer le comportement anxieux à J39-42 (équivalent à l'adolescence chez l'homme)</p>	<p>Les résultats ont montré qu'une forte exposition à l'éthanol pendant l'équivalent du 3^{ème} trimestre pouvait induire une augmentation durable des comportements anxieux chez les rats adolescents exposés, associée au niveau cellulaire à une potentialisation de la transmission synaptique glutamatergique dans les neurones pyramidaux de l'amygdale basolatérale sans altération de la transmission GABAergique</p> <p>Limites : -modèle animal -validité conceptuelle</p>	2

Cognition, Adaptation, comportement

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Davies et al.</p> <p>African Journal of Psychiatry</p> <p>Developmental delay of infants and young children with and without fetal alcohol spectrum disorder in the Northern Cape Province, South Africa.</p> <p>(92)</p>	2011	Afrique du sud	Etude du retard de développement à 2 stades différents de l'enfance dans une communauté en Afrique du Sud, connue pour avoir une prévalence élevée de TSAF	Original, étude observationnelle cohorte prospective	<p>cohorte de nourrissons issus d'une communauté d'Afrique du Sud, avec un taux élevé de TSAF</p> <p>-examiner à deux périodes : de 7 à 12 mois (témoins n= 392, TSAF n=45) et de 17 à 21 mois (témoins n= 83 et TSAF n=35)</p>	<p>-La Griffiths Mental Developmental Scales (GMDS)</p> <p>-interviews maternelles pour mesurer les variables démographiques, socio-économiques et évaluer la consommation d'alcool</p>	<p>Le groupe TSAF a montré plus de signes de retard développemental sur toutes les sous-échelles du développement comparés aux témoins</p> <p>-Avec l'âge, le retard de développement et l'influence des facteurs socio-économiques s'est exprimé de manière encore plus marqué entre les groupes</p> <p>-Les données suggèrent que les facteurs démographiques et socio-économiques péjoratifs comme un faible niveau d'éducation maternelle, la dépression maternelle, une parité élevée et présence de décès dans la fratrie peuvent avoir un impact négatif dès la petite enfance</p> <p><u>Limites :</u></p> <p>-petit échantillon TSAF</p> <p>-sujets inclus issus d'une zone rurale défavorisée limitant la généralisation des résultats</p> <p>-l'outil GMDS, qui tend à mesurer la capacité générale à accomplir une tâche donnée, peut avoir manqué de sensibilité pour détecter des retards de développement plus mineurs, surtout pendant la petite enfance</p>	1
<p>Louth et al.</p> <p>eNeuro</p> <p>Ethanol Exposure Leads to Long-Term Deficits in Attention and Its Underlying Prefrontal Circuitry</p> <p>(93)</p>	2016	canada	déterminer les effets à long terme d'une EPA de type massive sur l'attention et les circuits préfrontaux sous-jacents	Expérimentale sur l'animal	<p>32 souris mâles : 16 exposés , 16 contrôles</p>	<p>-paradigme EAP : doses quotidiennes d'éthanol oral ayant atteint des valeurs élevées</p> <p>-the five-choice serial reaction time test (5-CSRTT) pour l'attention visuelle</p> <p>-mesure électrophysiologique de la fonction des neurones pyramidaux situés à l'intérieur de la couche VI</p>	<p>Le groupe souris adultes exposés EPA ont montré des performances diminuées en terme d'attention visuelle</p> <p>L'étude électrophysiologique a montré des altérations persistantes de la fonction des neurones pyramidaux de la couche VI du cortex préfrontal pouvant jouer un rôle important dans les déficits d'attention associés au TSAF :</p> <p>-diminution de l'excitabilité intrinsèque</p> <p>-réponse accrue à la stimulation des récepteurs AMPA</p> <p><u>Limites :</u></p> <p>-modèle animal, validité conceptuelle</p> <p>- nécessité de comparer les données avec un autre profil d'EPA</p> <p>-confusion possible avec des capacités d'apprentissage altéré et une altération de l'acuité visuelle</p> <p>-mesures électrophysiologiques non in vivo</p>	1
<p>Gerhold et al.</p> <p>Alcoholism, Clinical and Experimental Research</p> <p>An ERP Study of Response Inhibition in the Auditory Domain in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders.</p> <p>(94)</p>	2017	Afrique du sud	Étude de la réponse inhibitrice dans le domaine auditif chez les enfants TSAF	étude observationnelle cas-témoins	<p>35 enfants d'âge scolaire : 18 avec TSAF et 17 contrôles</p>	<p>Tâche auditive Go / NoGo (tâche d'inhibition de la réponse)</p>	<p>Aucune différence en termes d'exactitude mais temps de réaction significativement plus allongé pour le groupe TSAF</p> <p>-Il est suggéré que dans le domaine auditif qu'il existe un déficit dans le traitement perceptuel et attentionnel susceptibles d'être impliqués dans les déficits de performance retrouvés chez les sujets TSAF</p> <p><u>Limites :</u></p> <p>-petit échantillon de sujets TSAF limitant la généralisation des résultats</p>	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Marquardt et al.</p> <p><i>Alcohol</i></p> <p>The impact of prenatal alcohol exposure on social, cognitive and affective behavioral domains: Insights from rodent models.</p> <p>(45)</p>	2016	USA	fournir un phénotype complet couvrant le domaines social, affectif et cognitif du comportement chez les rongeurs exposés à une EPA	Revue de littérature narrative	rongeurs		<p>Comportement social :</p> <ul style="list-style-type: none"> -il est rapporté que l'EPA agit différemment sur les régions du cerveau en fonction du sexe : le cortex somatosensoriel chez la femelle et l'hippocampe chez le mâle -Les mâles semblent présenter une déficience sur la mémoire à long terme tandis que les femelles des déficits d'encodage sensoriel -Pour les femelles, un changement dans l'encodage sensoriel peut signifier que les femmes interprètent mal ou sont hypersensibles aux indices sociaux, ce qui pourrait entraîner des difficultés dans l'apprentissage, la communication et aussi expliquer les altérations du comportements sexuels -Les expositions aiguës et massive à l'alcool semblent accentuer davantage les différences entre les sexes concernant les effets du moment de l'EPA sur les capacités d'interaction sociale -La poursuite de la consommation alcoolique chez mère semble être la variable la plus influente sur l'interaction mère-progéniture et non le comportement modifié de la progéniture EPA -Des changements dans les comportements de type agressifs chez les mâles peuvent être expliqué par les effets combinés de l'EPA et des sevrages répétés -Dans certaines situation le stress pourrait jouer le rôle de facteur déclencheur exacerbant et révélant les déficits d'interaction sociale chez les sujets TSAF <p><u>Apprentissage, mémoire et contrôle exécutif :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -l'EPA même à des niveaux modérés peut altérer la structure de l'hippocampe (gyrus denté) et la plasticité synaptique (rôle essentiel das l'apprentissage et la mémoire) <p><u>Comportements affectifs :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -les résultats comportementaux sociaux et affectifs semblent fortement influencés par la dose, le moment de l'EA et le sexe -les individus anxieux montrent une activation insulaire accrue au cours du traitement des émotions et des stimuli désagréables -le stress lorsqu'il atteint un certain seuil exacerbe les comportements anxieux chez les souris -des changements dans les comportements de type dépressifs ont été constatés même à des niveaux d'exposition faible -dimorphisme sexuel : chez les rats et les souris, les femelles présentaient des niveaux plus élevés de comportements dépressifs -Au niveau du comportement locomoteur : il semble très sensible au timing et être altéré seulement après une EPA élevée lorsqu'il n'est pas administré pendant la fenêtre de vulnérabilité maximale de l'hippocampe (développement tardif) <p><u>Limites :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -validé conceptuelle -la plupart des études se concentrent sur les mâles 	2

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Chokroborty-Hoque</p> <p><i>Frontiers in Pediatrics</i></p> <p>Exploring the complexity of intellectual disability in fetal alcohol spectrum disorders.</p> <p>(39)</p>	2014	canada	Étude des mécanismes impliqués dans la déficience intellectuelle dans le TSAF	étude expérimentale sur l'animal	Modèle murin	<p>deux méthodes correspondent aux deux profils d'EPA chez l'homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le binge drinking modélisé par des injections d'éthanol à n'importe quel moment au cours du développement neurologique - la consommation maternelle continue : consommation libre volontaire 	<p>Les résultats suggèrent que l'EPA peut entraîner des changements dans les marques épigénétiques neurales, l'expression des gènes et une variété d'altérations dans le développement neurologique et le fonctionnement du système nerveux central</p> <p>Cette cascade d'effets pourrait être inversée après la naissance, offrant la perspective d'une thérapie épigénétique dans les déficiences intellectuelles par l'intermédiaire par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> -des antipsychotiques qui fonctionnent par le biais de modifications de la méthylation de l'ADN -un enrichissement environnemental post-natal précoce (ex : la thérapie cognitive et la scolarisation interactive) <p><u>Limites et études futures à mener :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -modèle animal -étude future à mener pour préciser les interactions entre épigénétique/structure/fonctionnement cérébral /capacité intellectuelle dans le TSAF -étude sur les voies et les mécanismes génétiques qui pourraient être ciblés dans le TSAF 	1
<p>Karacay et al.</p> <p><i>Alcoholism, Clinical and Experimental Research</i></p> <p>Genetic absence of nNOS worsens fetal alcohol effects in mice. I: behavioral deficits</p> <p>(40)</p>	2015	USA	Examiner l'impact dans un modèle murin du TSAF d'une mutation homozygote du gène de l'oxyde nitrique synthase neuronale (nNOS -/-) en terme de troubles comportementaux, d'apprentissage et d'attention	Original, étude expérimentale	Modèle murin	<p>-Exposition post natale à l'alcool 0,0 (contrôle), 2,2 ou 4,4 mg / g) de J4 à J9</p> <p>série de tests :</p> <ul style="list-style-type: none"> -activité en champ libre pour le comportement locomoteur -le labyrinthe aquatique de Morris pour l'apprentissage et la mémoire -test de l'inhibition pré-impulsionnelle pour identifier les dysfonctionnement sensorimoteur 	<p>Un génotype spécifique peut jouer un rôle important dans la vulnérabilité à la tératogénèse de l'alcool : l'absence d'un gène nNOS compétent aggrave la microencéphalie et les pertes neuronales, augmente l'impact comportemental de l'exposition alcoolique même à faible dose et entraîne des troubles de l'apprentissage et de la mémoire</p> <p>limites :</p> <ul style="list-style-type: none"> -modèle animal -validité conceptuelle 	2
<p>Vaurio et al.</p> <p><i>the journal of the International Neuropsychological Society</i></p> <p>Neuropsychological comparison of children with heavy prenatal alcohol exposure and an IQ-matched comparison group.</p> <p>(42)</p>	2011	USA	Comparaison neuropsychologique entre les enfants avec un ATCD d'EPA et un groupe témoin apparié en fonction du QI	Original, étude observationnelle cas-témoins	Cent dix enfants (âgés de 6 à 16 ans)	<p>EAP : au moins 4 verres par occasion au moins une fois par semaine ou 14 verres par semaine pendant la grossesse</p> <p>-QI : échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants-III</p> <p>-les deux groupes ont été comparés à travers une batterie de tests neuropsychologiques et le rapport des aidants pour le comportement</p>	<p>Certains déficits semblent être secondaires à un QI abaissé (langage, fonction exécutive, motricité fine, attention visuelle) alors que d'autres semblent plus spécifiquement liés à l'EAP (cibles potentielles pour l'identification/interventions dans le TSAF) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fluidité verbale -Arithmétique -apprentissage verbal surtout encodage car rétention verbale épargnée -trouble du comportement d'externalisation et trouble d'internalisation <p><u>limites :</u></p> <p>évaluation non exhaustive du domaine cognitif (données manquantes concernant l'apprentissage non verbal, l'attention auditive, certains autres aspects de l'attention visuelle ou du comportement)</p>	2

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
Woods et al. <i>NeuroImage: Clinical</i> Parietal dysfunction during number processing in children with fetal alcohol spectrum disorders. (48)	2015	Afrique du sud	Étudier chez les enfants TSAF les différences d'activation dans cinq régions pariétales clés impliquées dans le traitement numérique	Original, étude observationnelle cas-témoins	IRMf de 49 enfants TSAF de 7,9 à 13,4 ans	IRMf : étude des différences d'activation dans cinq régions pariétales clés impliquées dans le traitement numérique sur une tâche simple d'addition	Existence d'un déficit d'activation objectivé à l'IRMf au niveau des régions impliquées dans la représentation mentale et la manipulation des quantités L'IRMf a montré une activation accrue du gyrus angulaire dans le groupe SAF/ SAFP suggérant l'intérêt d'une remédiation verbale comme stratégie compensatoire Une remédiation axée sur les concepts de base de quantité pourrait être particulièrement efficace chez les sujets TSAF présentant des difficultés avec le traitement mathématique <u>Limites :</u> -rapport maternel de consommation d'alcool pendant la grossesse a été obtenu rétrospectivement plusieurs années après -petit échantillon -sujets issus d'un milieu socioéconomique et éducatif défavorisé - grande fourchette d'âge	2
Hosenbocus et al. <i>Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> A review of executive function deficits and pharmacological management in children and adolescents. (47)	2012	Canada	Étudier les déficits de la fonction exécutive (FE) et la prise en charge pharmacologique dans la plupart des troubles psychiatriques chez les enfants et les adolescents TSAF	Revue de littérature narrative	Enfants et adolescents TSAF	Base de données : MEDLINE, PsychInfo, CINAHL, PsychArticles et PubMed	Il est rapporté des perturbations impliquant principalement le neurotransmetteur dopaminergique au niveau fronto-sous-cortical pouvant être à l'origine des difficultés rapportées dans le domaine de la FE Les déficits de la FE rapportés chez les sujets TSAF : planification, inhibition sélective, raisonnement, conceptualisation, adaptation en situation complexe impliquant l'intégration de plusieurs domaines: flexibilité, planification, utilisation de stratégie, attention, mémoire de travail, réactivité et prise de décision Aucun médicament psychotrope n'est spécifique du TSAF mais étant donné les altérations constatées de la neurotransmission dopaminergique et noradrénergique au niveau des lobes frontaux : utilisation courante souvent combinée chez les enfants et les adolescents d'agonistes dopaminergiques comme les psychostimulants et d'antagonistes tels que les antipsychotiques atypiques Il est suggéré que la plupart des troubles psychiatriques chez les enfants et les adolescents sont dus par des déficits de la FE comme le TDAH, le TSA et le TSAF pourrait être envisagés comme des «troubles de la fonction exécutive»	2

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Quattlebaum et al.</p> <p><i>Child Neuropsychology</i></p> <p>Higher functioning children with prenatal alcohol exposure: is there a specific neurocognitive profile?</p> <p>(43)</p>	2013	USA	Déterminer si le concept émergent du «déficit généralisé» par opposition à un profil spécifique peut être étendu aux enfants TSAF sans déficience intellectuelle (score de QI supérieur ou égal à 70)	Original, étude observationnelle cas-témoins	180 enfants âgés de 6 à 12 ans ayant des déficits d'aptitudes sociales, dont 97 sujets TSAF	<p>déficit généralisé : par opposition à un profil spécifique des difficultés diffuses du traitement de l'information et d'intégration</p> <p>-batterie de test : évaluation neurocognitive, émotionnelle, sociale, comportementale et du fonctionnement adaptatif</p> <p>-analyses de variance multivariées avec et sans contrôle du QI</p>	<p>Il est suggéré que le concept émergent du déficit généralisé peut être étendu aux enfants TSAF sans déficience intellectuelle :</p> <p>-les résultats ont montré que même les enfants les plus performants en terme de score de QI du TSAF ont un fonctionnement significativement plus médiocre que les témoins dans de nombreux domaines : fonctionnement exécutif, attention, mémoire de travail / visuo-spatiale, abstraction verbale, comportement adaptatif, contrôle émotionnel / comportemental et cognition sociale</p> <p>-aucune différence n'a été observée entre les différents sous-types du groupe TSAF</p> <p>Limites :</p> <p>-restreindre l'échantillon aux enfants ayant un QI de 70 ou plus, limite la généralisation des résultats (plage de la déficience)</p> <p>-batterie de tests non exhaustive (mémoire épisodique, arithmétique)</p>	1
<p>Kodituwaku et al.</p> <p><i>Alcoholism: Clinical and Experimental Research</i></p> <p>Neurobehavioral characteristics of children with fetal alcohol spectrum disorders in communities from Italy; Preliminary results.</p> <p>(95)</p>	2006	USA	Comparer les caractéristiques neurocomportementales entre les enfants TSAF et des enfants non TSAF dans une population d'Europe occidentale (Italie)	Original, étude observationnelle cas-témoins	82 enfants issus d'une étude sur la prévalence et les caractéristiques du TSAF dans le district scolaire de la région du Latium en Italie centrale : 22 atteints TSAF et 60 enfants témoins -le groupe TSAF : 11 garçons et de 11 filles d'âge moyen 6,8 ans ayant reçu un diagnostic de SAF (n = 4, 18%), de SAF partiel (n = 5 17, 77%) et de TNDLA (n = 5 1, 5%) -le groupe de contrôle était composé de 31 filles et 29 garçons âge moyen de 6,7 ans	<p>Tests évaluant le raisonnement non verbal, la compréhension du langage, la réussite scolaire et le comportement</p> <p>-appariement sur l'âge</p>	<p>En comparant ces 2 groupes : le groupe TSAF a présenté plus de problèmes de comportement en général, en raisonnement non verbal et en compréhension du langage</p> <p>-Les enseignants ont rapporté que les enfants TSAF avaient plus de comportements inattentifs et moins performants en terme de réussite scolaire que les contrôles.</p> <p>-Les résultats de cette étude suggèrent que l'inattention pourrait en être la cause principale et non l'hyperactivité</p> <p>-Un modèle de régression logistique combinant l'inattention et les scores d'erreur sur une tâche de compréhension verbale a classé correctement 85% des sujets</p> <p>Limites :</p> <p>-petit échantillon</p> <p>-manque de sensibilité pour certains des tests pour trouver une différence du fait du large éventail de déficit dans le TSAF</p> <p>-limite du test PBCL-36 en terme d'adaptation à la culture italienne</p>	1
<p>Rasmussen et al.</p> <p><i>Child Neuropsychology</i></p> <p>Neuropsychological impairments on the NEPSY-II among children with FASD</p> <p>(96)</p>	2013	Canada	Évaluation des difficultés neuropsychologiques des enfants TSAF	Original, étude observationnelle cas-témoins	-32 enfants atteints du TSAF -30 enfants témoins âgés de 6 à 16 ans	<p>- 8 Subtests NEPSY-II : 6 domaines mesurées (attention, fonction exécutive, langage, mémoire, fonctions visuo-spatiales, fonctions sensori-motrices et perception sociale</p>	<p>Les résultats ont montré un profil de déficits sur les mesures du fonctionnement exécutif en terme de flexibilité mentale, conceptualisation et inhibition mais également dans les domaines du langage, de la mémoire, de l'attention, du traitement visuospatial et de la perception sociale</p> <p>-Tableau de déficit non influencé par l'existence d'un TDAH comorbide.</p> <p>-Les subtests du NEPSY-II utilisés dans cette étude s'est révélé être un outil efficace pour mesurer les déficits neuropsychologiques chez les enfants TSAF et les distinguer des contrôles</p> <p>limites :</p> <p>-taille de l'échantillon</p> <p>-enfants référés en clinique spécialisée et donc difficilement généralisable à la population</p> <p>-non utilisation du NEPSY-II dans son intégralité</p> <p>-facteurs environnementaux non évalués (placement, adoption)</p>	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
Schambra et al. <i>Neurotoxicology and Teratology</i> Deficits in spatial learning and memory in adult mice following acute, low or moderate levels of prenatal ethanol exposure during gastrulation or neurulation (44)	2017	USA	Étude des déficits dans l'apprentissage spatial et la mémoire dans un modèle de souris adulte TSAF	Original, étude expérimentale	souris adultes des 2 sexes (1 groupe exposé et 1 groupe contrôle)	Les souris ont été exposées pendant la gastrulation ou la neurulation à des niveaux d'éthanol équivalents à 1 ou 2 boissons alcoolisées Test labyrinthe à bras radial pour évaluer l'apprentissage spatial, la mémoire de travail et de référence, et les latences de réponse	L'ingestion d'alcool chez les souris au début de la grossesse, à un niveau équivalent de un ou deux verres d'alcool en une seule occasion par une femme enceinte, peut entraîner des difficultés dans l'apprentissage spatial, des déficits de la mémoire à court terme, de la mémoire de référence à long terme et une altération du contrôle de l'impulsivité ou de l'inhibition de la réponse -Cette étude met en évidence la possibilité d'un risque de trouble de l'apprentissage et de la mémoire pour consommation d'alcool sporadique même à dose faible à modérée au cours du premier mois de la grossesse <u>Limites :</u> -modèle animal -validité conceptuelle	1
Fagerlund et al. <i>European child & adolescent psychiatry</i> Adaptive behaviour in children and adolescents with foetal alcohol spectrum disorders: a comparison with specific learning disability and typical development. (49)	2012	Finlande	Comparaison entre du comportement adaptatif chez les enfants et adolescents TSAF et ceux ayant un trouble d'apprentissage spécifique (TAS) et les sujets contrôles avec un développement typique(CON)	Original, étude observationnelle cas-témoins	143 enfants/adolescents 44 filles et 29 garçons âgés en moyenne âgés de 13 ans groupe TSAF et TAS : sujets recrutés dans les trois mêmes hôpitaux de la région d'Helsinki groupe CON : recruté par échantillonnage aléatoire dans le registre national de la population finlandaise	Tests utilisés : -Vineland Adaptive -Behaviour Scales (VABS) - le Wechsler Intelligence Scale for Children-III (WISC-III) ou le Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III)	sujets TSAF et les TAS : profil de comportement adaptatif différent des autres groupes quel que soit le niveau de QI -groupe TSAF a obtenu des résultats inférieurs dans tous les domaines du comportement adaptatif (communication, habiletés dans la vie quotidienne et socialisation) et la plupart des sous-domaines du VABS -Les compétences sociales semblent être particulièrement touchées dans le TSAF et non liées au QI - sociabilisation : groupe TAS semblent s'améliorer avec l'âge contrairement au groupe TSAF avec des sujets de 13 à 20 ans moins performants que les sujets plus jeunes de 8 à 12 ans <u>Limites :</u> -petite taille des échantillons -sujets référés en clinique	1
Sanchez Vega et al. <i>Behavioural Brain Research</i> Early gestational exposure to moderate concentrations of ethanol alters adult behaviour in C57BL/6J mice. (22)	2013	Australie	Étudier les effets d'une EPA précoce et modérée sur le phénotype comportemental	Original, étude expérimentale	Souris	EPA précoce : J0-J8 in utéro -Batterie de tests comportementaux à l'âge adulte : le test saccharose pour évaluer l'anhédonie, l'exploration et la motivation -test en champ ouvert pour la mesure de l'activité locomotrice -test de la plaque chaude pour la nociception -Les comportements liés à l'anxiété ont été évalués par : -le test du labyrinthe surélevé - le test de transition lumière / obscurité - le test d'évitement actif -le test de nage forcée -L'apprentissage et la mémoire spatiale : test du labyrinthe aquatique de Morris	dans des modèles d'exposition à fortes doses, une faible exposition à l'éthanol au début de la grossesse peut être suffisante pour induire des altérations du phénotype comportemental persistantes à l'âge adulte -Dans cette étude l'EAP a entraîné une hyperactivité locomotrice, des niveaux d'exploration et de motivation accrus -Dans cette étude l'anxiété, la dépression, l'évitement actif, la nociception et l'inhibition pré-impulsionnelle n'ont pas été affectés par l'EPA -Paradoxalement, les souris exposées à l'éthanol ont montré des performances améliorées dans une tâche de mémoire spatiale et apprentissage (aspects dépendant de l'hippocampe) <u>Limites :</u> -modèle animal -validité conceptuelle - résultats en contradiction avec ceux d'autres études concernant certains aspects du comportement comme l'anxiété, la dépression, l'hyperactivité, la mémoire, l'apprentissage	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
Rasmussen et al. <i>Child Neuropsychology</i> Neurobehavioral functioning in children with fetal alcohol spectrum disorder. (46)	2006	canada	Étude du profil de déficit dans le fonctionnement neurocomportemental chez les enfants TSAF	Original, étude observationnelle	50 enfants canadiens TSAF (20 garçons et 30 filles, âge moyen 9,5 ans)	tests utilisés pour l'évaluation de l'intelligence globale, de la mémoire, du fonctionnement exécutif et de l'attention : -WISC-III -WPPSI-R) -CMS -BRIEF -CRS-R Facteurs démographiques pris en compte : âge, sexe, ethnie et nature des aidants	Les enfants TSAF ont montré des difficultés : mémoire, fonctionnement exécutif et attention Des effets culturels spécifiques ont également émergé : -sur le test de la mémoire, pour les enfants autochtones, la mémoire visuelle était plus performante que la mémoire verbale (qui était inférieure à la moyenne) alors que pour les enfants caucasiens la mémoire verbale était plus performante que la mémoire visuelle (qui était inférieure à la moyenne) <u>Limites :</u> -petit échantillon de TSAF -absence de groupe contrôle	1
O'Connor <i>Alcoholism Clinical and Experimental Research</i> Prenatal alcohol exposure and attachment behavior in children. (59)	2002	USA	Examiner chez les enfants de 4 et 5 ans l'influence de l'EPA et du comportements materno-infantiles sur le comportement d'attachement	Original, étude observationnelle	42 dyades mère-enfant : -mères de 21 à 44 ans avec une consommation d'alcool pendant la grossesse en quantités variables pour refléter l'ensemble du spectre -enfants de 4 à 5 ans	test : Family Interaction Puzzle Task (ordre donné aux mères de «laissez votre enfant travailler seul et ensuite donner lui toute l'aide que vous pensez qu'il ou elle a besoin.») La tâche de puzzle a été filmée pour être notée plus tard par des codeurs qui ignoraient l'histoire de consommation de la mère et le comportement d'attachement de l'enfant	L'EPA semble être fortement associé à un comportement d'attachement insécure Les résultats ont montré que 82% enfants exposés étaient en situation d'attachement insécure (36% chez enfants non exposés à une EPA) L'EPA a également prédit des niveaux plus faibles de soutien émotionnel maternel Les résultats ont également montré que lorsque les mères fournissaient un niveau élevé de soutien, les enfants montraient de meilleures aptitudes d'adaptation et des relations d'attachement plus sécurisées : ces résultats suggèrent que le soutien peut être un médiateur de l'association entre l'exposition prénatale à l'alcool et le niveau de sécurité de l'attachement de l'enfant <u>Limites :</u> -taille de l'échantillon -rapports rétrospectifs sur les niveaux de consommation -sujets dont la majorité des mères était issue d'un milieu défavorisé, 83% étaient afro-américaines et monoparentale (échantillon de mères à haut risque)	1
Larsen et al. <i>Alcoholism: Clinical and Experimental Research</i> Effects of ethanol on cellular composition and network excitability of human pluripotent stem cell-derived neurons (41)	2016	USA	Étude des conséquences de l'éthanol sur la composition cellulaire et l'excitabilité du réseau neuronal à partir de cellules souches pluripotentes humaines	Original, étude expérimentale	modèle cellulaire humain de TSAF	Modélisation d'une exposition chronique au premier trimestre : 50 mM d'éthanol par jour pendant 50 jours -analyse quantitative par PCR, immunocytochimique et électrophysiologique pour examiner les effets de l'éthanol sur la différenciation des cellules souches pluripotentes humaines et la balance excitation-inhibition(E/I)	Les résultats ont corroboré ceux d'études antérieures indiquant une différenciation neuronale aberrante comme un mécanisme sous-jacent de la déficience intellectuelle dans le TSAF L'exposition à l'éthanol a significativement et spécifiquement modifié l'expression des gènes impliqués dans la différenciation de l'interneurone mais n'a pas provoqué une production aberrante de neurones glutamatergiques et GABAergiques : contrairement aux résultats antérieurs sur le rongeur : ce qui suggère sur modèle d'exposition chronique des mécanismes compensatoires possibles qui peuvent causer des altérations plus subtiles qu'un simple déséquilibre E / I <u>Limites :</u> -stade expérimental -un seul profil d'exposition alcoolique étudié	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Mattson et al.</p> <p>Alcoholism: Clinical and Experimental Research</p> <p>A review of the neurobehavioral deficits in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol.</p> <p>(38)</p>	1998	USA	Résumé des connaissances sur les effets comportementaux et cognitifs d'une exposition prénatale à l'alcool	Revue de la littérature narrative	Études humaines principalement et animales	Plus de 20 années de recherche sont discutées, mettant l'accent sur le QI, l'activité, l'attention, l'apprentissage, la mémoire, le langage, le moteur et les capacités visuo-spatiales des enfants exposés à différentes quantités d'alcool, y compris ceux atteints du SAF.	Il est rapporté que : - le SAF est associé à une diminution de la fonction cognitive globale avec un QI moyen entre 65 et 75, bien que la fourchette soit assez grande allant de 20 à 100 ce niveau de performance est stable dans le temps. De plus, cette baisse de performance est également observée chez les enfants exposés sans traits physiques caractéristiques du SAF -la mémoire est également affectée mais de manière partielle avec dans le domaine verbal des capacités de rétention préservées -la plupart des études rapportent des déficits de l'attention, des déficits constants dans les domaines du langage, des habilités motrices, des apprentissages, du fonctionnement visuo-spatial et de la résolution de problèmes et de la flexibilité mentale.	2

TSA

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Stevens et al.</p> <p><i>Child Neuropsychology</i></p> <p>Autism characteristics in children with fetal alcohol spectrum disorders</p> <p>(62)</p>	2013	Canada	Étude des caractéristiques de l'autisme chez les enfants TSAF	Original, étude observationnelle cas-témoins	25 enfants TSAF (âge moyen = 10,3 ans) et 17 sujets contrôles non TSAF (âge moyen = 10,2 ans)	Les aidants ont complété le SSIS qui évalue les compétences sociales, les problèmes de comportement et comprend une sous-échelle de l'autisme	Le TSAF et l'autisme semblent partager des similitudes en ce qui concerne les difficultés dans le fonctionnement social et la communication mais divergent en ce qui concerne les comportements stéréotypés ou répétitifs qui sont moins fréquents chez les sujets TSAF Limites : -petit échantillon -SSIS n'est pas un outil de diagnostic validé pour l'autisme -absence de groupe TSA pour une comparaison directe	1

Interventions

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Nunes et al.</p> <p><i>Drug and Alcohol Dependence</i></p> <p>Acute administration of vinpocetine, a phosphodiesterase type 1 inhibitor, ameliorates hyperactivity in a mice model of fetal alcohol spectrum disorder</p> <p>(70)</p>	2011	Brésil	Étude de l'effet de l'administration de vinpocétine (l'inhibiteur de la phosphodiesterase type 1) sur l'hyperactivité comorbide au TSAF	Original, étude expérimentale	Modèle murin : 149 souris	Modélisation de l'EPA : exposition à l'éthanol de J2 à J8 postnataux (équivalent du troisième semestre humain) - administration de vinpocétine 4H avant le test à J30 puis évaluation du taux d'AMPc au niveau du cortex frontal et de l'hippocampe	Les résultats ont montré que l'exposition à l'éthanol durant l'équivalent du troisième semestre humain avait significativement augmenté l'activité locomotrice et réduit les niveaux d'AMPc au niveau de l'hippocampe L'administration de vinpocétine à 20mg/kg a restauré les niveaux d'AMPc et amélioré les symptômes d'hyperactivité induite par l'éthanol <u>Limites et perspectives futures :</u> -absence d'évaluation du suivi : il reste à déterminer si l'amélioration est persistante et vérifier si la vinpocétine peut avoir des effets bénéfiques également sur l'inattention et l'impulsivité -validité conceptuelle	3

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
Vaglenova et al. <i>Neuropsychopharmacology</i> Aniracetam Reversed Learning and Memory Deficits Following Prenatal Ethanol Exposure by Modulating Functions of Synaptic AMPA Receptors (72)	2008	USA	évaluer les effets de l'aniracétam (modulateur allostérique des récepteurs glutamatergiques de type AMPA) sur les déficits cognitifs induits par l'EPA	Original, étude expérimentale	240 rats divisés en quatre groupes d'exposition : -éthanol, -saccharose, -éthanol-aniracétam -saccharose-aniracétam	L'aniracétam (50 mg / kg) a été administré pendant 10 jours au cours de la période préadolescente (J18-27) après une exposition modérée à l'éthanol pendant la période équivalente au premier et deuxième trimestre chez l'homme -J40 test labyrinthe surélevé pour le comportement anxieux -J60 test d'évitement actif pour l'apprentissage et la mémoire -étude électrophysiologique du courants postsynaptiques excitateurs médiés par les récepteurs AMPA sur des tranches hippocampiques	Les résultats ont montré l'existence d'un potentiel thérapeutique de l'aniracétam sur les comportements anxieux, les troubles de l'apprentissage et de la mémoire via un rétablissement de la neurotransmission glutamatergique hippocampique médiée par le récepteur AMPA <u>Limites et perspectives futures :</u> -modèle animal -absence d'évaluation du suivi -des études sur les mécanismes sous jacents sont nécessaires	3
Brocardo et al. <i>Neuropharmacology</i> Anxiety- and depression-like behaviors are accompanied by an increase in oxidative stress in a rat model of fetal alcohol spectrum disorders: Protective effects of voluntary physical exercise. (97)	2012	Canada	étude dans un modèle murin du TSAF des effets comportementaux des altérations du système redox intracellulaires au niveau cérébral liées à l'EPA et du potentiel thérapeutique de l'exercice physique	Original, étude expérimentale	240 rats EPA (120 femelles et 120 mâles)	EPA pendant l'équivalent du troisième trimestre -protocole d'exercice volontaire : une roue libre pendant 12 jours -tests d'évaluation des comportements anxieux et dépressifs à J60 : champ libre, labyrinthe surélevé, test de nage forcée -analyse du stress oxydatif dans des coupes de l'hippocampe et du cervelet	Les résultats ont montré que l'exercice physique volontaire pouvait réduire le stress oxydatif induit par l'EPA en augmentant les niveaux de glutathion chez les mâles et les femelles exposés L'EPA a entraîné chez les rats des comportements anxieux et dépressifs : l'exercice inverse les comportements de type dépressif seulement chez les rats mâles adultes exposés Potentiel thérapeutique dans le TSAF de cette stratégie non invasive pour atténuer certains des déficits biochimiques et comportementaux observés <u>Limites :</u> -modèle animal, validité conceptuelle -absence d'évaluation de suivi des effets	1
Basavarajappa <i>Brain Sciences</i> Fetal Alcohol Spectrum Disorder: Potential Role of Endocannabinoids Signaling. (73)	2015	USA	Résumer les connaissances sur potentiel thérapeutique dans le TSAF de la voie de signalisation endocannabinoïde	Revue de littérature narrative	Études animales utilisant un modèle murin du TSAF		Il est rapporté que l'exposition aux cannabinoïdes pendant les périodes critiques du développement cérébral prénatal et postnatal peuvent provoquer des effets neurocomportementaux via l'activation des récepteur cannabinoïdes de type 1 (RCB1) Des résultats suggèrent des effets protecteurs du blocage pharmacologique ou par délétion génétique des RCB1 sur la plasticité synaptique, les capacités d'apprentissage et de mémorisation chez les souris EPA <u>Limites et perspectives futures :</u> -modèle animal -des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les événements moléculaires précis mis en jeu	2

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
Petrenko et al. <i>Alcoholism, Clinical and Experimental Research</i> Findings from the Families on Track Intervention Pilot Trial for Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders and Their Families (78)	2017	USA	Évaluation d'une intervention multimodale conçue pour prévenir les handicaps secondaires chez les enfants TSAF et améliorer le soutien aux aidants	Original, étude pilote essai clinique randomisé et contrôlé	30 enfants atteints de TSAF (âgés de 4 à 8 ans) et leurs aidants : -15 participants au programme -12 n'ayant pas participé au programme	-randomisation stratifiée selon le sexe et l'âge de l'enfant (4-5 ans, 6-8 ans) -batterie de tests neuropsychologiques : résultats ont été mesurés au départ et après le suivi : -le fonctionnement de l'enfant par le Berkeley Puppet Interview -le comportement perturbateur par le Eyberg Child Behaviour Inventory - le contrôle des émotions et du comportement par le Emotion Regulation Checklist -les déficiences par le Impairment Rating Scale -la connaissances des aidants par le Knowledge and Advocacy Scale -les pratiques parentales par le Parenting Practices Interview -les besoins des aidants par le Family Needs Met -le sens des compétences parentales par le Parenting Sense of Competence -le stress perçu par les aidants par le Parenting Stress Index, Fourth Edition, Short Form -le soutien perçu par le Perceived Social Support Scale-Self-care -les informations démographiques par le Baseline Caregiver Interview -la satisfaction perçue de l'intervention par le Client Satisfaction Questionnaire -auto-évaluation des progrès par le Parent Evaluation Inventory-FOT <u>Intervention de 30 semaines</u> <u>comprenant :</u> -des consultations bi-mensuelles validées -des consultations (autour du comportement) à domicile avec les aidants -consultations ciblées avec les enseignants et les fournisseurs de soins -groupes hebdomadaires autour des compétences des enfants	Cette étude pilote a donné des résultats prometteurs de l'intervention préventive du programme Families on Track avec une satisfaction élevée de la part des familles /aidants. Par rapport aux résultats du groupe témoin, l'intervention était associée à des effets de moyenne à grande amplitude sur la régulation des émotions chez l'enfant, l'estime de soi et l'anxiété. Des améliorations moyennes du comportement perturbateur ont été observées pour les deux groupes. Des effets moyens à importants ont été observés chez les aidants sur les connaissances du TSAF et les attributions données au comportement, le recours à des stratégies axées sur les antécédents, l'efficacité parentale perçue, la satisfaction des besoins, le soutien social et le fait de prendre soin d'eux. Les résultats de cette étude suggèrent que les interventions existantes (FMF et le PATHS) peuvent être également efficaces dans le TSAF. <u>Limites et perspectives futures :</u> -petite échantillon, prochaine étape prévue avec un échantillon plus grand -absence d'évaluation du suivi -dans cette forme, programme actuellement peu applicable à grande échelle (temps, coût)	

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Mead et al.</p> <p><i>Frontiers in Genetics</i></p> <p>Fetal alcohol spectrum disorders and their transmission through genetic and epigenetic mechanisms.</p> <p>(75)</p>	2014	USA	Résumé des connaissances sur le TSAF et les mécanismes de transmissions génétiques et épigénétiques	revue de littérature narrative	Études humaines et animales		<p>Il est rapporté que l'EPA peut provoquer des changements épigénétiques pendant la production des gamètes et au cours du développement embryonnaire pouvant être impliqués dans de nombreux symptômes du TSAF</p> <p>Des modifications épigénétiques transgénérationnelles causées par la consommation d'alcool maternelle peuvent être transmises par la progéniture mâle à travers la lignée germinale, exemple : les neurones POMC peuvent être impactés sur au moins trois générations et entraîner un dérèglement de l'axe HHS avec une réponse exacerbée au stress chez la progéniture adulte</p> <p>De nombreux gènes associés au TSAF et à la métabolisation de l'éthanol, au développement et à l'axe HHS, ont été identifiés. Il a été montré que des variantes de certains de ces gènes peuvent contribuer aux réactions variées observées lors de l'exposition au fœtus, expliquant en partie pourquoi le pourcentage de femmes qui boivent pendant la grossesse est beaucoup plus élevé que le pourcentage d'enfants qui naissent avec un TSAF</p> <p>Potentiel thérapeutique de la modulation des composants de la machinerie épigénétique pour réduire l'impact de l'EPA : - Les inhibiteurs de l'histone désacétylase - La supplémentation en chlorure de choline (méthylation ADN)</p>	2
<p>Smith et al.</p> <p><i>Neuroscience</i></p> <p>Lobeline attenuates neonatal ethanol-mediated changes in hyperactivity and dopamine transporter function in the prefrontal cortex in rats</p> <p>(71)</p>	2012	USA	déterminer si la lobéline peut atténuer les symptômes d'hyperactivité et les altérations de la fonction du transporteur dopaminergique dans le TSAF	Original, étude expérimentale	rats mâles et femelles	<p>L'éthanol a été administré en postnatal de J1 à J7 (équivalent du troisième semestre) afin d'étudier son effet pendant la période de poussée de croissance cérébrale</p> <p>Les tests ont été réalisés à J21 et J22 (pré-adolescents) : - Test Open-field behavior pour l'activité locomotrice, exprimée en distance totale parcourue - Tests d'absorption pour évaluer la fonction du DAT au niveau des synaptosomes du striatum et du cortex préfrontal (PFC)</p>	<p>Dans une gamme de doses étroites la lobéline a réduit spécifiquement l'hyperactivité et la fonction du transporteur dopaminergique au niveau du cortex préfrontal (PFC), sans entraîner d'effet chez les sujets sains</p> <p>L'inhibition de la fonction du transporteur dopaminergique au niveau du PFC pourrait représenter une nouvelle cible thérapeutique de l'hyperactivité dans le TSAF</p> <p>Limites : - modèle animal - validité conceptuelle</p>	2

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Nash et al.</p> <p><i>Child Neuropsychology</i></p> <p>Improving executive functioning in children with fetal alcohol spectrum disorders</p> <p>(77)</p>	2015	Canada	Déterminer si un programme thérapeutique ciblant l'autocontrôle chez les enfants TSAF peut permettre des améliorations généralisables aux autres domaines de la FE, aux troubles du comportement et dans les compétences sociales	Original essai clinique en cross over contrôlé	Groupe TSAF de 25 enfants âgés de 8-12 ans	<p>-the Alert Program développé à l'origine par des ergothérapeutes est une thérapie de 12 semaines conçue spécifiquement pour cibler l'autocontrôle</p> <p>Les enfants ont été assignés en cross over aux conditions de traitement :</p> <p>-groupe traitement immédiat (TI)</p> <p>-groupe traitement différé (TD)</p> <p>Les deux groupes ont reçu une évaluation complète des FE avant et 12 à 14 semaines après la fin</p> <p>Les aidants ont rempli des questionnaires évaluant FE et le comportement également aux deux temps de l'étude</p> <p>Etude de suivi : évaluation de suivi à 6 mois pour le groupe TI</p>	<p>Les FE chez les enfants atteints de TSAF peuvent être améliorées grâce à une approche ciblant les compétences d'autocontrôle</p> <p>Le groupe TI a affiché des améliorations significatives dans le contrôle inhibiteur et la cognition sociale</p> <p>Les aidants du groupe TI ont signalé une amélioration du comportement et plus particulièrement du contrôle émotionnel ainsi qu'une réduction des problèmes de comportement d'externalisation</p> <p>Ces résultats ont été maintenus au suivi à 6 mois, avec en plus une amélioration du contrôle inhibiteur</p> <p><u>Limites :</u></p> <p>-petit échantillon</p> <p>-incapacité de l'étude à démontrer des améliorations dans les compétences sociales objectivées par les parents du fait que les enfants TSAF pourraient avoir besoin d'instruction directe «pratique» dans les situations réelle plutôt que des concepts abstraits</p>	2
<p>Coles et al.</p> <p><i>Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics</i></p> <p>Math performance and behavior problems in children affected by prenatal alcohol exposure: intervention and follow-up</p> <p>(76)</p>	2009	USA	évaluer la persistance des effets d'une intervention ciblant la performance mathématique et le comportement chez les enfants TSAF	Original essai clinique contrôlé randomisé	54 enfants TSAF âgés de 3 à 10 ans	<p>-pour le groupe clinique (n = 28) : intervention de 6 semaines axée sur l'amélioration des performances mathématiques</p> <p>-pour le groupe contrôle (n = 26) : prise en charge psychoéducatif standard</p> <p>Tous les soignants ont reçu des interventions éducatives identiques pour favoriser l'apprentissage et améliorer les résultats comportementaux</p> <p>Une analyse en fonction de 2 résultats :</p> <p>-la performance mathématique évaluée en utilisant des mesures standardisées de réussite mathématique</p> <p>-les problèmes de comportement rapportés par les soignants sur la liste de contrôle du comportement</p> <p>Evaluation du suivi : les participants ont été recontactés et réévalués 6 mois</p>	<p>Les résultats du suivi à 6 mois de ces interventions conçues pour répondre aux besoins spécifiques en matière d'apprentissage et de comportement ont confirmé que les compétences en mathématiques et le comportement des enfants TSAF peuvent être améliorés de manière significative et durable</p> <p><u>Limites :</u></p> <p>-petit échantillon de sujets TSAF</p>	2

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Ozsarfati et al.</p> <p><i>Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology</i></p> <p>Medications used in the treatment of disruptive behavior in children with FASD</p> <p>(35)</p>	2015	Canada	Guide pour les professionnels sur les médicaments les plus couramment utilisés dans le traitement du comportement perturbateur chez les enfants TSAF	Revue narrative			<p>TDAH comorbide :</p> <p>-Les psychostimulants, comme le méthylphénidate (Ritalin®, Concerta®), les amphétamines et la dextroamphétamine (Adderall®) et la lisdexamphétamine (Vyvanse®) sont recommandés comme traitement de première intention dans le TDAH primaire, ainsi que dans le TSAF</p> <p>-Un inhibiteur sélectif de la recapture de la norépinéphrine, l'atomoxétine et deux agonistes sélectifs alpha 2-adrénergiques (clonidine à libération prolongée et guanfacine à libération prolongée) ayant des effets légèrement plus faibles chez les TDAH ont obtenu l'approbation de la FDA comme traitement d'appoint dans le TSAF en association avec des médicaments stimulants</p> <p>Tous ces médicaments sont approuvés pour les enfants d'âge scolaire, seule la dextroamphétamine est approuvée par la FDA pour les enfants de moins de 6 ans</p> <p>Les médicaments stimulants entraînent une amélioration des symptômes chez 80% des sujets mais les données suggèrent une moins bonne efficacité sur les symptômes d'inattention</p> <p>Si la toxicomanie est identifiée, les médicaments contre le TDAH les moins à risque tels que l'atomoxétine, la guanfacine à libération prolongée, la clonidine à libération prolongée ou les médicaments stimulants moins à risque comme la lisdexamphétamine, le méthylphénidate transdermique ou le méthylphénidate à libération osmotique (OROS) devront être préférés</p> <p>Trouble du comportement de type perturbateur (agressif, provocateur) :</p> <p>-un très grand nombre d'enfants atteints du TSAF sont traités avec des neuroleptiques mais peu d'études ont été menées à ce sujet</p> <p>- la rispéridone reste le traitement le plus fréquemment utilisé en pratique courante</p>	

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Shirasaka et al.</p> <p><i>Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi = Japanese Journal of Alcohol Studies & Drug Dependence</i></p> <p>Potential therapy of intravenous neural stem cell transplantation for psychiatric disorder--a strategy for facilitation of neural network and behavioral recovery</p> <p>(74)</p>	2014	Japon	Étude des effets d'une transplantation intraveineuse de cellules souches neurales (CSN) dans un modèle murin du TSAF en terme de reconstruction du réseau neural altéré	Original étude expérimentale	Modèle rat	<p>-analyse de la migration cérébrale des CSN transplantées grâce à un marqueur cellulaire fluorescent et un radio-isotope</p> <p>-analyse des caractéristiques des cellules transplantées dans le cerveau</p>	<p>La transplantation intraveineuse de cellules souches neurales a entraîné une augmentation des inter-neurones GABAergiques au niveau de l'amygdale et du cortex cingulaire et la régénérescence de l'expression de la protéine de densité post-synaptique</p> <p>Les résultats suggèrent qu'une thérapie régénérative par greffe de CSN intraveineuse dans le but de reconstruire le réseau neural altéré pourrait devenir une option thérapeutique pour les patients TSAF avec une récupération possible des troubles de mémoire, de la fonction cognitive et des capacités d'interaction sociale</p> <p><u>Limites :</u></p> <p>-un modèle animal</p> <p>-validité conceptuelle</p>	1
<p>Engle et al.</p> <p><i>Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology</i></p> <p>Reinforcement learning in children with FASD</p> <p>(79)</p>	2011	Canada	Étudier le modèle d'apprentissage par renforcement chez les enfants et les adolescents atteints du TSAF	Original, essai clinique contrôlé	<p>- 20 enfants atteints du TSAF (QI \geq 70), âgés de 11 à 17 ans</p> <p>- 19 contrôles appariés selon l'âge et le sexe</p>	<p>Tâche informatisée d'apprentissage par renforcement</p> <p>QI : the Kaufman Brief Intelligence Test – Second Edition (K-BIT-2)</p>	<p>Les résultats ont montré que l'apprentissage par renforcement ne semble pas se produire d'une manière fonctionnellement différente chez les enfants TSAF, mais prend plus de temps et est plus influencé par la récompense récente qu'il est lié à une intégration de l'information de renforcement</p> <p>Ces résultats suggèrent que les interventions comportementales ne doivent pas être une option à exclure car bien que de manière plus lente, les enfants TSAF peuvent apprendre des conséquences de leur comportement grâce à un renforcement répété</p> <p>il est rappelé que les enfants atteints du TSAF sont souvent cités comme ayant des difficultés avec le transfert d'apprentissage, par conséquent, apprendre des conséquences dans un environnement particulier comme en classe, ne peut pas être généralisable à un autre environnement</p> <p><u>Limites :</u></p> <p>-petite taille de l'échantillon</p> <p>-résultats restreints aux sujets TSAF avec QI \geq 70</p> <p>-performance potentiellement affectée par la prise de traitement concomitante (risperidone et/ou psychostimulants)</p> <p>-autres facteurs influents non pris en compte dans les difficultés d'apprentissage telles que la complexité du matériel, le transfert d'apprentissage ou l'impulsivité</p>	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
Petrenko et al. <i>Research in developmental disabilities</i> The association between parental attributions of misbehavior and parenting practices in caregivers raising children with prenatal alcohol exposure: A mixed-methods study. (80)	2016	USA	Étudier la relation entre les attributions parentales aux mauvaises conduites des enfants TSAF et les pratiques parentales	Original, étude observationnelle	31 aidants d'enfants TSAF âgés de 4 à 8 ans	-interview dans le cadre d'entrevues sur les pratiques parentales : entrevues qualitatives et mesures quantitatives des connaissances sur le TSAF, le sens attribué aux compétences parentales, au stress, et aux problèmes de comportement - analyse des données en méthode mixte	Les résultats ont montré que chez les aidants des connaissances sur le TSAF prédisaient l'attribution à un trouble neuro-développementale les troubles du comportement et non à de la désobéissance volontaire. Ce qui prédisait également l'utilisation de stratégies axées sur les antécédents (promouvoir les comportements positifs et prévenir les comportements répréhensibles) et non celles axées sur les conséquences Dans cette étude, une utilisation plus sévère ou fréquente de la punition était associée aux enfants avec les problèmes de comportement plus graves et aux enfants sans dysmorphie faciale caractéristique <u>Limites et perspectives futures :</u> -petit échantillon - des essais contrôlés randomisés sont nécessaires sur des échantillons plus grands et plus représentatifs pour tester les liens de causalité entre les attributions parentales, les pratiques parentales et le sens donné aux compétences parentales	1

Dépistage, diagnostic

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
Abdelmalik et al. <i>American Journal of Medical Genetics</i> Diagnostic outcomes of 27 children referred by pediatricians to a genetics clinic in the Netherlands with suspicion of fetal alcohol spectrum disorders. (65)	2013	Pays-bas	évaluer dans quelle mesure les enfants orientés de 2005 à 2010 vers une clinique génétique pour suspicion de TSAF confirme le diagnostic	Original, étude observationnelle cas-témoins	27 enfants TSAF (24 enfants adoptés, 12 garçons, 15 filles, moyenne d'âge 6,1 ans)	-Diagnostic TSAF utilisant à la fois le code à 4 chiffres et les critères du Revised Institute of Medicine - recueil sur analyse de dossiers des informations sur les ATCD d'EAP et les facteurs environnementaux	TSAF pourrait être sujet à un surdiagnostic : plus de la moitié des sujets suspectés de TSAF dans cette étude n'ont pas confirmé le diagnostic Le TSAF peut coexister avec de nombreux autres facteurs étiologiques pouvant contribuer aux troubles somatiques et cognitifs (ex : facteurs environnementaux, génétiques) -Importance de considérer d'autres diagnostics lorsque le TSAF est évoqué avec si nécessaire un recours à des examens complémentaires <u>Limites :</u> -taille de l'échantillon -conception de l'étude ne permettant pas d'estimation de la prévalence -données de l'EPA rétrospectives sur dossier soumis au biais de mémoire et au risque de sous-estimation	1
Portales-Casamar et al. <i>Epigenetics Chromatin</i> DNA methylation signature of human fetal alcohol spectrum disorder. (66)	2016	canada	étudier les effets de l'EPA sur la méthylation de l'ADN	Original, étude observationnelle cas-témoins	cohorte canadienne de 206 enfants âgés de 5 à 18 ans : -110 TSAF -96 témoins non TSAF	Analyse génomique des profils de méthylation de l'ADN de cellules épithéliales buccales (ECB) Puis analyse de la concordance cérébrale	Les résultats ont montré que l'exposition prénatale à l'alcool est associée à des profils distincts de méthylation de l'ADN pouvant constituer un biomarqueur ou signature épigénétique du TSAF <u>Limites :</u> -différences dans les types cellulaires -effet des expositions environnementales sur l'épigénétique	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
Walker et al. <i>The Nurse Practitioner</i> Fetal alcohol spectrum disorders: Prevention, identification, and intervention (64)	2016	USA	Fournir des données concernant la prévention, l'identification et les interventions dans le TSAF	Revue narrative			<p>Les outils les plus fréquemment recommandés pour identifier la consommation excessive d'alcool chez les femmes enceintes :</p> <ul style="list-style-type: none"> -T-ACE et TWEAK (questionnaires validés) et AUDIT-C -Le T-ACER3 court et facile à utiliser : identifie les buveurs à risque avec une spécificité accrue par rapport au T-ACE et une faible réduction de la sensibilité, améliore également la prédiction sur les conséquences neurocomportementales -L'interview de dépistage «Auto, Relax, Alone, Forget, Friends and Trouble» (CRAFT) validée chez les adolescents de 14 à 18 ans et pour identifier les niveaux de consommation d'alcool et d'autres substances chez les adolescentes enceintes -La procédure de suivi de la chronologie (TLFB) : technique d'interview plus approfondie, validée pour une utilisation dans divers contextes avec une bonne sensibilité, mais pas pratique d'utilisation par contraintes de temps <p>La gamma-glutamyltransférase, le volume corpusculaire moyen et la transferrine carbohydre déficiente parmi les premiers biomarqueurs sériques maternels identifiés pour la consommation chronique d'alcool maternelle</p> <ul style="list-style-type: none"> -L'une des techniques les plus prometteuses pour identifier l'EPA chez le nouveau-né est l'analyse du méconium sur la présence d'esters éthyliques d'acides gras pour les informations sur l'exposition au cours des deuxième et troisième trimestres : bonne corrélation avec la quantité d'alcool et donc utile dans l'identification précoce des nourrissons exposés à l'alcool pendant ces trimestres <p>Le code de diagnostic à 4 chiffres : outil d'identification et de classification des trois catégories requises pour diagnostiquer le TSAF : dysmorphie faciale, retard de croissance et lésions du SNC</p> <p>Les sujets TSAF peuvent être évalués avec les tests neuropsychologiques habituellement utilisés (ex : tests neuropsychologiques de Cambridge et le système exécutif de Delis-Kaplan)</p> <p>Les interventions axées sur la langue, l'alphabétisation et les mathématiques peuvent améliorer le développement des aptitudes cognitives. Les programmes comportementaux conçus pour améliorer les capacités d'attention et de raisonnement ainsi que l'entraînement au contrôle cognitif peuvent améliorer les compétences socio-affectives</p> <p>Possibilité de formations parentale axée sur la diminution des problèmes de comportement d'externalisation des enfants et l'amélioration des compétences d'autogestion</p>	

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
Abbott et al. <i>Alcoholism, Clinical and Experimental Research</i> The Impact of Prenatal Ethanol Exposure on Neuroanatomical and Behavioral Development in Mice. (67)	2016	USA	examiner l'impact de l'EPA sur le développement neuroanatomique et le comportement chez la souris	Original, étude expérimentale	Modèle murin	-auto-administration d'une solution d'éthanol à 25% tout au long de la gestation -mesures anatomiques des structures corticales et subcorticales à j0 (nouveau-né), J20 (sevrées) et J50 (jeune adulte) -analyses comportementales à J50: test de Suok et le test de la plateforme (l'intégration sensorimotrice, l'équilibre et comportements anxieux)	Des altérations précoces de l'épaisseur corticale et du développement des structures extra-néocorticales peuvent être suffisantes pour générer des conséquences comportementales sur le long terme même en l'absence de changement anatomique persistant Malgré une reprise de volume de certaines structures, la persistance d'une connectivité anormale pourrait expliquer le maintien du phénotype comportemental chez l'adulte jeune Ces altérations neuroanatomiques étudiées à l'aide de méthodes non invasives, comme l'IRM, pourraient s'avérer utiles en tant que marqueurs diagnostique du TSAF <u>Limites :</u> -modèle animal -validité conceptuelle	1
Balaraman et al. <i>PLOS ONE</i> Plasma miRNA Profiles in Pregnant Women Predict Infant Outcomes following Prenatal Alcohol Exposure. (68)	2016	USA	évaluer si les microARN (biomarqueurs prometteurs de l'EPA dans le modèle animal) présents dans le plasma maternel pendant la grossesse peuvent être utiles pour prédire l'issue du nourrisson exposé	Original, étude observationnelle cas-témoins	68 couples mère-nourrisson d'origine ukrainienne répartis en 3 groupes : -EPA modérée à forte/enfant TSAF (n=22) -EPA modérée à forte/enfant non TSAF (n=23) -absence d'EPA ou faible/enfant TSAF (n=23)	âge gestationnel moyen lors de l'inclusion : 18-19 semaines - évaluation des performances neurocomportementales à l'âge de 6 et / ou 12 mois en utilisant le Bayley Scales of Infant Development, deuxième édition (BSID-II), l'indice Mental Developmental et l'indice de développement psychomoteur	Les résultats ont montré que chez l'homme les miARN plasmatiques peuvent être également considérés comme un biomarqueur de l'EPA en reflétant l'insuffisance fonctionnelle placentaire et des structures associées, et considérés comme une signature maternelle observable dès le deuxième trimestre du risque de donner naissance à un nourrisson atteint d'un TSAF <u>Limites :</u> -petit échantillon - les déficits neurodéveloppementaux tardifs non identifiés car difficilement observables dans la petite enfance	2
Tseng et al. <i>Journal of Neurology</i> High-throughput classification of clinical populations from natural viewing eye movements (69)	2013	USA	Distinguer les sujets atteints d'un TDAH, d'un TSAF et d'une maladie de parkinson à partir de l'analyse des mouvements oculaires spontanés	Original, étude observationnelle	-21 enfants TDAH (11,19 ans) -13 enfants TSAF (12,31 ans) -14 PKD (67,43 ans) -18 enfants témoins (10,67 ans) -18 témoins jeune adulte (23,17 ans) -24 témoins âgés (70,33 ans)	Enregistrement des mouvements oculaires pendant une tâche simple de visionnage (télévision) Analyse des données à partir d'un modèle informatique de l'attention visuelle pour extraire les caractéristiques	Les résultats ont montré que les mouvements oculaires contiennent des informations uniques et révélatrices des processus cognitifs et moteurs Avec cette méthode le TDAH versus TSAF versus enfants témoins a été classé avec une précision de 77,3% L'existence de ces différents profils biométriques de la fonction oculomotrice et de la répartition de l'attention pourrait permettre de différencier des troubles avec des phénotypes comportementaux très proches (ex : TDAH, TSAF) Cette méthode constitue un outil de dépistage prometteur car basé sur une mesure objective, automatisée, facilement déployable, peu coûteuse et pratique d'utilisation notamment chez les jeunes enfants <u>Limites :</u> -petit échantillon de sujets -nécessite des études à plus grande échelle	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Nash et al.</p> <p><i>Archives of Women's Mental Health</i></p> <p>Identifying the behavioural phenotype in Fetal Alcohol Spectrum Disorder: sensitivity, specificity and screening potential</p> <p>(27)</p>	2006	canada	Etablir un phénotype comportemental distinguant les enfants TSAF des enfants TDAH et élaborer un outil de dépistage du TSAF	Original, étude observationnelle cas-témoins	Enfants âgés de 6 à 16 ans : -30 TSAF -30 TDAH -30 témoins	Test : the Child Behaviour Checklist (CBCL) rempli par les aidants pour une analyse à partir des 12 items de la CBCL identifiés comme les plus discriminants	Sept items reflétant l'hyperactivité, l'inattention, le mensonge/ la tricherie, le manque de culpabilité et la désobéissance ont significativement différencié les enfants atteints du TSAF des contrôles -Pour le TSAF et le TDAH, deux combinaisons d'items ont significativement différencié les groupes : -absence de culpabilité, actes de cruauté et début dès le jeune âge (sensibilité = 70%, spécificité = 80%) -début dès le jeune âge, actes de cruauté, absence de culpabilité, mensonge/triche, vole à la maison et vole à l'extérieur (sensibilité = 81%, spécificité = 72%) -Les résultats ont montré que comparativement à d'autres populations pédiatriques, comme les enfants avec un TDAH, les enfants TSAF sont plus susceptibles de présenter des comportements inadaptés, de type mentir, voler, manquer de culpabilité et cela de manière précoce -outil de dépistage empirique du TSAF intéressant dans les régions isolées sans accès direct aux évaluations formelles <u>Limites :</u> -petit échantillon -sujets relativement âgés - information parfois manquante sur la dose déclarée et le moment de l'exposition prénatale à l'alcool (la plupart des sujets cas ne vivaient pas avec un parent biologique) -échantillon d'enfants orientés en clinique et donc possiblement les plus atteints du spectre limitant la généralisation aux enfants les plus à risque	1
<p>Nash et al.</p> <p><i>Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology</i></p> <p>A differential approach for examining the behavioural phenotype of fetal alcohol spectrum disorders</p> <p>(51)</p>	2011	canada	confirmer les résultats de l'étude de 2006 sur le Neurobehavioural Screening Tool (NST) à partir d'un échantillon plus grand incluant un groupe TOP / TC et établir si le NST peut être un outil de dépistage sensible pour distinguer les enfants TSAF des enfants non TSAF, ou avec un TOP/TC ou avec un TDAH-I	Original, test diagnostique	220 sujets âgés de 6 à 18 ans - 56 avec un TSAF -50 avec un TDAH -60 avec un TOP/TC -50 enfants témoins	-Neurobehavioural Screening Tool (NST) : outil de dépistage et non de diagnostic construit de manière empirique à partir d'une sélection d'items de la Child Behaviour Checklist (CBCL) -Une analyse rétrospective des dossiers pour l'ATCD d'EPA	NST peut permettre de différencier les enfants avec un TSAF des autres sujets avec des profils cliniques similaires -Les analyses ROC ont montré des scores de 3 ou plus sur 10 ont distingué les sujets TSAF des sujets témoins avec une sensibilité de 98% et une spécificité de 42% -des scores de 2 ou plus sur 5 aux items reflétant des comportements oppositionnels ont permis de distinguer les sujets TSAF des sujets TDAH avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 42% - les sujets avec un TSAF présentaient un profil comportemental distinct des TOP/TC : les enfants TSAF comparativement au TOP/TC présentaient un début des troubles plus précoce avec une plus grande immaturité mais moins d'actes de désobéissance et de cruauté <u>Limites et perspectives futures :</u> -données rétrospectives sur l'EPA et les facteurs environnementaux (tabac, adoption, placement) -il reste à déterminer dans quelle mesure une plus grande immaturité sociale observée dans le TSAF peut être attribuée à de faibles capacités cognitives -outil non destiné pour d'autres évaluateurs (enseignants)	1

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
Breiner et al . Journal of population therapeutics and clinical pharmacology identifying the neurobehavioral phenotype of fetal alcohol spectrum disorder in young children (50)	2013	Canada	Tester la validité du NST (Neurobehavioral Screening tool) chez les enfants de 4 à 6 ans	Original test diagnostique	enfants âgés de 4 à 6 ans : -17 avec TSAF -18 chez qui le diagnostic du TSAF n'a pu être confirmé ou a été reporté - 25 enfants témoins	-analyse à partir des scores obtenus aux 7 items car 3 des 10 items d'Achenbach utilisés dans le NST étaient non vérifiables (votre enfant ment ou triche-t-il? Est-ce que votre enfant vole à la maison? ou vole à l'extérieur de la maison?)	Avec un seuil de 5 sur 7, la NTS présentait une sensibilité de 94% et une spécificité de 96% pour identifier les enfants TSAF parmi les contrôles et les enfants avec des troubles du comportement sans TSAF Ces résultats ont montré que dès 4-6 ans des déficits marqués dans le développement de la conscience morale, des capacités de jugement et la capacité à apprendre des conséquences peuvent être observés Intérêt également de ce phénotype comportemental pour dépister le TSAF dans les cas d'EPA maternelle peu fiable et en absence de caractéristiques physiques <u>Limites :</u> -étude pilote : petit échantillon -nécessité d'études incluant un plus grand nombre de sujets	2
Chasnoff et al. <i>Pediatrics</i> Misdiagnoses and missed diagnoses in foster and adopted children with prenatal alcohol exposure. (25)	2015	USA	Estimation du nombre de diagnostics erronés et de diagnostics confirmés de TSAF dans un échantillon de sujets jeunes placés ou adoptés	Original, étude observationnelle	547 enfants âgés de 4 à 18 ans orientés vers une clinique de pédopsychiatrie	Evaluation diagnostique multidisciplinaire complète Diagnostics posés : SAF, SAFp, anomalies congénitales liées à l'alcool ou TNDLA	Dans cet échantillon clinique, 86,5% des jeunes atteints du TSAF n'avaient jamais été diagnostiqués auparavant ou avaient un diagnostic erroné : -80,1% non diagnostiqués -6,4% avec un diagnostic erroné Le TDAH était le diagnostic de référence le plus fréquemment posé chez les enfants finalement diagnostiqués TSAF <u>Limites :</u> - Données rétrospectives -sujets vivant en famille d'accueil ou adopté et orientés pour une évaluation comportementale en milieu psychiatrique ; probablement les cas les plus graves et donc difficilement généralisable à l'ensemble de la population TSAF	1

Troubles du sommeil

Auteur-e-s publication titre	Année	Pays	Objet	Type d'article	Population	Méthode	Principaux résultats	qualité
<p>Chen et al.</p> <p><i>Journal of Clinical Sleep Medicine</i></p> <p>Sleep problems in children with fetal alcohol spectrum disorders.</p> <p>(63)</p>	2012	USA	Etude des problèmes de sommeil chez les enfants TSAF	Original, étude observationnelle	33 enfants TSAF (4,1-12,1 ans)	<p>-questionnaire sur les habitudes de sommeil (CSHQ) rempli par les aidants</p> <p>-comparaison avec un groupe contrôle avec un développement normal d'âge similaire (n = 418)</p> <p>-polysomnographie pour les sujets TSAF avec score CSHQ élevé</p>	<p>Des problèmes de sommeil cliniquement significatifs sont présents chez les enfants TSAF à la fois sur des mesures subjectives et objectives :</p> <p>-85% d'entre eux dépassant le seuil du CSHQ, principalement dans les sous-domaines liés à l'initiation et au maintien du sommeil</p> <p>La polysomnographie, effectuée chez 5 des sujets, a révélé une respiration désordonnée en sommeil léger et un sommeil fragmenté avec des indices élevés de réveils non respiratoires</p> <p>De nombreuses pistes étiologiques peuvent être évoquées : anomalies cranio-faciales menant à des voies aériennes rétrécies, éveils corticaux répétés en lien avec des anomalies anatomique au niveau des vermis cérébelleux ou des troubles circadiens et homéostatiques du sommeil résultant directement des effets tératogènes de l'alcool</p> <p><u>Limites :</u></p> <p>-petit échantillon de sujets TSAF</p> <p>-chevauchement potentiel entre le TDAH et le TSAF</p> <p>-influence des facteurs psychosociaux prénataux et postnataux</p> <p>-absence de wash-out des traitements au préalable</p>	1
<p>Ipsiroglu et al.</p> <p><i>Social Science & Medicine</i></p> <p>"They silently live in terror..." why sleep problems and night-time related quality-of-life are missed in children with a fetal alcohol spectrum disorder.</p> <p>(98)</p>	2013	Canada	Examiner les raisons du sous-diagnostic des problèmes de sommeil chez les enfants TSAF	Original, étude observationnelle	27 sujets TSAF orientés en clinique pour des cas non résolus de trouble du sommeil	Entrevues qualitatives avec six parents et sept professionnels de la santé associées à une évaluation clinique exhaustive du sommeil	<p>Les résultats ont montré que l'identification des troubles du sommeil chroniques chez les enfants et les adolescents est altérée par l'accent mis exclusivement sur les présentations comportementales diurnes telles que l'inattention, l'hyperactivité, les troubles cognitifs et du contrôle émotionnel qui sont également les seules cibles du traitement pharmacologique plutôt que les problèmes de sommeil sous-jacents.</p> <p><u>Limites :</u></p> <p>-petit échantillon d'enfants TSAF</p> <p>-population référée en clinique donc limite à la généralisation</p>	1

Annexe 2 : Proposition d'une Check-list des comorbidités psychiatriques dans le TSAF

Aperçu :

Des comorbidités psychiatriques ont été identifiées chez plus de 90% des personnes présentant des antécédents d'exposition prénatale à l'alcool (DCM-V). L'ensemble des données montre que le TSAF peut être considéré comme un facteur de risque majeur de troubles psychiatriques (8). La population atteinte de TSAF présente des taux plus élevés que la population générale de TDAH, de déficience intellectuelle, de trouble des apprentissages, d'addiction, de troubles psychotiques, de troubles de la personnalité, de TOP-TC, de troubles anxieux, de troubles de l'humeur et de problèmes de sommeil.

Ces comorbidités psychiatriques peuvent être observées dès la naissance et persister tout le long de la vie. Les dysfonctionnements du système nerveux central liés à une exposition prénatale à l'alcool peuvent se traduire chez le nourrisson par une nervosité, une irritabilité, une instabilité, une hypotonie ou une augmentation des niveaux d'activité, des capacités d'habituation plus lentes, un faible niveau d'excitabilité et des perturbations du sommeil. Au cours de la petite enfance, les troubles du comportement peuvent persister et s'accompagner d'un déficit de l'attention, une dysrégulation émotionnelle et des niveaux d'activité et d'irritabilité plus élevés.

Au milieu de l'enfance, il est rapporté une augmentation de la prévalence des troubles externalisés avec des comportements perturbateurs, des déficits dans les compétences sociales et des troubles de l'humeur plus fréquents chez les enfants avec EPA par rapport aux enfants sans EPA. Les études menées à l'adolescence et au début de l'âge adulte ont montré des taux également élevés de troubles internalisés et externalisés avec des problèmes dans l'inhibition et le contrôle des impulsions, des conduites antisociales et une augmentation du risque suicidaire. (12)

Les données bibliographiques concernant les comorbidités psychiatriques chez le sujet âgé atteint d'un TSAF sont actuellement insuffisantes pour être citées.

Il est primordial de rechercher l'existence de comorbidités psychiatriques de manière systématique lorsqu'un diagnostic de TSAF est posé. Mais du fait de caractéristiques développementales propres au TSAF, il est également important d'inclure dans l'anamnèse psychiatrique une recherche systématique d'un antécédent d'EPA.

Check-list

Considérations :	Recommandations :
<p><u>Le TDAH :</u></p> <p>Elle est la comorbidité la plus fréquente dans le TSAF avec une prévalence de plus de 50% (8,14).</p> <p>Ce TDAH comorbide au TSAF pourrait être considéré comme un sous-type caractérisé par un début précoce avec des symptômes d'inattention au premier plan et une réponse modifiée aux psychostimulants en lien avec des perturbations neuroanatomiques et neurochimiques induites par l'alcool (17).</p> <p>Un profil neuropsychologique caractérisé par des difficultés d'apprentissage, une altération de la mémoire de travail, un déficit de communication, une altération de la cognition sociale et son association plus fréquente avec des comorbidités psychiatriques et somatiques (rénaux, osseux, cardiaques) (17).</p> <p>Il existe un manque de preuves concernant la prise en charge spécifique du TDAH dans le TSAF. Les interventions actuellement recommandées sont principalement extrapolées à partir de la documentation sur le TDAH.</p> <p>Néanmoins concernant le traitement pharmacologique, la dextroamphétamine pourrait être le psychostimulant le plus efficace à utiliser en première intention chez les personnes atteintes d'un TSAF avec un TDAH comorbide (17, 37)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ un dépistage systématique du TSAF est aujourd'hui recommandé lorsque le TDAH est identifié et inversement ■ « drapeaux rouges » pouvant être considérés comme des facteurs de risque d'une association TSAF/TDAH (34) : <ul style="list-style-type: none"> -Un antécédents d'EPA suspecté ou confirmé -un TDAH de sous-type inattentif -une mauvaise réponse aux psychostimulants -un défaut de réponse ou un effet paradoxal au méthylphénidate -un QI<50 -des caractéristiques physiques évocatrices d'un TSAF -un manque de réponse aux interventions comportementales standards` ■ le diagnostic de TDAH comorbide au TSAF peut être établi selon les critères du DSM-5 et/ou de la CIM-10 avec une orientation le cas échéant aux services spécialisés dans les troubles neurodéveloppementaux pour des évaluations développementales supplémentaires (34). ■ Avant d'instaurer un traitement pharmacologique une attention particulière doit être portée aux risques d'addiction chez les personnes atteintes d'un TSAF

Considérations :	Recommandations :
<p><u>La déficience intellectuelle :</u></p> <p>Il a été estimé que sa prévalence dans le TSAF était 23 fois plus fréquente que celle de la population générale (8).</p> <p>Il est rapporté un score de QI moyen autour de 70 avec une variabilité très large allant de 20 à 100. Cette diminution de la performance intellectuelle globale est rapportée de manière stable dans le temps et dans l'ensemble du spectre (38).</p> <p>Des résultats ont montré que les sujets avec un TSAF présentaient des capacités significativement diminuées par rapport aux sujets témoins sur le plan du fonctionnement cognitif indépendamment de l'influence du QI et des sous-types du TSAF(43).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ inclure dans l'anamnèse la recherche systématique d'antécédents d'exposition prénatale à l'alcool chez tous les enfants présentant une déficience intellectuelle ■ Garder à l'esprit que le comportement des sujets atteints d'un TSAF peut être altéré même lorsque le QI se situe dans la moyenne (24) ■ Un faible niveau de QI ne peut pas résumer à lui seul la symptomatologie des personnes TSAF ni constituer un critère unique pour établir les objectifs d'une prise en charge ou les attentes des aidants.
<p><u>Le fonctionnement cognitif :</u></p> <p>Il a été estimé que les difficultés d'apprentissages étaient deux fois plus fréquentes dans la population atteinte du TSAF que dans la population générale (8).</p> <p>Les personnes atteintes du TSAF peuvent en effet partager indépendamment de la présence de traits caractéristiques physiques un certain nombre de difficultés :</p> <ul style="list-style-type: none"> -des altérations du fonctionnement exécutif : difficulté à planifier, inhiber sélectivement, former des concepts et raisonner. -altération des capacités mathématiques, altération du raisonnement visuospatial -diminution des capacités d'autocontrôle -déficits dans la cognition sociale -difficultés de mémorisation en terme d'encodage de l'information -altérations du fonctionnement adaptatif notamment pour les comportements adaptatifs complexes qui impliquent l'intégration de plusieurs domaines du fonctionnement exécutif (flexibilité mentale, planification, utilisation de stratégie, attention, mémoire de travail spatiale, réactivité et prise de décision) (47) <p><u>Rappel :</u> dans le but de faciliter cette identification de nombreuses études ont tenté d'établir un profil neuropsychologique différentiel du TSAF. En dépit des différences observées dans les études, il est actuellement impossible de conclure sur une mesure neuropsychologique ou un profil pathognomonique du TSAF.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dans le cadre d'une évaluation multidisciplinaire et exhaustive, il est aujourd'hui systématiquement demandé une évaluation neurodéveloppementale pluridisciplinaire du sujet. ■ Elle permet d'établir un profil des forces et des faiblesses du sujet et constitue un moyen d'aiguiller le choix et les modalités des interventions de manière plus personnalisée.
<p><u>Le TOP et le TC :</u></p> <p>La prévalence estimée dans le TSAF est cinq fois plus élevée pour le TOP et trois fois plus élevée pour le TC par rapport à la population générale (8,14).</p> <p>Les sujets avec un TSAF se distinguaient des sujets sans TSAF avec des troubles du comportement par des déficits plus marqués dans le développement de la conscience morale, du jugement social et des difficultés à apprendre des conséquences (50).</p> <p>Il semble exister à travers les résultats de la <i>Child Behaviour Checklist</i> (CBCL) un profil distinct pour les TOP/TC comorbides au TSAF caractérisé par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un début précoce - un niveau plus élevé d'immaturation <p>(51)</p> <p><u>Perspectives :</u> ces items de la CBCL pourraient constituer à l'avenir un outil clinique de dépistage pour faciliter l'identification du TOP et du TC comorbide au TSAF.</p> <p>L'étude du sens attribué par les aidants aux mauvaises conduites et les stratégies développées a montré que des connaissances sur le TSAF prédisaient l'attribution d'un mauvais comportement à un déficit neurodéveloppemental et non à de la désobéissance volontaire (80).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rechercher l'existence d'un TOP ou d'un TC comorbide chez les sujets avec un TSAF identifié ■ Inversement veiller à rechercher un ATCD d'EPA lorsqu'un TOP ou un TC est identifié, tout particulièrement en cas de début précoce et de niveau élevé d'immaturation ■ Le recours à la CBCL peut être un moyen de faciliter l'identification du TOP et du TC comorbides au TSAF ■ Informer précocement les aidants afin d'éviter l'attribution d'un sens erroné aux troubles du comportements et permettre un meilleur ajustement des attentes et des stratégies éducatives

Considérations :	Recommandations :
<p><u>Troubles de l'humeur et Troubles anxieux</u></p> <p>Il existe dans la population atteinte d'un TSAF un risque plus élevé de troubles de l'humeur et de troubles anxieux. (8)</p> <p>Signes précoces : un niveau plus élevé d'émotivité négative constitue un des premiers signes observables d'une EPA chez les nourrissons.</p> <p>Cette vulnérabilité peut être expliquée par plusieurs mécanismes sous-jacents liés aux effets de l'EPA :</p> <ul style="list-style-type: none"> -altération centrale du système HHS impliqué dans la régulation du stress -déficit de neurotransmission sérotoninergique -niveaux réduits de BDNF (hypothèse neurotrophique de la dépression) <p><u>la santé des aidants :</u> Il semble exister un effet prédictif et additif de l'EPA et de la dépression maternelle sur le risque de dépression chez l'enfant (87).</p> <p>Dans une étude sur la santé des mères d'enfants diagnostiqués TSAF : 80% avaient un trouble psychiatrique avant la naissance, 75% un diagnostic de détresse psychologique en prénatal et en postpartum et des taux plus élevés avant la grossesse de toxicomanie, de trouble de la personnalité, de trouble anxieux et de l'humeur associés à des taux de prescriptions d'antidépresseurs plus élevés avant, pendant et après la grossesse. (99)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rechercher de manière précoce l'apparition de symptômes dépressifs et anxieux ■ Prendre en compte tout le long de la vie du sujet sa vulnérabilité au stress et effectuer le dépistage des troubles anxieux et de l'humeur ■ Identifier les facteurs environnementaux contributifs en y incluant une évaluation de la santé mentale des aidants principaux
<p><u>Les troubles psychotiques et les Troubles du spectre autistique :</u></p> <p>La prévalence de trouble psychotique dans le TSAF est de 12,3%, soit 24,5 fois plus élevée que celle de la population générale (8). Mais en dépit d'une prévalence élevée, il existe peu de données sur les troubles psychotiques dans le TSAF.</p> <p>Il en est de même pour le TSA avec une prévalence estimée à 2,6% (14). Les données disponibles semblent montrer l'existence de similitudes en terme de fonctionnement social et de communication mais des divergences en terme de stéréotypies (moins fréquentes). (62)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Du fait de leur prévalence, leur recherche est à inclure dans le screening des comorbidités psychiatriques du TSAF ■ Absence de recommandations par manque d'études sur le sujet
<p><u>Troubles de l'attachement :</u></p> <p>Sa prévalence a été estimée 4,7% fois plus élevée que celle de la population générale (8).</p> <p>Il existe une vaste littérature sur l'association entre la consommation d'alcool maternelle pendant la grossesse et les résultats comportementaux chez les enfants. Mais il existe comparativement peu de recherche sur les troubles de l'attachement dans le TSAF.</p> <p>Les altérations comportementales rapportées chez les enfants atteints du TSAF peuvent avoir de manière assez évidente une influence sur la relation mère-enfant mais des questions demeurent quant à la nature de cette interaction.</p> <p>Concernant les altérations du comportement maternel, il peut être supposé que les mères ayant eu des antécédents d'alcoolisations massives pendant leur grossesse soient plus susceptibles de continuer après la naissance, y compris pendant la période d'allaitement.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evaluer le risque ou l'existence d'un trouble de l'attachement lié aux altérations du comportement de l'enfant et/ou de la mère ■ Demander systématiquement aux femmes désirant une grossesse, aux femmes enceintes leurs consommations d'alcool (modalités d'usage, périodes de consommation au cours de la grossesse) ■ Rechercher en post-partum une poursuite des comportements d'alcoolisation maternelles en particulier dans les formes sévères associées à un mode de vie désorganisé et évaluer l'impact négatif potentiel sur le développement des relations d'attachement ■ Identifier les dyades mères-enfants avec un fonctionnement efficient afin de mieux comprendre les processus contributifs pour le développement de stratégies d'interventions efficaces

Considérations :	Recommandations :
<p><u>Les troubles de la personnalité :</u></p> <p>Il a été estimé que les troubles de la personnalité passive-agressive et antisociale étaient rencontrés de manière deux fois plus fréquente dans le TSAF que dans la population générale.</p> <p>Le trouble de la personnalité antisociale étant moins fréquent chez la femme, l'EPA pourrait être considérée comme un des principaux facteurs de risque à rechercher lorsqu'un diagnostic est posé</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evaluer l'existence d'un trouble de la personnalité antisociale ou passive-agressive comorbide chez les sujets atteints d'un TSAF ■ Rechercher un ATCD d'EPA lorsqu'un diagnostic de trouble de la personnalité antisociale est posé chez une femme
<p><u>Addictions :</u></p> <p>Il est rapporté un risque multiplié par 2 d'addictions et de toxicomanie chez les personnes atteintes d'un TSAF par rapport à la population générale (24).</p> <p>Il est rapporté des altérations du système dopaminergique liées à l'EPA qui pourraient expliquer en partie la vulnérabilité aux addictions des sujets atteints d'un TSAF et également une sensibilité accrue aux effets de la cocaïne et des amphétamines (54).</p> <p>Lorsqu'un problème d'addiction est identifié chez un sujet avec un TDAH comorbide, les traitements les moins à risque de dépendance sont recommandés</p> <p>En terme de prévention, le TSAF pourrait être considéré comme un trouble transgénérationnel avec de ce fait un risque de trouble de l'usage d'alcool chez les femmes atteintes d'un TSAF en âge de procréer.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ La surveillance et le dépistage des addictions est un aspect essentiel de la prise en charge du TSAF ■ Les traitements non psychostimulants tels que l'atomoxétine, la guanfacine à libération prolongée, la clonidine à libération prolongée ou les médicaments stimulants tel que la lisdexamphétamine, le méthylphénidate transdermique ou le méthylphénidate à libération osmotique (OROS) sont alors les traitements à privilégier en première intention.(35) ■ Dépister précocement les consommations d'alcool à risque chez les femmes atteintes d'un TSAF en âge de procréer.
<p><u>Les troubles du sommeil :</u></p> <p>Il existe chez les sujets atteints d'un TSAF un risque élevé de développer des troubles du sommeil. Ces troubles du sommeil des personnes TSAF peuvent être liés à de nombreux facteurs étiologiques tels que les anomalies cranio-faciales menant à des voies aériennes rétrécies, des éveils corticaux répétés en lien avec des vermis cérébelleux anormaux ou des troubles circadiens et homéostatiques du sommeil résultant directement des propriétés tératogènes de l'alcool (63).</p> <p>Mais malgré les preuves existantes, les troubles du sommeil chez les personnes TSAF sont mal reconnus. L'une des raisons principales de ce sous-diagnostic serait liée à l'accent mis exclusivement sur les altérations diurnes, cibles du traitement pharmacologique plutôt que sur les problèmes de sommeil sous-jacents (98).</p> <p>Les troubles du sommeil sont particulièrement importants à rechercher chez les sujets atteints de TSAF car leur existence peut entraîner ou aggraver des comorbidités comportementales diurnes telles que l'inattention, l'hyperactivité et des troubles cognitifs et émotionnels.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rechercher systématiquement l'existence d'un trouble du sommeil et effectuer une prise en charge adaptée ■ Evaluer et prendre en compte son impact sur la symptomatologie diurne

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qu'il me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RESUME en français :

Contexte : Des comorbidités psychiatriques ont été identifiées chez plus de 90% des personnes présentant des antécédents d'exposition prénatale à l'alcool (EPA). Aujourd'hui les acteurs de soins en santé mentale sont considérés comme incontournables dans la prise en charge de la population atteinte du TSAF. Mais quelles sont les connaissances actuelles sur les comorbidités psychiatriques dans le trouble du spectre de l'alcoolisation foetale (TSAF) ?

Objectif : Cette revue de la littérature a eu pour but de faire un état des lieux sur les connaissances disponibles dans les revues scientifiques à comité de lecture sur les comorbidités psychiatriques des TSAF.

Méthode : Notre travail a consisté en une revue systématisée de la littérature des 20 dernières années selon les critères PRISMA à partir d'une recherche manuelle des bases de données Medline et PsylInfo.

Résultats : L'ensemble des données montre que le TSAF peut être considéré comme un facteur de risque majeur de troubles psychiatriques. La population atteinte de TSAF présente des taux plus élevés que la population générale de TDAH, déficience intellectuelle, trouble des apprentissages, addiction, troubles psychotiques, troubles de la personnalité, TOP, troubles anxieux, troubles de l'humeur, problèmes de sommeil.

Conclusion : Il est primordial de rechercher l'existence de comorbidités psychiatriques de manière systématique lorsqu'un diagnostic de TSAF est posé. Du fait de caractéristiques développementales propres au TSAF, il est également important d'inclure dans l'anamnèse psychiatrique une recherche systématique d'un antécédent d'EPA. La formation des professionnels associée au développement d'outils de dépistage du TSAF accessibles à la pratique courante constituent des enjeux actuels importants. Ces actions devront s'appuyer sur la poursuite des efforts d'harmonisation des définitions et l'apport d'études plus représentatives de la population vue en consultation psychiatrique.

TITRE et RESUME en anglais :

Psychiatric comorbidities of fetal alcohol spectrum disorders

Background: Psychiatric comorbidities have been identified in over 90% of people with a history of prenatal alcohol exposure (PAE). Currently mental health providers become the main actors for care of people with fetal alcohol spectrum disorders (FASD). But what do we know nowadays knowledge about psychiatric comorbidities of FASD ?

Objectives: This literature review aims to bring summarize available knowledge in peer-reviewed scientific journals about psychiatric comorbidities of FASD.

Method: Our work consisted in a systematic literature review based on PRISMA guidelines of the articles published the last 20 years with a manual search within Medline and PsylInfo databases.

Results: The data set shows that FASD can be considered as a major risk factor for psychiatric disorders. The population with FASD has higher rates than the general population of ADHD, intellectual disability, learning disability, addictions, psychotic disorders, personality disorders, obsessive-compulsive disorder, anxiety disorders, mood disorders and sleep problems.

Conclusion: It is crucial to systematically search for psychiatric comorbidities when a diagnosis of FASD is established. Because of the developmental characteristics of FASD, it is also important to include in the psychiatric anamnesis a systematic search for history of PAE. In FASD, the training of professionals associated with the development of screening tools accessible to current practice are important issues. These actions must aim the harmonization of definitions and provide more representative studies of the population seen in psychiatric consultations.

DISCIPLINE : Psychiatrie

MOTS-CLEFS : Comorbidités psychiatriques/ Troubles psychiatriques/ Troubles liés à l'alcoolisation foetale/ Exposition prénatale à l'alcool

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. : Université de Bordeaux U.F.R des Sciences Médicales

