

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019-2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Revue systématique de la littérature sur les fonctions cognitives et
émotionnelles des sujets adultes exposés prénatalement à l'alcool**

Présentée et soutenue publiquement le 21/10/2020 à 13h

au Pôle Formation

par Antoine Lepied

JURY

Président : Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Guillaume VAIVA

Monsieur le Docteur Ali AMAD

Monsieur le Docteur Fabien D'HONDT

Codirecteurs de thèse :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Monsieur le Docteur Fabien D'HONDT

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sommaire

Liste abrégées.....	5
Résumé.....	6
Liens d'intérêts.....	7
1 Introduction	8
1.1 Données épidémiologiques	8
1.2 Trouble de l'usage d'alcool.....	8
1.3 Exposition prénatale à l'alcool	14
1.4 Objectif	17
2 Méthode	17
2.1 Identification des articles et procédure de sélection (Figure 3).....	17
2.2 Evaluation de la qualité méthodologique	19
2.3 Extraction des données et synthèse.....	20
3.1 Qualité méthodologique des études	21
3.2 Fonctions cognitives générales	21
3.3 Fonctions exécutives (FE)	23
3.4 Fonctions attentionnelles.....	29
3.5 Fonctions sensorielles	31
3.6 Fonctions mnésiques.....	31
3.7 Fonctions motrices	32
3.8 Cognition sociale	33
4 Discussion.....	34
4.1 Troubles cognitifs et émotionnels en lien avec l'EPA	34
4.2 Liens entre EPA et TUA	37
4.3 Limites	37
4.4 Nouvelles perspectives de soins	39
5 Conclusion	44
Bibliographie.....	51
Annexes.....	57
Annexe 1 : Tableau de description des études sur l'impact de l'EPA chez les adultes sur les fonctions cognitives et sociales.....	57
Annexe 2 : Tableau des résultats principaux des études sur l'impact de l'EPA chez les adultes sur les fonctions cognitives et sociales.....	63
Annexe 3 : Tableau explicatif des scores de qualité méthodologiques des études...	74

Liste des abréviations :

DMN : *Default Mode Network*

DSM : *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; la classification des maladies mentales élaborée par l'Association des psychiatres américains

EAF : effets de l'alcoolisation du fœtus

EPA : exposition prénatale à l'alcool

FE : fonctions exécutives

PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

SAF : syndrome d'alcoolisation fœtale

SAFp : syndrome d'alcoolisation fœtale partiel

TDAH : trouble déficit de l'attention et hyper activité

TND-EPA : trouble neurodéveloppemental lié à une exposition prénatale à l'alcool

TSAF : trouble du spectre de l'alcoolisation fœtale

TUA : trouble de l'usage en alcool

Résumé

Contexte : Le trouble de l'usage d'alcool (TUA) est associé à des profils hétérogènes de déficits cognitifs et émotionnels. L'exposition prénatale à l'alcool (EPA) est un facteur de risque de TUA, ce qui serait lié à des troubles cognitifs et affectifs chez les adultes, qui prédisposeraient au TUA.

Méthode : Nous avons donc réalisé un travail de revue systématique de la littérature, en accord avec les recommandations PRISMA, visant à identifier l'ensemble des articles rapportant des études portant sur les conséquences de l'EPA sur les habiletés cognitives et émotionnelles de sujets adultes. La revue de la littérature a été conduite à partir des bases de données Pubmed, PsycINFO et Scopus, et a abouti à la sélection de 19 articles.

Résultats : L'exposition prénatale à l'alcool entraîne un spectre hétérogène d'atteintes, où le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) n'est que la forme la plus sévère. Même en l'absence de dysmorphie, l'EPA peut toucher toutes les fonctions cognitives et émotionnelles, non seulement les fonctions exécutives. Ces atteintes paraissent comparables à celles observées chez les enfants et spécifiques bien que difficilement séparables des autres atteintes neurodéveloppementales.

Conclusion : L'EPA, indépendamment de sa sévérité, semble responsable chez l'adulte d'atteintes impliquant une ou plusieurs fonctions cognitives et émotionnelles, en lien avec le risque majoré des sujets EPA de développer un TUA. Une prise en charge spécifique des déficits neuropsychologiques pourrait être envisagée.

Liens d'intérêts

Je déclare que ni mes codirecteurs, ni moi-même n'avons de conflit d'intérêt en rapport avec le travail présenté.

1 Introduction

1.1 Données épidémiologiques

La consommation d'alcool est répandue dans le monde entier. Il est estimé que 10% des consommateurs d'alcool boivent 50% de la consommation totale par année (Arwidson et al. 2005), ce qui suggère une grande hétérogénéité dans les profils des sujets. En effet, la plupart des sujets contrôlent leur consommation, néanmoins, une consommation excessive épisodique ou chronique est fréquente et peut-être responsable de troubles importants : dans le monde, l'alcool serait responsable de 300 millions de morts par an, et serait impliqué dans plus de deux cent maladies ou invalidités (Wittchen et al. 2011). En Europe, 1 mort sur 7 chez les hommes et 1 mort sur 23 chez les femmes, seraient imputables à la consommation d'alcool, qui interviendrait également dans 10% des coûts de santé par an (Rehm et al. 2013). Ces données montrent que les troubles liés à l'alcool devraient être une priorité médicale et sociale.

1.2 Trouble de l'usage d'alcool

La 5^e édition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) inclue le diagnostic de trouble de l'usage d'alcool (TUA), remplaçant les diagnostics d'abus et de dépendance à l'alcool du DSM-IV. La présence et la sévérité du trouble sont considérées, sur la période des 12 mois précédents, par l'intermédiaire de 11 critères cliniques (cf Figure 1) : le trouble est considéré comme léger lorsque 2 à 3 symptômes, moyen lorsque 4 à 5, sévère à partir de 6.

Dimension	Critères du DSM-5
Perte de contrôle	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consommation d'alcool en plus grande quantité ou sur une plus longue période que prévu 2. Désir ou efforts infructueux de s'abstenir 3. Temps passé à chercher, consommer ou se remettre des effets de l'alcool 4. <i>Craving</i>, envie ou besoin impérieux de consommer de l'alcool
Risque social et physique	<ol style="list-style-type: none"> 5. Incapacité à remplir les obligations majeures 6. Poursuite des consommations en dépit de conséquences sociales ou interpersonnelles 7. Diminution des activités sociales ou des hobbies du fait de la consommation 8. Utilisation répétée dans des situations dangereuses 9. Poursuite des consommations en dépit de conséquences physiques négatives
Dépendance physiologique	<ol style="list-style-type: none"> 10. Tolérance, marquée par des effets diminués 11. Symptômes de sevrage, ou consommation pour éviter ces symptômes

Figure 1 : Critères diagnostiques du TUA dans le DSM-5

Durant les dernières décennies, les études de neuroimagerie ont mis en évidence des atteintes structurelles et fonctionnelles chez les patients atteints de TUA (Bühler & Mann, 2011(1); Rolland, Dricot, Creupelandt, Maurage, & De Timary, 2019(2)). Même si ces atteintes semblent concerner la quasi totalité des régions cérébrales, l'observation répétée d'une altération du lobe frontal a mené à l'émergence de l'hypothèse de l'atteinte frontale (Moselhy et al., 2001(3)), qui considère que les symptômes relatifs au TUA sont dus à des atteintes du cortex frontal et préfrontal.

En accord avec ce postulat, les explorations neuropsychologiques suggèrent que le TUA serait caractérisé par des déficits des fonctions exécutives (Ihara et al., 2000(4)) et montrent

un lien entre les altérations préfrontales et le trouble dysexécutif (Nakamura-Palacios et al., 2014(5)).

Selon le modèle de Miyake(6), ces fonctions représentent "l'ensemble des processus cognitifs de haut niveau qui gouvernent les actions dirigées vers un but et les réponses adaptatives face à une situation nouvelle ou complexe", séparées en deux temps: le premier temps de flexibilité, "*shifting*" qui permet de basculer d'une tâche à une autre en fonction des contingences environnementales et le second temps de contrôle et de régulation de l'action ; ce second temps est lui-même divisé en deux phases, avec d'abord la mise à jour ("*updating*" des représentations en mémoire de travail pour coder l'information entrante et remplacer l'information préexistante par une information plus récente et plus pertinente, puis l'inhibition cognitive afin de trier les informations pertinentes en mémoire de travail. Selon l'hypothèse du lobe frontal, le TUA se caractériserait par un déficit de l'inhibition (Noël 2007(7)), menant à une incapacité à contrôler les comportements de consommation d'alcool.

Néanmoins, la littérature actuelle montre que les troubles cognitifs associés au TUA ne se limitent pas à l'inhibition, ni même aux fonctions exécutives. En effet, les résultats d'une étude récente explorant les fonctions exécutives selon le modèle théorique de Miyake chez des individus avec TUA post-détox suggèrent que la composante d'inhibition ne serait pas la plus affectée (Brion et al., 2017(9)). Par ailleurs, Stravo et al. (2013)(8), qui ont réalisé une méta-analyse considérant 12 domaines cognitifs : (quotient intellectuel, fluence verbale, vitesse de traitement, mémoire de travail, attention, résolution de problèmes/fonctions exécutives, inhibition/impulsivité, apprentissage verbal, mémoire verbale, apprentissage visuel, mémoire visuelle et habiletés visuospatiales) et ont observé: une taille d'effet moyenne était observée pour 11 domaines à 1 mois, dix entre 2 mois et un an, des effets de petites tailles pour tous

les domaines à plus d'un an (à l'exception de l'inhibition/impulsivité, à cause d'un manque de données).

Au début des années 2000, une proposition alternative à l'hypothèse du lobe frontal apparaît avec l'émergence du modèle "*dual-process*" appliqué aux addictions, qui demeure actuellement le modèle prépondérant. Le principal apport de cette théorie est de considérer que le TUA est lié, en plus des atteintes exécutives, à une sensibilité augmentée aux stimuli liés à l'alcool, menant alors à des réponses automatiques face à ces signaux. En effet, en parallèle des atteintes frontales, plusieurs études rapportent chez les sujets avec TUA récemment sevrés montraient, comparés aux contrôles, une augmentation des réponses dans le striatum et dans les régions limbiques face aux stimuli liés à l'alcool (Braus et al., 2001(10) ; Grüsser et al., 2004(11) ; Heinz et al., 2007(12) ; Wrase et al., 2007(13)), cet effet étant corrélé à la sensation de *craving* pour l'alcool (Wrase et al., 2007(13)) et à une augmentation du risque de rechute (Braus et al., 2001(10) ; Grüsser et al., 2004(11)).

Le modèle *dual-process* considère que toute prise de décision repose sur l'interaction entre deux systèmes : un système réflexif (impliquant majoritairement les régions frontales et responsable des réponses délibérées et contrôlées) et un système impulsif (impliquant les régions limbiques/striatales, assurant le déclenchement automatique de réponses appétitives). Une réponse appropriée face à un stimulus appétitif tel que l'alcool requiert un équilibre entre ces deux systèmes : l'activation du système automatique impulsif (qui est adaptatif et nécessaire par ailleurs, en particulier pour initier une action) contrôlée par le système réflexif (décider si la stimulation devait être approchée ou évitée selon le contexte). Le TUA serait donc caractérisé par un déséquilibre entre ces deux systèmes avec une

suractivation du système impulsif et une sous-activation du système réflexif menant les individus avec TUA à ne pas contrôler leur comportement de consommation. Il existerait à la fois, un biais d'approche, soit des tendances à l'action automatiquement activées pour approcher l'alcool en raison de l'importance motivationnelle attribuée (Ernst et al., 2014(14) ; Wiers et al., 2011(15)), et un biais attentionnel envers les stimuli liés à l'alcool, c'est-à-dire une attribution accrue de ressources attentionnelles envers ces stimuli (Wiers et al., 2007(16) ; Field and Eastwood, 2005(17)).

Il faut toutefois noter que tous les patients TUA ne présentent pas nécessairement de troubles cognitifs (Alarcon et al., 2015(18) ; D'Hondt & al., 2018(19)), et que lorsqu'ils sont présents, ces troubles cognitifs observés pourraient être associés aux comorbidités psychiatriques fréquemment rencontrés chez les individus avec TUA, tels que les troubles de l'humeur ou anxieux (D'Hondt 2019(20)).

Même si la recherche dans ce domaine est plus récente, les résultats d'études sur les habiletés émotionnelles et interpersonnelles associées au TUA montrent bien qu'il existe également une hétérogénéité des profils de patients sur le plan des troubles affectifs (Maurage et al., 2017)(21).

Cette hétérogénéité tant cognitive qu'émotionnelle, correspond bien à la clinique et vient fragiliser le maintien d'abstinence.

Le taux de rechute chez les individus avec un TUA ayant fait un sevrage reste malheureusement très haut : au moins 50% dans les six mois à un an suivant le traitement (Krampe, Stawicki, Hoehe, Ehrenreich 2007(22) ; McKay, Franklin, Patapis, Lynch 2006(23) ; Moos 2006(24)).

Nous savons que les cognitions via le modèle du *dual-process*, sont liées aux rechutes avec le biais d'approche et le biais attentionnel. Néanmoins, des études interrogeant directement les patients sur les raisons qu'ils identifient pour justifier la rechute suggèrent que des facteurs émotionnels et interpersonnels seraient prépondérants avec notamment le vécu d'émotions négatives et des conflits avec une atteinte du sentiment d'efficacité interne (Marlatt, 2002(25) ; Zywiak, Westerberg, Connors, & Maisto, 2003(26)). Ces notions tant comportementales que émotionnelles sont d'ailleurs évoquées dans modèle de Marlatt et Gordon(27), réactualisé Witkiewitz et Marlatt 2004(28), préconisé par la Société Française d'Alcoologie, pour la prévention de la rechute.

Face à ces nouveaux éléments, ce taux de rechute et l'impact de l'alcool, il paraît nécessaire d'affiner les évaluations diagnostiques des patients, et d'élaborer de nouvelles stratégies de prises en soins avec un renouvellement des stratégies thérapeutiques.

Récemment, d'abord dans le traitement des signes négatifs de la schizophrénie, puis étendu à d'autres à l'addictologie, on assiste à un intérêt croissant vers la remédiation cognitive (Rupp et al. (29), Houben et al. 2012(30), Rinck et al, 2018(31), Wojtalik et al 2016(32)) afin de restaurer les déficits cognitifs et les fonctions affectives parmi les individus avec un TUA. La remédiation cognitive met l'accent sur l'entraînement métacognitif et l'apprentissage stratégique, ce qui demande aux patients d'utiliser leurs ressources cognitives vers un objectif de soins défini autour d'activités de la vie réelle, en étant guidés par le thérapeute. Cela permet d'augmenter l'efficacité des soins que ce soit sur des atteintes cognitives (Verdejo Garcia et al 2019(33)) ou émotionnelles (Rupp et al, 2012(34)). Etant donné la multitude d'atteintes cognitives et émotionnelles possibles dans le spectre hétérogène des

profils associés au TUA, et donc les moyens nécessaires à des bilans exhaustifs, cette approche nécessite une évaluation clinique préalable pour orienter les bilans, et une priorisation de la prise en soin. Cette priorisation se fera sur l'éventuel lien entre le déficit et la rechute (Rolland et al. 2019(35)).

Face à une telle hétérogénéité des profils cognitifs et émotionnels, reflétant la nature multi-déterminée du TUA, il s'agirait de mieux percevoir les facteurs de cette hétérogénéité avec en particulier des facteurs d'émergence et de maintien du trouble.

1.3 Exposition prénatale à l'alcool

Le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) est une entité diagnostique apparue très récemment dans l'histoire de la médecine, puisqu'elle a été décrite en 1968 par Dr Lemoine, pédiatre français et en parallèle, en 1973 par Jones et Smith, chercheurs de la côte Ouest des Etats-Unis, avant d'être nommé ainsi à partir de 1994. Les critères diagnostiques sont au nombre de 5 : (1) Alcoolisation maternelle confirmée et documentée ; (2) Dysmorphie faciale ; (3) Retard staturo-pondéral ; (4) Anomalies de développement du système nerveux central ; 5. Troubles cognitifs et comportementaux [Institute of Medicine, 1996].

Les répercussions se manifestent donc tant sur le plan physique (retard de croissance et dysmorphie faciale) que sur le plan neurologique avec des anomalies sévères du système nerveux central (SNC) dont une microcéphalie, ainsi qu'une atteinte cognitive et comportementale (déficit intellectuel et cognitif, troubles de l'apprentissage et du langage, une atteinte des fonctions exécutives, des processus visuo-spatiaux, de la mémoire et de l'attention). Plus tard ont été décrits des effets dus à une EPA, ne remplissant pas tous les

critères du SAF, menant à l'apparition de multiples termes comme SAF partiel (SAFp), effets d'alcoolisation fœtale (EAF), troubles neurodéveloppementaux liés à l'alcool (TNDLA), ou encore anomalies congénitales liées à l'alcool (ACLA). Dès lors se pose la question de l'hétérogénéité des formes observées. De manière plus récente, en particulier au Canada, (Chudley et al. 2005(36)), une nouvelle appellation est utilisée pour refléter le continuum de toutes les anomalies causées par la consommation d'alcool pendant la grossesse : le "trouble du spectre de l'alcoolisation fœtale" (TSAF), fait ainsi référence à un spectre de troubles, selon les niveaux d'EPA. Par ailleurs, le DSM-5 considère le diagnostic de "trouble neurodéveloppemental lié à une EPA" (TND-EPA) (Kable et al. 2017(37)) pour désigner le même trouble, mais centré sur le profil neuropsychologique.

Les effets de l'EPA vont en effet dépendre de la quantité et de la durée de la consommation d'alcool ainsi que des périodes de la grossesse concernées (EPA données biologiques(38) ; Coles, 1994(39) ; May et al 2013(40)).

Comme illustré dans la Figure 2, le risque d'impact organique est plus important les premières semaines, alors le risque sur le développement du SNC est important quelle que soit la période de la grossesse.

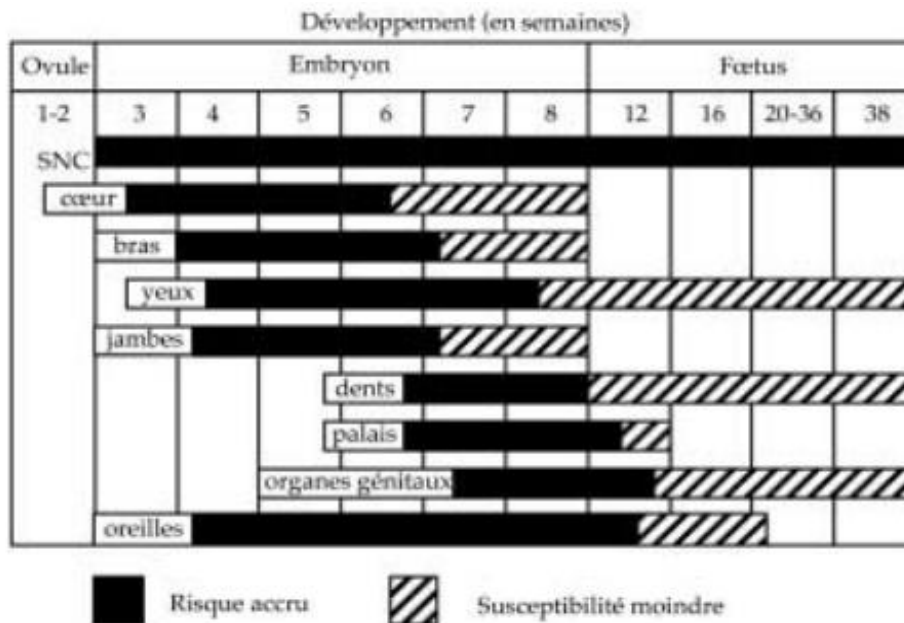


Figure 2 : tableau des risques de l'exposition à l'alcool sur les organes

L'EPA, même modérée, est donc susceptible de créer des atteintes du SNC, touchant les fonctions affectives et cognitives. Ces altérations seraient alors susceptibles de rendre les individus EPA plus à risque de développer un TUA.

Dans l'étude de Baer et al. 2003(38), il a été montré que l'EPA constitue un facteur risque de développer un TUA à l'âge adulte, indépendamment de la quantité d'alcool consommée par la mère. Il est aussi fréquent de constater un antécédent d'EPA chez les sujets TUA (Danel & Karila, 2004(39)). Les troubles cognitifs et/ou affectifs liés à l'EPA pourraient être une explication de ce risque de développer un TUA, comme suggéré par l'étude de Cottencin et al 2009(40).

Comme proposé par Ann Streissguth en 1991 dans le JAMA, en étendant son propos sur le SAF au TND-EPA, "ce n'est pas un trouble uniquement juvénile, il existe une progression à

long-terme du trouble à l'âge adulte, dans lesquels les comportements inadaptés représentent un grand challenge à gérer".

1.4 Objectif

La littérature sur les conséquences de l'EPA à l'âge adulte demeure rare, en particulier en considérant les troubles neuropsychologiques. Il n'existe pas à l'heure actuelle de revue de littérature, ce qui limite notre compréhension des troubles associés et de leur impact sur la santé des individus concernés.

L'objectif de ce travail est donc de faire une revue systématique de la littérature sur les habiletés cognitives et émotionnelles chez les adultes ayant été exposés prénatalement à l'alcool.

2 Méthode

2.1 Identification des articles et procédure de sélection (Figure 3)

Nous avons suivi les recommandations *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), et adhéré à leur *checklist* à 27-items (Moher et al., 2009(41)) pour conduire cette revue systématique. Nous avons consulté en avril 2020, trois bases de données (PsycINFO, Pubmed et Scopus) en se centrant sur les articles en anglais, évalués par les pairs. La phrase de recherche combinait des termes liés: à l'EPA sur la base ceux choisis par Maurage et al. 2020(42), ("prenatal alcohol exposure" OR "fetal alcohol exposure" OR "fetal alcohol spectrum disorder"); à l'âge ("adult"); , aux processus cognitifs et affectifs sur la base de ceux utilisés par Rolland et al. (2019)(32) ("neurocognitive" OR "neuropsychological" OR "visuomotor" OR "visual motor" OR "attention" OR "memory" OR

"impulsivity" OR "updating" OR "flexibility" OR "executive" OR "attentional bias" OR "approach bias" OR "empathy" OR "emotion" OR "theory of mind").

Les recherches initiales ont permis d'identifier 112 papiers dans PsycINFO, 153 dans Pubmed et 328 dans Scopus. Pour Scopus, le nombre d'articles a été réduit à 174 en sélectionnant uniquement les articles expérimentaux, en anglais, concernant les adultes humains, soit un total de 439 papiers. Nous avons ensuite suivi une procédure en 3 étapes pour sélectionner les papiers (cf Figure 3) : premièrement, nous avons retiré les doublons (n=166), pour aboutir à 273 papiers uniques. Deuxièmement, après lecture des titres et des résumés (et des articles entiers en cas de doutes), nous avons exclu 219 articles, car ils ne rapportaient pas les résultats d'études longitudinales ou de comparaison de groupes (N=47), n'étaient pas écrits en anglais (N=1), ne rapportaient pas les résultats d'études expérimentales (N=7), ne concernaient pas des participants adultes humains (sur animaux N=53 et chez enfants/adolescents N=111). Troisièmement, les 54 articles restants furent examinés par une lecture complète des articles, menant à l'exclusion de 36 papiers car ils n'étaient pas centrés sur l'EPA (N=14), étaient focalisés sur d'autres produits (N=3), ne contenaient pas d'évaluation cognitive ou affective, ou d'imagerie cérébrale (N=10), ou ne caractérisaient pas les troubles neurocognitifs ou affectifs associés à EPA (N=10). Cette procédure a donc permis d'inclure 17 articles dans la revue systématique de la littérature. l'analyse des bibliographies issues de ces articles nous a fait permis d'identifier un article supplémentaire (Kerns et al., 1997(43)), pour un total de 18 articles.

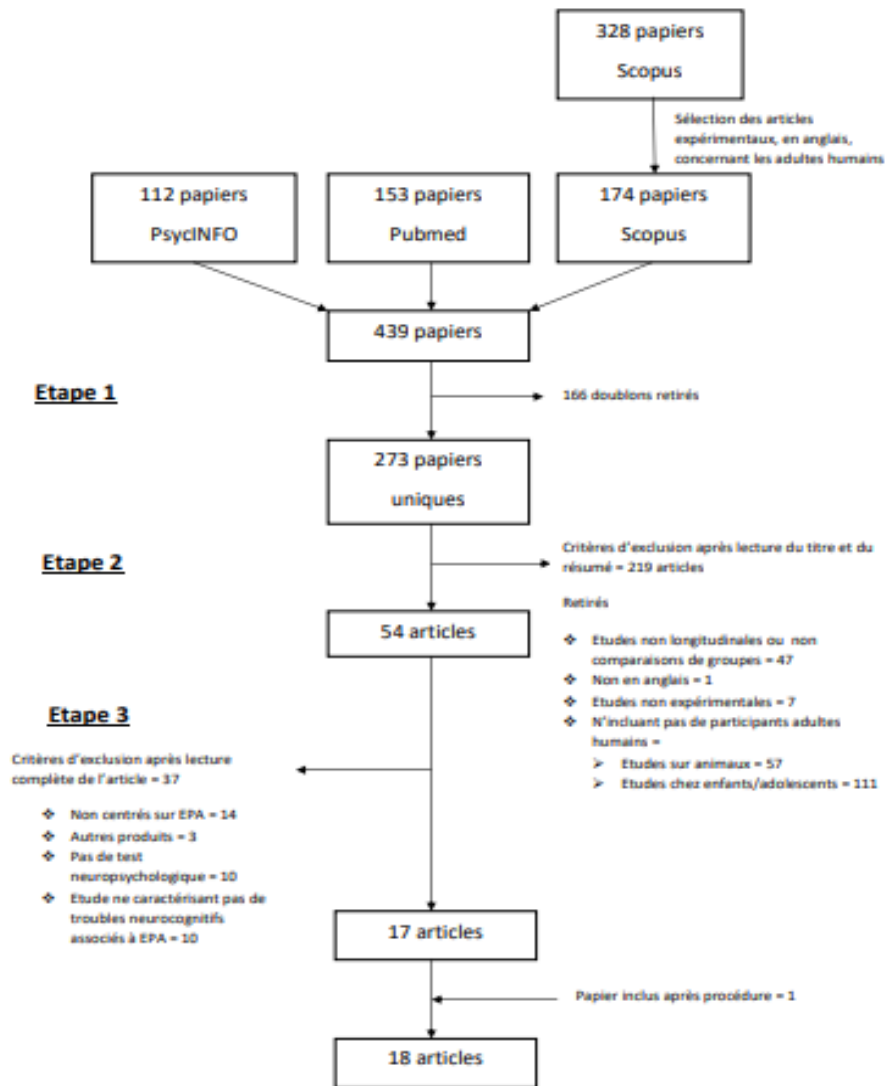


Figure 3 : diagramme de flux de la revue de littérature

2.2 Evaluation de la qualité méthodologique

Nous avons évalué la qualité méthodologique de chaque étude en utilisant une version adaptée de la "quality assessment tool for observational cohort and cross-sectionnal studies" développée par le *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI, 2014), suivant la méthode employée par Maurage et al. (2020). Nous avons retiré 2 items qui ne semblaient pas pertinents dans le cadre de ce travail, et quelques items sur la sélection de participants

(item 4), analyses statistiques (item 5), mesures de l'exposition (item 9), mesures des résultats (item 11), et des variables confondantes (item 14) incluant plusieurs sous-questions furent donc divisés en items séparés. Le score final comprenait 18 questions avec des réponses binaires (Oui/Non), menant à score maximal de 18. Pour chaque étude, nous avons donc calculé un pourcentage de réponse "Oui", pour évaluer la qualité globale des papiers. La qualité méthodologique était considérée comme faible pour des scores inférieurs à 50%, moyenne entre 50 et 69%, bonne entre 70 et 79%, et forte pour à partir de 80% (Black et al., 2017). Les études de qualité faible étaient exclues.

Le tableau annexe 3 reprend le détail de chacun des scores.

2.3 Extraction des données et synthèse

Nous avons identifié les principales caractéristiques de chaque article en collectant les données concernant les participants (taille de l'échantillon, âge, *sex ratio*, critères d'inclusion et d'exclusion), variables liées à l'alcool et à la santé (diagnostics psychiatriques/neurologiques, consommation d'alcool, comorbidités psychopathologiques), s'il s'agissait d'une étude comparative, le comparateur (taille du groupe contrôle, variables appariées), s'il s'agissait d'une étude longitudinale, de la nature du suivi et évaluations, le design expérimental (processus mesurés, tâches, stimuli) et les résultats (principaux résultats, limites, conclusions, qualité méthodologique). Les tableaux annexes 1 et 2 présentent la synthèse des données extraites pour chaque étude.

3 Résultats

3.1 Qualité méthodologique des études

La qualité méthodologique était considérée comme faible pour des scores inférieurs à 50%, moyenne entre 50 et 69%, bonne entre 70 et 79%, et forte pour à partir de 80% (Black et al., 2017). Les études de qualité faible étaient exclues. Aucune étude n'avait calculé au préalable sa population nécessaire, et peu d'étude contrôlait l'exposition. Nous n'avons pas de papier de qualité faible à exclure, 11 articles de qualités moyennes, 4 de qualités bonnes, 3 de qualités fortes.

3.2 Fonctions cognitives générales

Santhanam et al., 2009(47) proposait une mesure cognitive globale à partir d'une tâche arithmétique tandis que l'activité cérébrale des participants était mesurée en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Les sujets étaient 54 jeunes adultes âgés de 20 et 26 ans recrutés au sein d'une cohorte constituée pour une étude longitudinale en milieu hospitalier entre 1978 et 1986, alors que leurs mères consultaient pour des soins prénataux. Ils étaient séparés en 3 groupes : EPA et dysmorphie faciale (n = 19), EPA non dysmorphiques (n = 18), contrôles non exposés de la même population socio-économique (n = 17). Tous les participants furent évalués en utilisant une *checklist* de dysmorphie (Fernhoff et al., 1980). L'étude évaluait la performance lors d'une tâche de soustraction effectuée en parallèle d'une tâche utilisant des lettres pour différencier l'activité cérébrale cognitive et motrice de l'activité arithmétique à l'IRMf 3T. L'EPA était associée à diminution des capacités arithmétiques et de tels déficits étaient le résultat de dommages dans les régions connues pour être associées avec les calculs mathématiques. Spécifiquement, les EPA dysmorphiques étaient des difficultés à recruter des neurones des régions pariétales bilatérales et frontale médiale. Les résultats de cette étude supportaient l'hypothèse d'une relation directe entre EPA et des dommages cérébraux.

L'étude de Ma et al., 2005 (48) a évalué l'impact de l'EPA sur le corps calleux. Le corps calleux correspond à la plus importante commissure du cerveau, car elle relie les quatre lobes entre eux (lobes frontaux, temporaux, pariétaux et occipitaux gauche et droit). Le corps calleux est un lieu de croisements d'axones et assure donc le transfert d'informations entre les deux hémisphères et ainsi leur coordination. Seize jeunes adultes SAF, de 18 à 22 ans, furent recrutés au sein d'une cohorte enrôlée pour une étude longitudinale étudiant les effets de l'EPA sur le développement. Le recrutement a été effectué prénatalement dans un Hôpital urbain d'Atlanta entre 1978 and 1986. L'échantillon a été divisé en deux groupes : 9 sujets avec SAF et 7 sujets contrôles. Les sujets passaient un WISC-III pour évaluer le QI global. L'analyse du corps calleux a été effectuée grâce à l'IRM, à partir d'images sagittales, pondérées T1. Les résultats des mesures morphométriques étaient comparables entre les deux groupes. Néanmoins, l'analyse des mesures de l'anisotropie de la diffusion a révélé des différences significatives. A l'IRM, sous son champs magnétique, la diffusion moléculaire n'est pas équivalente dans toutes les directions, elle est facilitée le long des fibres axonales et réduite perpendiculairement aux fibres, c'est ce qui est appelé anisotropie de diffusion, traduisant la trajectoire d'une fibre axonale. Ainsi, cette différence traduit des directions axonales différentes, et donc un transfert d'informations différent entre les deux lobes suite à l'EPA. L'intégrité des corps calleux chez les sujets SAF peut être compromise et suggère l'utilité d'une mesure de l'anisotropie de la diffusion pour discriminer les sujets EPA des autres.

3.3 Fonctions exécutives (FE)

L'étude de Bookstein et al., 2002 (49) a évalué les FE de 15 personnes atteintes de SAF et de 15 individus présentant un SAF partiel, qui ont été comparés à 15 sujets contrôles (moyenne d'âge étant à 23 (18-36)). Les évaluations des FE ont été conduites à l'aide : du *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST ; évaluant la flexibilité mentale et l'inhibition), du *Trail Making Test* (TMT ; évaluant la flexibilité mentale et l'attention visuelle), du *Stroop* (pour l'inhibition), du *Cognitive Estimation test* (évaluant l'application de stratégies et la plausibilité) et d'un test de fluence verbale. Les auteurs ont également réalisé une analyse morphométrique du corps calleux par IRM afin d'étudier les différences entre les participants avec et sans EPA et d'évaluer les liens entre la forme du corps calleux et les performances aux tests neuropsychologiques. Un profil en lien avec l'EPA ressortait de cette étude, caractérisé par un déficit de la sous composante de flexibilité mentale des FE (un haut taux d'erreurs et de persévérations au WCST) et un corps calleux plus épais et peu étendu dans l'axe sagittal (altération dans les fibres de substance blanche) par rapport aux individus contrôles et à ceux ayant un déficit moteur. Ce profil ne variait pas en fonction du statut SAF/SAF partiel et était non corrélé au QI, suggérant selon les auteurs qu'il reflétait les effets directs de l'alcool sur les FE. De plus, la dysmorphie faciale n'était pas suffisamment sensible pour montrer la dimension de l'EPA sur le comportement et le cerveau. L'IRM permettait de repérer des individus déficitaires dans les FE (par un corps calleux plus épais) sans pour autant qu'ils soient catégorisés SAF.

L'étude de Malisza et al., 2005 (50) a aussi utilisé l'IRM pour mettre en évidence des différences anatomiques potentielles entre un groupe de 14 enfants et 10 adultes diagnostiqués TSAF et un groupe de 15 enfants et 10 adultes sans TSAF. L'IRM a également été utilisée pour évaluer les différences d'activation cérébrale pendant la

réalisation de la tâche de n-back (évaluant la composante de mise à jour en mémoire de travail). De plus, les auteurs mesuraient la flexibilité mentale et l'inhibition avec le WCST. Les résultats comportementaux montraient une moins bonne performance dans la tâche de n-back chez les TSAF, aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Les analyses des données d'IRMf suggéraient qu'il existait des différences d'activation liées à la mémoire de travail entre les groupes, avec notamment une activité accrue dans le cortex frontal inféro-médian chez les individus TSAF par rapport aux contrôles, montrant ainsi une altération fonctionnelle des régions pré-frontales en lien avec le TSAF. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différences significatives entre les 2 groupes pour le WCST : les personnes souffrant d'un SAF pourraient avoir un problème de mémoire de travail sans montrer de problèmes associés dans l'apprentissage des règles et dans le contrôle inhibiteur. Ainsi, seule une composante spécifique des FE pourrait être touchée. Il n'y a pas d'amélioration des performances avec l'âge : les troubles dysexécutifs sont persistants.

L'étude de Caspers et Arndt., 2010 (51) s'est focalisée spécifiquement sur la mémoire de travail, composante nécessaire à l'utilisation et à la mise à jour des informations stockées. Trois cent quinze adultes adoptés ont été suivis et leurs niveaux de dépendance à l'alcool, leurs morphologies faciales et leurs cognitions ont été mesurées. Les auteurs ont évalué la mémoire de travail par un index de la *Weschler Memory Scales III* (WMS III). Une fissure palpébrale courte, caractéristique d'un SAF et donc d'une EPA, était associée à une baisse de la capacité en mémoire de travail. Les auteurs ont donc mis en évidence un déficit spécifique des FE lié à la présence de manifestations physiques de l'EPA.

De même, Coles et al., 2011(52) ont étudié la mémoire de travail, ainsi que le volume cérébral à l'IRM. La population de cette étude est composée de 30 individus dysmorphiques et 36

ARND, mais 16 exclus, comparés à 26 sujets contrôles. Leur mémoire de travail et leurs capacités d'apprentissage ont été évalués avec le *Verbal Selective Reminding Test* (VSRT) et le *Non Verbal Selective Reminding Test* (NVSRT). Leur fonctionnement global a aussi été mesuré avec le *Waschler Abbreviated Scale of Intelligence* (WASI). Une IRM pondérée T1 (3T) a permis de mesurer des volumes cérébraux (hippocampe, cortex entorhinal, gyrus parahippocampique, gyrus fusiforme). Globalement, les cerveaux des EPA présentaient un volume réduit, y compris chez les ARND. Les auteurs ont retrouvé de plus faibles performances sur l'apprentissage et encore plus sur les tâches de rappel (verbal ou non verbal). Les résultats du groupe ARND semblent intermédiaires entre les non exposés et les dysmorphiques. La mémoire verbale et la mémoire non verbale sont touchées de manière identique. En imagerie, on relève un effet de l'EPA sur l'hippocampe, en particulier à droite, avec une diminution de volume.

Contrairement aux études précédentes, l'étude de Rangmar et al., 2015(53) retrouvait un déficit plus global des FE, impactant plusieurs composantes. Vingt adultes avec un SAF ont été comparés à 20 adultes contrôles sans SAF. L'évaluation des FE a été conduite par le *Berg's Card-sorting Test-64*, une version du WCST évaluant la flexibilité cognitive et le contrôle inhibiteur, et par le test *Tower of Hanoi* (planification, inhibition). Les auteurs ont également réalisé une évaluation de la mémoire de travail par le *Digit Span Test* et une évaluation des comportements adaptatifs par l'échelle *Sense of Coherence Scale* (SoC). Un déficit de la mémoire de travail et de la flexibilité était retrouvé chez les SAF par des scores inférieurs au *Digit Span Test* et au *Berg's Card-sorting Test-64*. La planification et l'inhibition étaient aussi impactées car les porteurs d'un SAF avaient besoin de plus d'étapes pour résoudre les tâches du test *Tower of Hanoi*. Le faible score SoC sur la composante Gestion retrouvé en présence d'un SAF met en évidence une difficulté de planification.

L'étude longitudinale de Brintnell et al., 2019(54) suivait, pendant 18 mois, 49 hommes incarcérés diagnostiqués avec TSAF. Les auteurs ont réalisé une évaluation des FE par le *Stroop* (contrôle impulsif), le TMT (flexibilité et attention visuelle). *L'Independent Living Scales* (ILS) évaluait la capacité à vivre de façon autonome, ce qui est en partie permis par une bonne performance dans les FE par le biais de la mémoire de travail, de la résolution de problèmes, de la gestion d'un budget. L'échantillon présentait une performance faible en termes de résolution de problèmes et de gestion d'un budget (score bas à l'ILS) par rapport à la population générale. De plus, les auteurs ont retrouvé une relation significative entre le groupe de récidivistes et un score faible à ILS ou au TMT ; il y aurait donc un lien entre les difficultés sociales accrues et une faible autonomie, un déficit de l'inhibition, de la flexibilité et de l'attention. Les entités cliniques retrouvées dans l'étude montrent deux types de profils : un profil où les atteintes sont centrées autour des fonctions exécutives avec un déficit en jugement, résolution de problèmes et raisonnement, associés avec une augmentation de l'épaisseur du corps calleux, l'autre profil aurait des atteintes motrices au premier plan.

Les FE fonctionnent par intégration de processus cognitifs de base et donc sont souvent affectées par l'intelligence globale. Connor et al, 2000(55) ont tenté de distinguer l'impact de l'EPA sur les FE, de celui sur le QI ayant lui-même des conséquences sur les FE (Figure 4)(55).

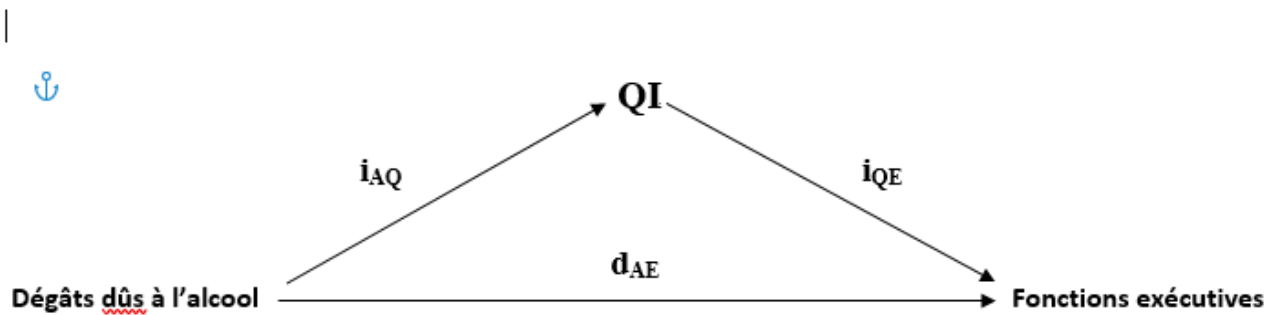


Figure 4. Modèle de l'effet de l'alcool sur les FE avec 2 chemins (direct et indirect), Connor et al., 2010

Les participants étaient issus de 2 études distinctes : une étude longitudinale de 419 individus suivis depuis la naissance avec une EPA variable et une étude comparative comprenant un groupe d'hommes diagnostiqués avec un SAF (15) ou un SAF partiel (15) et de 15 hommes contrôles. Huit tests ont été utilisés afin d'évaluer les différentes composantes des FE : WCST (flexibilité et inhibition), *Cognitive Estimation* (estimation de mesures d'objets), COWAT et *Ruff's Figural Fluency Test* (fluence verbale), TMT (flexibilité et attention), *Stroop* (inhibition), *Consonant Trigrams Test* et *Digit Span* (mémoire de travail). En parallèle, une évaluation du QI a été réalisée. Les effets directs ont été mesurés en calculant la différence entre les scores aux tests des FE et la prédiction de ces scores à partir du QI des participants. Les individus avec un SAF ou un SAF partiel présentaient des scores significativement inférieurs à ceux du groupe de comparaison (contrôles et sujets de l'étude longitudinale avec faible taux d'EPA) pour quasiment tous les tests. Leurs performances étaient moindres par rapport à celles prédites par le QI pour le WCST, la tâche de *Stroop*, le TMT, le score de production dans le *Ruff's Figural Fluency Test*, le *Consonant Trigrams Test*. Cela suggérait, selon les auteurs, que les déficits exécutifs liés à ces tests étaient le résultat direct de l'effet de l'EPA tandis que les autres étaient expliqués entièrement par le QI. Enfin, les déficits de FE induits par l'EPA n'étaient pas plus sévères pour les porteurs d'un SAF par rapport à un SAF partiel.

Le contexte familial de l'individu avec EPA est à considérer puisqu'il risque d'être défavorable du fait de la probable dépendance à l'alcool des parents, avec une influence sur les soins reçus dans l'enfance et donc sur le développement cognitif de l'enfant (Eiden et al., 2007(56)). L'étude de Cottencin et al. 2009(57) a considéré cette influence de l'environnement familial en comparant des adultes dépendants à l'alcool avec antécédent d'alcoolisme chez le père et la mère (10) à des adultes contrôles dépendants à l'alcool avec antécédent d'alcoolisme chez le père uniquement (10). Cela permettait ainsi d'évaluer spécifiquement les conséquences de l'EPA. Les auteurs ont évalué l'attention sélective par le *Cancellation Test*, l'inhibition par le test de *Stroop* et la flexibilité cognitive par le TMT. Ils ont également répertorié les antécédents de troubles mentaux liés à un déficit des FE et notamment le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (Lawrence et al., 2004(58)), les comportements violents sous alcool et le comportement suicidaire (Brower et al., 2001(59)). Les patients ayant subi une EPA étaient significativement plus lents que les patients contrôles dans la réalisation de chaque test et présentaient plus de déficits secondaires liés aux troubles dysexécutifs. Il y a bien un déficit des FE qui serait attribuable à l'EPA.

Les résultats des études précédentes sont à modérer par les résultats d'autres études n'observant pas de déficits des FE en lien avec l'EPA. Ainsi, l'étude de Burden et al., 2010(60) n'a pas mis en évidence de déficits des FE spécifiquement attribuables à l'EPA. Elle a comparé 79 enfants inclus à la naissance avec ou sans EPA et suivis jusqu'à leurs 19 ans. Le diagnostic de TDAH a été posé pendant l'enfance pour 38% d'entre eux. Une évaluation du contrôle inhibiteur a été réalisée par la tâche *Go/No Go* tandis que les potentiels évoqués étaient enregistrés à partir des électroencéphalogrammes des participants. Seuls les individus souffrant de TDAH et sans EPA présentaient une P3 diminuée en No Go à l'EEG.

La P3 reflète les capacités d'inhibition permettant l'actualisation du contexte face à une nouveauté, par la mise en jeu de processus attentionnels frontaux et de la mémoire de travail. Cela suggérerait une différence au niveau du traitement cérébral entre les individus TDAH selon qu'ils présentent une EPA ou non. Aucun effet spécifique de l'EPA sur le contrôle inhibiteur n'a été retrouvé ni au niveau comportemental (temps de réponse à la tâche pas différent entre EPA et contrôles) ni au niveau électrophysiologique (amplitude de la P3 pas différente entre EPA et contrôles).

3.4 Fonctions attentionnelles

Connor et al., 1999(61) ont évalué l'attention visuelle et auditive de sujets SAF, de sujets EAF et de contrôles. Il s'agit d'une étude pilote pour une étude prospective longitudinale sur 21 années de l'Université de Washington, évaluant les séquelles neuropsychologiques de l'EPA de différents niveaux. Cette étude pilote a comparé 11 adultes sans retard mental avec SAF/EAF et 9 contrôles, sans déficit intellectuel, matchés sur l'âge, sans EPA connue. Les auteurs ont utilisé 4 tests : deux tests sélectionnés pour mesurer l'attention visuelle, le *Letter Cancellation Test* LCT (mesure l'habileté du sujet à fixer son attention visuelle) et le *Continuous Performance Task* CPT (attention visuelle maintenue et une version auditive d'attention maintenue), et deux tests sélectionnés pour mesurer l'attention auditive, le *Consonant Trigrams Task* CIT (habileté des sujets à simultanément maintenir deux ensembles d'informations auditives et de déplacer leurs attentions de l'une à l'autre) et *Attention Process Training Test* AFT (réussir une tâche d'attention sélective auditive tout en scannant visuellement une lettre d'annulation : un autre test de déplacement d'attention). La version raccourcie du *Talland LCT* (Talland, 1965) mesurait l'habileté des sujets à concentrer leur attention visuelle. Le *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised* WAIS-R a été utilisé pour évaluer le lien entre intelligence et attention. les auteurs n'ont pas retrouvé de

différences significatives entre EAF et SAF avec des atteintes dans les deux modalités (visuels et auditifs), bien que plus marqués pour l'audition. Ces observations vont bien dans le sens d'atteintes attentionnelles, même en l'absence de dysmorphie faciale, avec des profils hétérogènes.

Lors d'une étude IRMf, Li et al. 2008(62) ont comparé 7 jeunes adultes EPA avec 7 contrôles, recrutés au sein d'une cohorte longitudinale étudiant les effets de l'EPA sur le développement. Les mères étaient questionnées sur leur consommation d'alcool en anténatal. L'étude employait IRMf pour différencier l'activité cérébrale entre la fixation visuelle et une condition d'attention soutenue. Les résultats montraient que les réseaux cérébraux activés pendant une tâche d'attention soutenue étaient généralement moins étendus chez les sujets EPA que chez les contrôles, avec également être plus précis. La différence d'activation ne peut être entièrement attribuable à la différence anatomique. Elle pourrait s'expliquer par une plus faible suppression compétitive.

Dans la même lignée, Santhanam et al., 2011(63) ont étudié en IRMf, les impacts de l'EPA sur les fonctions attentionnelles et le réseau par défaut (*Default Mode Network*, DMN, constitué des cortex médial préfrontal médial (MPFC), du cortex cingulaire postérieur (PCC), du precuneus, des lobules pariétaux inférieurs (IPL), et des régions temporales médiales). Les sujets recrutés avaient entre 18 à 24 ans et ont été divisés en 3 groupes : EPA avec dysmorphie, EPA sans dysmorphie et contrôles. Les quantités d'alcool consommées par la mère pendant la grossesse ont été évaluées en anténatal. La tâche à réaliser dans l'IRMf était une tâche arithmétique (soustraction) en alternance entre une tâche contrôle. Les individus EPA dysmorphiques avaient une désactivation moindre du DMN pendant la tâche

cognitive. Une désactivation plus faible du DMN pourrait contribuer à une activation faible liée à la tâche, une modulation plus faible de l'attention sur la tâche, et une plus faible performance sur la tâche. De plus, il semble qu'il y ait une "déconnexion" entre les régions du DMN chez les individus avec EPA, reflétée dans la connexion fonctionnelle du réseau. L'EPA affecte tous les aspects du réseau du DMN, réseau de l'état de repos.

3.5 Fonctions sensorielles

L'étude de Hannigan et al., 2015(64) a évalué la perception olfactive des sujets avec EPA. Les sujets étaient sélectionnés au sein d'une cohorte d'afro-américains hommes ou femmes de 18-19 ans, établie auparavant dans le cadre de l'étude longitudinale SCHOO-BEE. Les consommations d'alcool de la mère étaient évaluées en anténatal par l'établissement d'un score de probabilité d'EAF. L'odorat était évalué à l'aide du *University of Pennsylvania Smell Identification test* (UP-SIT) et le test de la bouteille, mesurant à la fois la performance de reconnaissance de la nature, de l'intensité et du caractère plaisant des odeurs. L'étude a mis en évidence une différence significative entre les groupes avec une perception plus agréable de l'odeur d'alcool chez les sujets EPA, et ce en absence de différence significative dans la capacité à identifier une odeur d'alcool ou d'en noter l'intensité. Il est à noter que plus l'EPA était importante, plus la perception positive des odeurs d'alcool était retrouvée. Il s'agit donc d'un effet de dose, soit un argument très fort en faveur d'un lien de causalité. L'EPA semble changer la valeur de plaisir associée à l'odeur d'alcool.

3.6 Fonctions mnésiques

Coles et al., 2010(65) ont comparés des individus avec EPA (n = 74) sans dysmorphie, des individus EPA dysmorphiques (n = 47), des sujets suivant une éducation spécialisée (n = 54)

et des individus contrôles (n = 59). Chaque passation comprenait 8 tâches d'apprentissage: le VSRT (*Verbal Selective Reminding Test*) et le NVSRT (*Non Verbal Selective Reminding Test*), le *Total Recall* (TR), le *Long-Term Storage* (LTS), le *Consistent Long-Term Retrieval* (CLTR), le *Delayed Recall* (DR)) et une évaluation du fonctionnement général avec le *Wechsler (1999) Abbreviated Scale of Intelligence* (WASI). Les auteurs ont montré que l'EPA entraîne une atteinte plus forte de l'encodage que de la récupération. Néanmoins, les déficits observés dans ces fonctions sont hétérogènes entre les sujets. Les sujets avec un effet physique avaient les conséquences les plus sévères. Il y a une tendance à un impact spécifique de l'EPA sur la mémoire avec ces difficultés d'encodage, néanmoins cette particularité paraît difficile à discriminer des déficits de performance associés aux autres troubles de l'apprentissage, du fait de l'hétérogénéité d'atteintes possibles.

3.7 Fonctions motrices

Bookstein et al. 2002(49) : 15 personnes atteintes de SAF et 15 individus présentant un SAF partiel, ont été comparés à 15 sujets contrôles (moyenne d'âge étant à 23 (18-36)). Des évaluations motrices étaient conduites en plus d'évaluations des fonctions motrices. Les auteurs ont aussi réalisé une analyse morphométrique du corps calleux par IRM afin d'étudier les différences entre les participants avec et sans EPA et d'évaluer les liens entre la forme du corps calleux et les performances aux tests. Ils évoquaient en plus du profil avec atteintes exécutives mentionné au-dessus, un deuxième profil corrélé à l'épaisseur du corps calleux : un profil centré autour d'atteintes motrices correspondant à une diminution relative du corps calleux.

L'étude de Connor et al., 2006(66) a évalué le maintien de l'impact de l'EPA sur les fonctions motrices chez l'adulte. Les sujets recrutés étaient issus de deux études : une étude

longitudinale prospective de Seattle, débutée en 1974, avec 402 sujets, parmi lesquels sont diagnostiqués 2 SAF et 6 TND-EPA, et une étude clinique incluant 90 adultes : 30 SAF, 30 EAF, 30 contrôles. Les consommations d'alcool maternelles pendant la grossesse étaient recueillies. Les sujets ont été comparés selon leurs diagnostics, sur ces tests : *Denckla Neurological Coordination Test* (DNCT), *Finger Sequencing Test* (FS ; séquences de mouvements des doigts), *Hand Steadiness Test* (HST ; motricité fine avec mouvements le long d'un fil), *Dynamic Balance* (DB ; équilibre dynamique grâce à mouvements fins). Contrairement à l'enfant, il n'y a pas d'effet de dose retrouvé, seuls les sujets ayant été hautement exposés et montrant des déficits neuropsychologiques francs dans l'enfance gardaient l'effet dose dépendant de l'EPA sur le plan moteur à l'âge adulte. L'impact reste pourtant présent car 3/4 des adultes avec TSAF montraient des performances motrices plus faibles que les contrôles. Il n'y a pas de différence significative entre SAF et EAF.

3.8 Cognition sociale

Seule l'étude de Rangmar et al., 2015(53) évalue la cognition sociale çà l'aide de la version suédoise adulte de la tâche des Faux Pas (raccourcie à 8 des 20 histoires originales) qui permet de mesurer la théorie de l'esprit. Seul le groupe SAF rapportait des difficultés à identifier les situations mettant de manière non intentionnelle mal à l'aise une autre personne, indiquant leur incertitude sur les codes sociaux et ce qui est approprié dans les relations sociales.

4 Discussion

4.1 Troubles cognitifs et émotionnels en lien avec l'EPA

Les études effectuant une évaluation cognitive globale montrent une performance moindre des sujets avec EPA (Santhanam et al., 2009(47)), en lien avec des atteintes cérébrales en pariétal inférieur droit et gyrus médial frontal.

Sur le plan anatomique, l'IRM du corps calleux pourrait aussi être intéressant pour aider au diagnostic d'EPA (Ma et al., 2005(67)).

Sur le plan des FE, les études retrouvent des performances moindres chez les personnes ayant subi une EPA par rapport aux individus contrôles. Les composantes les plus touchées sont le changement de stratégies (ou flexibilité mentale), le contrôle inhibiteur, le maintien de l'attention, la manipulation d'informations en mémoire de travail (Bookstein et al., 2002(49)).

Le déficit ne serait pas global, certaines composantes n'étant pas systématiquement atteintes, comme la flexibilité (Malisza et al., 2005(50)) et l'inhibition (Burden et al., 2010(60)).

Même en présence d'une EPA peu détectable par les caractéristiques physiques et l'intelligence globale, les déficits des FE peuvent être présents et avoir un réel impact sur la vie des sujets ; en effet, les FE sont impliquées dans la cognition sociale, ainsi les troubles dysexécutifs vont engendrer un fonctionnement social faible et des difficultés d'interaction avec les pairs (Brintnell et al., 2019(54), Connor et al., 2010(68)). Les déficits des FE mis en évidence chez les enfants présentant une EPA sont donc confirmés chez des adultes. Malisza et al., 2005(50) mettent d'ailleurs en relief la persistance de cet impact dans le temps par la comparaison de la performance entre adultes et enfants avec ou sans EPA.

Sur le plan attentionnel, Connor et al., 1999(61), retrouvaient une atteinte de l'attention en rajoutant même l'absence de différence significative sur les déficits de l'attention visuelle et auditive entre des sujets SAF et EAF, avec des atteintes plus marquées sur l'attention

auditive. Cette absence de différence révèle une grande hétérogénéité sous ces diagnostics. Les déficits observés dans l'enfance ne semblent pas disparaître à l'âge adulte. Li et al., 2008(62) retrouvaient à l'IRMf des différences anatomiques entre sujets EPA et non EPA (lobe occipito-temporal plus petit par rapport aux contrôles), et aussi une diminution de l'étendue de l'activation chez les sujets EPA, non explicables uniquement par la différence structurelle. L'hypothèse est posée d'une plus faible suppression compétitive. Cette hypothèse se base sur les modèles computationnels et de compétition biaisée de l'attention visuo-spatiale (Kim, Kastner, 2019(69)), où les informations visuelles sont en compétition pour être traitées, avec des biais possibles (systèmes *bottom-up* ou *top-down*). La résultante d'une plus faible compétition est un traitement « dispersé », moins efficace. Allant aussi dans ce sens, l'étude menée par Santhanam et al. (2011) montre lors d'une tâche attentionnelle, un défaut de désactivation du DMN, soit un défaut de sortie du mode « veille » avec moins de ressources attentionnelles disponibles. Le manque de désactivation du DMN peut contribuer à une moins bonne activation liée à la tâche, une modulation plus faible de l'attention sur la tâche, et une plus faible performance sur la tâche. De plus, la modulation attentionnelle peut impacter les autres fonctions cognitives, ce qui majorerait les déficits cognitifs autres observés chez les sujets EPA. Sur le plan des fonctions sensorielles, l'étude de Hannigan et al., 2015(64) centrée sur l'odorat, met en lumière que seule le plaisir à sentir l'odeur d'alcool est significativement différente entre sujets EPA et contrôles, suggérant ainsi une modification des perceptions induites par l'EPA, principalement en lien avec l'évaluation affective des stimuli. Nous serions donc plutôt dans ce cas dans une modification émotionnelle. Sur le plan mnésique, Coles et al., 2010(65) ont observé que le profil des atteintes liées à l'EPA est très hétérogène, avec néanmoins un déficit plus marqué de l'encodage que la récupération en soi. Les atteintes les plus sévères se retrouvent chez les sujets avec une dysmorphie faciale de cette étude, se rapprochant donc du diagnostic de

SAF. Concernant les fonctions motrices, l'étude de Connor et al., 2006(66) retrouvent un déficit chez $\frac{3}{4}$ des sujets diagnostiqués TSAF, traduisant une hétérogénéité de l'atteinte motrice. Les atteintes persistent de l'enfance à l'âge adulte mais en perdant l'effet de dose montré dans la littérature chez les enfants. Enfin, la littérature sur les atteintes de la cognition sociale chez les adultes EPA est extrêmement rare, avec une seule étude (Rangmar et al., 2015(53)) montre, via un sous-score, que les troubles dysexécutifs vont engendrer un fonctionnement social faible et des difficultés d'interaction avec les pairs.

Au total, l'EPA donne un profil hétérogène d'atteintes, dans la continuité de ce qui a été observé chez les enfants (Mattson et al., 2019(70)), avec plus spécifiquement la flexibilité et planification dans les fonctions exécutives, l'attention avec d'éventuels biais compétitifs, l'encodage, et certaines valences affectives, à explorer.

A la lecture de ces différents articles, nous tentons de retrouver les spécificités du SAF chez l'adulte. Les sujets atteints du SAF apparaît avec des déficits cognitifs sous-estimés par la mesure du QI (Kerns et al., 1997(46) ; Connor et al., 2000(68)). L'impact du SAF sur les FE est un déficit franc, centré par une atteinte de la flexibilité mentale (Bookstein et al., 2002(49)), non distinct de l'EPA sans dysmorphie pour Connor et al., 2000(68), ce qui est en contradiction avec Caspers et al., 2010(51) qui retrouvent un lien entre dysmorphie et le niveau d'atteinte des FE. Néanmoins l'étude de Connor et al., 2000 est de meilleure qualité méthodologique au score précis et avec un design d'étude centré sur les effets de l'EPA, alors que le design de l'étude de Caspers et al. était fait pour étudier les comportements antisociaux. Les fonctions attentionnelles sont atteintes mais sans différence avec EPA sans dysmorphie (Connor et al., 1999(61) ; Santhanam et al., 2011(63)). Les fonctions mnésiques

sont plus sévèrement atteintes quand il y a une dysmorphie faciale selon Coles et al., 2010(71), or la dysmorphie faciale est un critère du SAF, d'où une atteinte de la mémoire sévère chez le SAF, pouvant toucher l'encodage mais aussi la récupération). Sur le plan moteur, il y a bien une atteinte mais sans différence significative entre EPA et SAF, selon Connor et al. 2006(66). Au total, il ne paraît pas y avoir de spécificité d'atteinte neuropsychologique entre sujets SAF et sujets EPA sans dysmorphie.

4.2 Liens entre EPA et TUA

En comparant les atteintes retrouvées dans l'EPA selon cette revue, et les atteintes observées dans le TUA qui sont donc des facteurs de maintien ou de rechute, on peut expliquer le risque majoré pour les sujets EPA de développer un TUA, car nombre de ces atteintes se recoupent. En effet, l'EPA et le TUA sont responsables de profils hétérogènes d'atteintes. Sur les fonctions exécutives des difficultés de planification et de mémoire de travail (Fama et al., 2016(72) ; Le Berre et al. 2017(73)) correspondent bien à ce qui est vu dans l'EPA, avec les difficultés de flexibilité et d'encodage. Chez le TUA, les fonctions attentionnelles et émotionnelles avec des modifications retrouvées du réseau attentionnel et des biais (Müller-Oehring et al., 2014(74)) font bien écho aux modifications attentionnelles dans l'EPA avec un réseau activé moins étendu et des biais compétitifs de l'attention et la modification de valence affective suite à la perception. En somme, l'EPA est responsable d'atteintes neuropsychologiques favorisant l'installation du TUA.

4.3 Limites

Les difficultés dans cette revue de littérature sont principalement d'hétérogénéité des termes employés pour désigner les populations étudiées, ce qui limite la possibilité de comparer les

études entre-elles et montre que le domaine de recherche gagnerait à avoir un modèle plus clair de désignation des niveaux d'EPA.

Les études analysées ont en majorité une qualité méthodologique moyenne. Le biais commun à chacune d'entre-elles est l'évaluation de l'EPA qui repose essentiellement sur le recueil des antécédents maternels, confirmés ou non par l'entourage, alors qu'il serait nécessaire de connaître la consommation réelle de la mère. En effet, il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueur signant une EPA, malgré plusieurs recherches en cours, en particulier un marqueur biologique à la naissance (Bakhireva et al 2014(75)). De plus, certaines études ont un biais supplémentaire pouvant être qualifié de biais de remémoration car les antécédents de consommation d'alcool pendant la grossesse sont recueillis rétrospectivement à la naissance de l'enfant. Ce biais est corrigé dans les études où la consommation est recueillie pendant la grossesse et sans a priori concernant l'enfant. En effet, d'après Jacobson et al. 2002(76), le recueil le plus valide de ces données est anténatal, auprès des mères. Dans cette revue, il y a peu d'articles contrôlant de la quantité d'alcool bue pendant les grossesses.

Une autre limite importante est l'absence de prise en compte des comorbidités psychiatriques chez les participants. Il est ainsi difficile d'affirmer que les résultats sont spécifiquement liés à l'EPA ou à un autre trouble fréquemment observé dans ces populations (TDAH, addiction à l'alcool, etc.). Un diagnostic psychiatrique est rarement réalisé de manière exhaustive, bien que de nombreux autres troubles psychiatriques soient associés à un déficit des FE, par

exemple. Il faudrait donc considérer les diagnostics différentiels même en cas de suspicion de consommation d'alcool maternelle.

Concernant les études se focalisant sur des fonctions spécifiques, il est discutable de n'avoir réalisé qu'un test de QI pour vérifier le fonctionnement global, alors qu'il est admis que les atteintes sont sous-estimées par le QI, du moins chez le SAF (Kerns et al., 1997(46)) et aussi retrouvé chez les EPA (Connor et al., 2000(68)). Les déficits observés pourraient donc aussi être liés à d'autres déficits.

Le nombre d'études, en particulier expérimentales, chez les adultes EPA reste faible, et le champ des difficultés affectives et interpersonnelles, ne retrouve aucun article à ce jour. Néanmoins des fonctions cognitives telles que les FE ont des répercussions sur la vie en société. Il s'agirait donc d'étudier plus finement la cognition sociale. A notre connaissance, seule l'étude ALTEMO en cours vient étudier ce dernier, avec des tâches de décodage des émotions faciales, de théorie de l'esprit et d'expérience de vécu émotionnel.

4.4 Nouvelles perspectives de soins

Les résultats de ces études invitent à modifier les pratiques.

Tout d'abord, il s'agirait de mieux repérer, en questionnant l'EPA auprès des sujets adultes, à moins qu'ils n'aient été repérés dès leurs vies intra-utérines (avec une perspective d'établir un score de risque de EAF).

L'information de l'EPA viendrait souligner un probable déficit primaire sous-jacent probablement impliqué dans le maintien ou dans la rechute du TUA.

L'EPA serait responsable d'atteintes cérébrales à l'origine de déficits cognitifs. Dans le modèle du handicap ou des conséquences d'une maladie selon l'OMS 2001 (Figure 5), on sépare les déficiences (écarts de fonctionnement d'un organe ou d'un sens par rapport au fonctionnement normal de cet organe), les incapacités (des impossibilités pour la personne déficiente de faire certaines actions), et les handicaps (perte ou la restriction pour un individu de participer à la vie de la collectivité à égalité avec les autres).

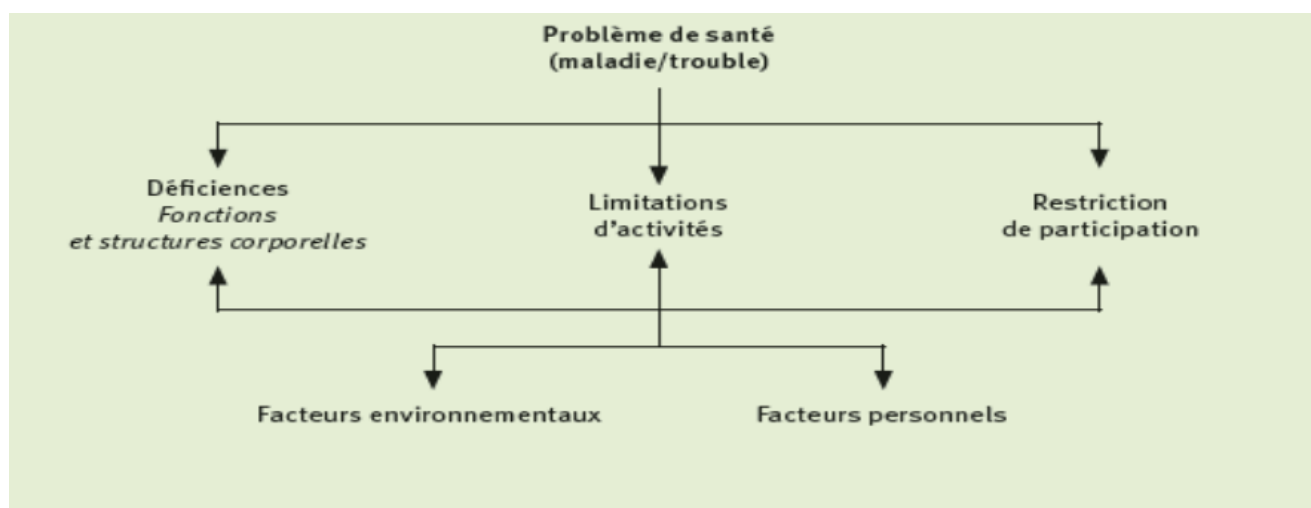


Figure 5. Modèle du handicap selon OMS

Alors que l'on pourrait parler à tort du trouble de la personnalité chez ces patients, l'EPA serait donc responsable de déficits primaires, non appris, non issus d'une psychopathologie, qui vont limiter les activités des sujets, et restreignant sa participation.

L'utilisation de l'alcool pourrait donc être, du moins initialement, une stratégie de *coping*, mais plus vraisemblablement, le sujet serait à la recherche d'un effet *benzo-like*, venant « noyer » les difficultés ressenties du sujet.

Le fait que ces déficits soient primaires les rend de fait, inaccessibles à une psychothérapie standard, difficiles à guérir, et il faut alors envisager un autre type de prise en soins. Le rétablissement (*recovery*) en santé mentale, est défini comme un processus d'amélioration de la santé et de la vie des usagers de la psychiatrie mais aussi comme nouvelle philosophie du soin et de l'accompagnement. C'est un "aller mieux" dans le cadre d'un trouble psychique que l'on ne peut par ailleurs pas guérir. Ainsi, il s'agit d'aider les sujets à mieux fonctionner dans leur environnement sans avoir la prétention de guérir toutes les atteintes dues à l'EPA.

La prise en soins idéale combinerait une prise en soins classique, tenant compte de diagnostics médicaux y compris psychiatriques, d'addictions, d'éléments sociaux et en parallèle, une prise en soins complémentaire, avec de la remédiation cognitive visant à récupérer les capacités cognitives ou tout au moins d'apprendre à les compenser avec la finalité ultime de récupérer une qualité de vie satisfaisante.

Pour envisager cela, il s'agit d'abord de dépister des troubles cognitifs. Une possibilité serait d'utiliser le *Montréal Cognitive Assessment* (MoCA) test, plutôt que le *Brief Evaluation Alcohol-Related Neuropsychological Impairment* (BEARNI), pour sa rapidité et le manque de spécificité du BEARNI (Pelletier et al 2018(77)), à un temps sans critère aigu (pour le sujet TUA, peu après son sevrage) puis de relever les éléments cliniques faisant suspecter des atteintes émotionnelles à défaut d'équivalent affectif du MoCA (quelques évaluations telles que l'*Iowa Gambling Task* (IGT), ont été envisagées mais son utilisation clinique est questionnée (Maurage et al., 2018(78)). L'EPA, du fait de la présence probable de déficits primaires exposés ci-dessus, prédisposant à un TUA, est donc un autre élément qui pousserait le thérapeute à envisager un bilan neuropsychologique et une prise en soins spécifique.

Cette démarche se positionnerait dans une logique bilan-remédiation avec une évaluation centrée sur le rôle des déficits cognitifs et émotionnels dans la pathologie. Ainsi, chez un patient atteint de TUA, nous proposons de reprendre l’algorithme proposé par Rolland et al 2019(35) permettant d’établir le niveau d’urgence de la prise en charge cognitive (cf Figure 6). Pour les déficits observés, la question principale est l’association entre ces troubles et le risque de rechute. Si le lien est démontré, la priorité à l’accès aux soins est haute, si le lien est incertain, la priorité est moyenne, et si le lien est absent, la priorité est basse. Les déficits observés à plus de 6 mois - 1 an pourraient être considérés plus tard afin de garantir une qualité de vie satisfaisante, sans handicap.

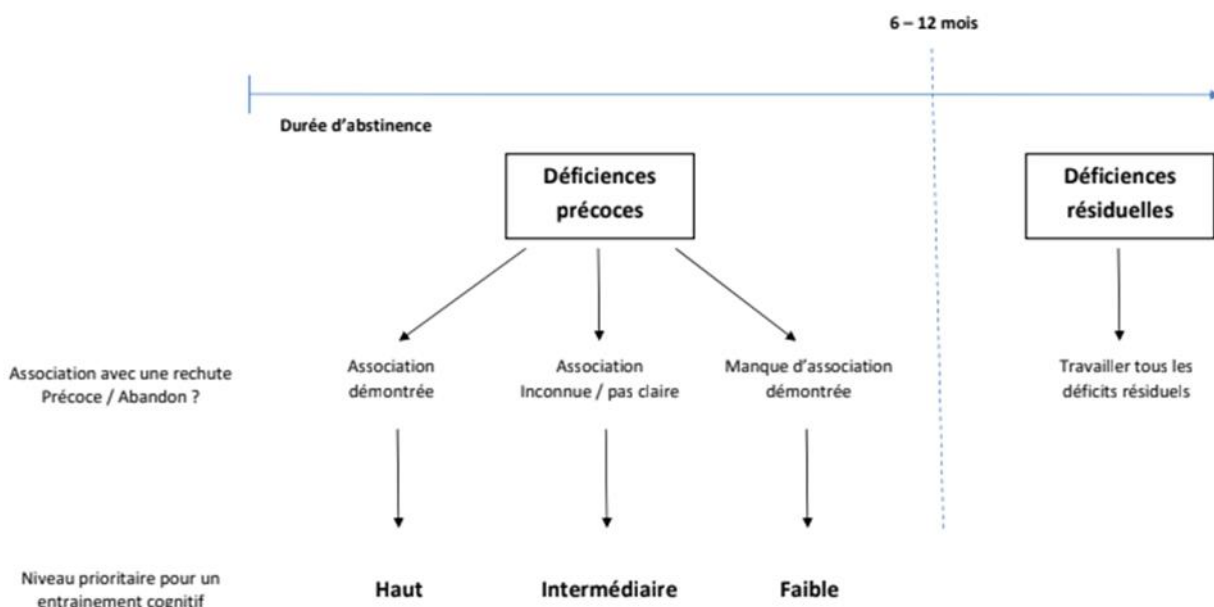


Figure 6. Algorithme proposé par Rolland et al 2019(35) permettant d’établir le niveau d’urgence de la prise en charge cognitive

Puis, il faudra faire un bilan neuropsychologique orienté sur les éléments relevés, afin de spécifier les atteintes et le niveau d’atteintes, et proposer une prise en soins par ateliers de remédiation cognitive. La remédiation cognitive met l’accent sur l’entraînement métacognitif

et l'apprentissage stratégique, ce qui demande aux patients d'utiliser leurs ressources cognitives vers un objectif de soins défini autour d'activités de la vie réelle, en étant guidés par le thérapeute. Cela permet d'augmenter l'efficacité des soins que ce soit sur des atteintes cognitives (Verdejo Garcia et al 2019(33)) ou émotionnelles (Rupp et al, 2012(34)).

Les cibles actuelles de travail de la remédiation en addictologie sont donc : la mémoire en particulier de travail, les biais cognitifs tels que biais d'approche et attentionnels, mais aussi un travail autour de la reconnaissance des émotions faciales, et les cognitions sociales qui pourraient être d'un grand intérêt. Les cibles ne diffèrent pas dans le cadre de l'EPA. Néanmoins, il est probable que les atteintes soient plus sévères quand il y a EPA et TUA par rapport à TUA seul.

5 Conclusion

L'EPA paraît responsable à l'âge adulte, d'atteintes cognitives et probablement émotionnelles, bien que mon travail n'ait pas retrouvé de preuves en ce sens par manque d'études, avec des atteintes cérébrales dont certaines visibles à l'imagerie, dans la suite de ce qui a pu être observé chez les enfants EPA.

Ces atteintes semblent expliquer comment l'EPA est un facteur de risque de développer un TUA à l'âge adulte puisque les atteintes de l'EPA sont en grande partie superposables à celles du TUA, c'est-à-dire qu'elles comprendraient des facteurs de développement et de maintien du trouble.

Selon le modèle du handicap de l'OMS, l'EPA entraînerait donc des déficits primaires, peu accessibles à la psychothérapie standard et dont le *challenge* serait une meilleure détection et les soins.

Dans cette perspective, la prise en soins à proposer chez ces patients pourrait être en parallèle de la prise en soins habituelle, un accès favorisé à la remédiation cognitive.

La recherche devrait se porter sur la cognition sociale chez l'EPA, d'autant qu'avoir des interactions inter-individuelles satisfaisantes est élément central dans la prévention de la rechute.

Bibliographie

1. Bühler M, Mann K. Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. *Alcohol Clin Exp Res.* oct 2011;35(10):1771-93.
2. Rolland B, Dricot L, Creupelandt C, Maurage P, De Timary P. Respective influence of current alcohol consumption and duration of heavy drinking on brain morphological alterations in alcohol use disorder. *Addict Biol.* 2020;25(2):e12751.
3. Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol.* oct 2001;36(5):357-68.
4. Ihara H, Berrios GE, London M. Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 2000;68(6):731-7.
5. Nakamura-Palacios EM, Souza RSM, Zago-Gomes MP, de Melo AMF, Braga FS, Kubo TTA, et al. Gray matter volume in left rostral middle frontal and left cerebellar cortices predicts frontal executive performance in alcoholic subjects. *Alcohol Clin Exp Res.* avr 2014;38(4):1126-33.
6. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex « Frontal Lobe » tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol.* août 2000;41(1):49-100.
7. Noël X, Van der Linden M, Brevers D, Campanella S, Hanak C, Kornreich C, et al. The contribution of executive functions deficits to impaired episodic memory in individuals with alcoholism. *Psychiatry Res.* 30 juin 2012;198(1):116-22.
8. Brion M, D'Hondt F, Pitel A-L, Lecomte B, Ferauge M, de Timary P, et al. Executive functions in alcohol-dependence: A theoretically grounded and integrative exploration. *Drug Alcohol Depend.* 01 2017;177:39-47.
9. Stavro K, Pelletier J, Potvin S. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addict Biol.* mars 2013;18(2):203-13.
10. Braus DF, Wrase J, Grüsser S, Hermann D, Ruf M, Flor H, et al. Alcohol-associated stimuli activate the ventral striatum in abstinent alcoholics. *J Neural Transm (Vienna).* 2001;108(7):887-94.
11. Grüsser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, et al. Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl).* sept 2004;175(3):296-302.
12. Heinz A, Wrase J, Kahnt T, Beck A, Bromand Z, Grüsser SM, et al. Brain activation elicited by affectively positive stimuli is associated with a lower risk of relapse in detoxified alcoholic subjects. *Alcohol Clin Exp Res.* juill 2007;31(7):1138-47.

13. Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T, Wüstenberg T, Bermanpohl F, Kahnt T, et al. Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage*. 1 avr 2007;35(2):787-94.
14. Ernst LH, Plichta MM, Dresler T, Zesewitz AK, Tupak SV, Haeussinger FB, et al. Prefrontal correlates of approach preferences for alcohol stimuli in alcohol dependence. *Addict Biol*. mai 2014;19(3):497-508.
15. Wiers RW, Eberl C, Rinck M, Becker ES, Lindenmeyer J. Retraining automatic action tendencies changes alcoholic patients' approach bias for alcohol and improves treatment outcome. *Psychol Sci*. avr 2011;22(4):490-7.
16. Wiers RW, Bartholow BD, van den Wildenberg E, Thush C, Engels RCME, Sher KJ, et al. Automatic and controlled processes and the development of addictive behaviors in adolescents: a review and a model. *Pharmacol Biochem Behav*. févr 2007;86(2):263-83.
17. Field M, Cox WM. Attentional bias in addictive behaviors: a review of its development, causes, and consequences. *Drug Alcohol Depend*. 1 sept 2008;97(1-2):1-20.
18. Alarcon R, Nalpas B, Pelletier S, Perney P. MoCA as a Screening Tool of Neuropsychological Deficits in Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol Clin Exp Res*. juin 2015;39(6):1042-8.
19. D'Hondt F, Lescut C, Maurage P, Menard O, Gibour B, Cottencin O, et al. Psychiatric comorbidities associated with a positive screening using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test in subjects with severe alcohol use disorder. *Drug Alcohol Depend*. 01 2018;191:266-9.
20. D'Hondt F. Troubles cognitifs, troubles psychiatriques, et addictions : comment s'y retrouver [Internet]. ResearchGate. 2019 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/341696827_Troubles_cognitifs_troubles_psy_chiatriques_et_addictions_comment_s'y_retrouver
21. Maurage P, Timary P de, D'Hondt F. Heterogeneity of emotional and interpersonal difficulties in alcohol-dependence: A cluster analytic approach. *J Affect Disord*. 01 2017;217:163-73.
22. Krampe H, Stawicki S, Hoehe MR, Ehrenreich H. Outpatient Long-term Intensive Therapy for Alcoholics (OLITA): a successful biopsychosocial approach to the treatment of alcoholism. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(4):399-412.
23. McKay JR, Franklin TR, Patapis N, Lynch KG. Conceptual, methodological, and analytical issues in the study of relapse. *Clin Psychol Rev*. mars 2006;26(2):109-27.
24. Moos RH, Moos BS. Rates and predictors of relapse after natural and treated remission from alcohol use disorders. *Addiction*. févr 2006;101(2):212-22.

25. Marlatt GA, Witkiewitz K. Harm reduction approaches to alcohol use: health promotion, prevention, and treatment. *Addict Behav.* déc 2002;27(6):867-86.
26. Zywiak WH, Westerberg VS, Connors GJ, Maisto SA. Exploratory findings from the Reasons for Drinking Questionnaire. *J Subst Abuse Treat.* déc 2003;25(4):287-92.
27. Marlatt GA. Taxonomy of high-risk situations for alcohol relapse: evolution and development of a cognitive-behavioral model. *Addiction.* déc 1996;91 Suppl:S37-49.
28. Witkiewitz K, Marlatt GA. Relapse prevention for alcohol and drug problems: that was Zen, this is Tao. *Am Psychol.* juin 2004;59(4):224-35.
29. Rupp CI, Kemmler G, Kurz M, Hinterhuber H, Fleischhacker WW. Cognitive remediation therapy during treatment for alcohol dependence. *J Stud Alcohol Drugs.* juill 2012;73(4):625-34.
30. Houben K, Havermans RC, Nederkoorn C, Jansen A. Beer à no-go: learning to stop responding to alcohol cues reduces alcohol intake via reduced affective associations rather than increased response inhibition. *Addiction.* juill 2012;107(7):1280-7.
31. Rinck M, Wiers RW, Becker ES, Lindenmeyer J. Relapse prevention in abstinent alcoholics by cognitive bias modification: Clinical effects of combining approach bias modification and attention bias modification. *J Consult Clin Psychol.* déc 2018;86(12):1005-16.
32. Wojtalik JA, Hogarty SS, Cornelius JR, Phillips ML, Keshavan MS, Newhill CE, et al. Cognitive Enhancement Therapy Improves Frontolimbic Regulation of Emotion in Alcohol and/or Cannabis Misusing Schizophrenia: A Preliminary Study. *Frontiers in Psychiatry.* 2015;6:186.
33. Verdejo-García A, Alcázar-Córcoles MA, Albein-Urios N. Neuropsychological Interventions for Decision-Making in Addiction: a Systematic Review. *Neuropsychol Rev.* 2019;29(1):79-92.
34. Rupp CI, Derntl B, Osthaus F, Kemmler G, Fleischhacker WW. Impact of Social Cognition on Alcohol Dependence Treatment Outcome: Poorer Facial Emotion Recognition Predicts Relapse/Dropout. *Alcohol Clin Exp Res.* déc 2017;41(12):2197-206.
35. Rolland B, D'Hondt F, Montègue S, Brion M, Peyron E, D'Aviau de Ternay J, et al. A Patient-Tailored Evidence-Based Approach for Developing Early Neuropsychological Training Programs in Addiction Settings. *Neuropsychol Rev.* 1 mars 2019;29(1):103-15.
36. Chudley AE, Kilgour AR, Cranston M, Edwards M. Challenges of diagnosis in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorder in the adult. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 août 2007;145C(3):261-72.

37. Kable JA, Mukherjee RAS. Neurodevelopmental disorder associated with prenatal exposure to alcohol (ND-PAE): A proposed diagnostic method of capturing the neurocognitive phenotype of FASD. *European Journal of Medical Genetics*. 2017;60(1):49-54.
38. Exposition prénatale à l'alcool : données biologiques. In p. 119 à 142.
39. Coles C. Critical Periods for Prenatal Alcohol Exposure: Evidence From Animal and Human Studies. *Alcohol Health Res World*. 1994;18(1):22-9.
40. May PA, Blankenship J, Marais A-S, Gossage JP, Kalberg WO, Joubert B, et al. Maternal alcohol consumption producing fetal alcohol spectrum disorders (FASD): quantity, frequency, and timing of drinking. *Drug Alcohol Depend*. 1 déc 2013;133(2):502-12.
41. Baer JS, Sampson PD, Barr HM, Connor PD, Streissguth AP. A 21-year longitudinal analysis of the effects of prenatal alcohol exposure on young adult drinking. *Arch Gen Psychiatry*. avr 2003;60(4):377-85.
42. Danel, Karila T. Exposition prénatale à l'alcool : expression clinique à l'âge adulte [Internet]. [studylibfr.com](https://studylibfr.com/doc/3192965/exposition-prénatale-à-l-alcool---expression-clinique-à-l-...). [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/3192965/exposition-prénatale-à-l-alcool---expression-clinique-à-l-...>
43. Cottencin O, Nandrino J-L, Karila L, Mezerette C, Danel T. A case-comparison study of executive functions in alcohol-dependent adults with maternal history of alcoholism. *European Psychiatry*. 2009;24(3):195-200.
44. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 21 juill 2009;339:b2535.
45. Maurage P, Masson N, Bollen Z, D'Hondt F. Eye tracking correlates of acute alcohol consumption: A systematic and critical review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;108:400-22.
46. Kerns KA, Don A, Mateer CA, Streissguth AP. Cognitive deficits in nonretarded adults with fetal alcohol syndrome. *J Learn Disabil*. déc 1997;30(6):685-93.
47. Santhanam P, Li Z, Hu X, Lynch ME, Coles CD. Effects of prenatal alcohol exposure on brain activation during an arithmetic task: An fMRI study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2009;33(11):1901-8.
48. Ma X, Coles CD, Lynch ME, LaConte SM, Zurkiya O, Wang D, et al. Evaluation of corpus callosum anisotropy in young adults with fetal alcohol syndrome according to diffusion tensor imaging. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2005;29(7):1214-22.

49. Bookstein FL, Streissguth AP, Sampson PD, Connor PD, Barr HM. Corpus callosum shape and neuropsychological deficits in adult males with heavy fetal alcohol exposure. *NeuroImage*. 2002;15(1):233-51.
50. Malisza KL, Allman A-A, Shiloff D, Jakobson L, Longstaffe S, Chudley AE. Evaluation of spatial working memory function in children and adults with fetal alcohol spectrum disorders: A functional magnetic resonance imaging study. *Pediatric Research*. 2005;58(6):1150-7.
51. Caspers KM, Arndt S. Birth Outcomes, Lifetime Alcohol Dependence and Cognition in Middle Adulthood. *J Addict Res Ther*. 29 sept 2010;1(102).
52. Coles CD, Goldstein FC, Lynch ME, Chen X, Kable JA, Johnson KC, et al. Memory and brain volume in adults prenatally exposed to alcohol. *Brain and Cognition*. 2011;75(1):67-77.
53. Rangmar J, Sandberg AD, Aronson M, Fahlke C. Cognitive and executive functions, social cognition and sense of coherence in adults with fetal alcohol syndrome. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2015;69(6):1754-60.
54. Brintnell ES, Sawhney AS, Bailey PG, Nelson M, Pike AD, Wielandt P. Corrections and Connection to the Community: A diagnostic and service program for incarcerated adult men with FASD. *International Journal of Law and Psychiatry*. mai 2019;64:8-17.
55. Connor PD, Sampson PD, Bookstein FL, Barr HM, Streissguth AP. Direct and indirect effects of prenatal alcohol damage on executive function. *Developmental Neuropsychology*. 2000;18(3):331-54.
56. Eiden RD, Edwards EP, Leonard KE. A Conceptual Model for the Development of Externalizing Behavior Problems Among Kindergarten Children of Alcoholic Families: Role of Parenting and Children's Self-Regulation. *Dev Psychol*. sept 2007;43(5):1187-201.
57. Cottencin O, Nandrino J-L, Karila L, Mezerette C, Danel T. A case-comparison study of executive functions in alcohol-dependent adults with maternal history of alcoholism. *European Psychiatry*. 2009;24(3):195-200.
58. Lawrence V, Houghton S, Douglas G, Durkin K, Whiting K, Tannock R. Executive function and ADHD: a comparison of children's performance during neuropsychological testing and real-world activities. *J Atten Disord*. févr 2004;7(3):137-49.
59. Brower M, Price B. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 2001;71(6):720-6.

60. Burden MJ, Jacobson JL, Westerlund A, Lundahl LH, Morrison A, Dodge NC, et al. An event-related potential study of response inhibition in ADHD with and without prenatal alcohol exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2010;34(4):617-27.
61. Connor PD, Streissguth AP, Sampson PD, Bookstein FL, Barr HM. Individual differences in auditory and visual attention among fetal alcohol-affected adults. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1999;23(8):1395-402.
62. Li Z, Coles CD, Lynch ME, Ma X, Peltier S, Hu X. Occipital-temporal reduction and Sustained Visual attention deficit in prenatal alcohol exposed adults. *Brain Imaging and Behavior*. 2008;2(1):39-48.
63. Santhanam P, Coles CD, Li Z, Li L, Lynch ME, Hu X. Default mode network dysfunction in adults with prenatal alcohol exposure. *Psychiatry Research - Neuroimaging*. 2011;194(3):354-62.
64. Hannigan JH, Chiodo LM, Sokol RJ, Janisse J, Delaney-Black V. Prenatal alcohol exposure selectively enhances young adult perceived pleasantness of alcohol odors. *Physiology and Behavior*. 2015;148:71-7.
65. Coles CD, Lynch ME, Kable JA, Johnson KC, Goldstein FC. Verbal and nonverbal memory in adults prenatally exposed to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2010;34(5):897-906.
66. Connor PD, Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, Barr HM. Effects of prenatal alcohol exposure on fine motor coordination and balance: A study of two adult samples. *Neuropsychologia*. 2006;44(5):744-51.
67. Ma X, Coles CD, Lynch ME, LaConte SM, Zurkiya O, Wang D, et al. Evaluation of corpus callosum anisotropy in young adults with fetal alcohol syndrome according to diffusion tensor imaging. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2005;29(7):1214-22.
68. Connor PD, Sampson PD, Bookstein FL, Barr HM, Streissguth AP. Direct and indirect effects of prenatal alcohol damage on executive function. *Developmental Neuropsychology*. 2000;18(3):331-54.
69. Kim NY, Kastner S. A biased competition theory for the developmental cognitive neuroscience of visuo-spatial attention. *Current Opinion in Psychology*. 2019;29:219-28.
70. Mattson SN, Bernes GA, Doyle LR. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Review of the Neurobehavioral Deficits Associated With Prenatal Alcohol Exposure. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 2019;43(6):1046-62.
71. Coles CD, Lynch ME, Kable JA, Johnson KC, Goldstein FC. Verbal and nonverbal memory in adults prenatally exposed to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2010;34(5):897-906.

72. Fama R, Sullivan EV, Sassoos SA, Pfefferbaum A, Zahr NM. Impairments in Component Processes of Executive Function and Episodic Memory in Alcoholism, HIV Infection, and HIV Infection with Alcoholism Comorbidity. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 2016;40(12):2656-66.
73. Le Berre A-P, Fama R, Sullivan EV. Executive Functions, Memory, and Social Cognitive Deficits and Recovery in Chronic Alcoholism: A Critical Review to Inform Future Research. *Alcohol Clin Exp Res*. août 2017;41(8):1432-43.
74. Müller-Oehring EM, Schulte T. Cognition, emotion, and attention. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;125:341-54.
75. Bakhireva LN, Leeman L, Savich RD, Cano S, Gutierrez H, Savage DD, et al. The Validity of Phosphatidylethanol in Dried Blood Spots of Newborns for the Identification of Prenatal Alcohol Exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2014;38(4):1078-85.
76. Jacobson SW, Chiodo LM, Sokol RJ, Jacobson JL. Validity of maternal report of prenatal alcohol, cocaine, and smoking in relation to neurobehavioral outcome. *Pediatrics*. 2002;109(5):815-25.
77. Pelletier S, Alarcon R, Ewert V, Forest M, Nalpas B, Perney P. Comparison of the MoCA and BEARNI tests for detection of cognitive impairment in in-patients with alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 01 2018;187:249-53.
78. Maurage P, Lannoy S, Dormal V, Blanco M, Trabut J-B. Clinical Usefulness of the Iowa Gambling Task in Severe Alcohol Use Disorders: Link with Relapse and Cognitive-Physiological Deficits. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2018;42(11):2266-73.

Annexes :

Annexe 1 : Tableau de description des études sur l'impact de l'EPA chez les adultes sur les fonctions cognitives et sociales

Auteurs (années)	Population					Exposition			Comparaison		Longitudinal	
	Echantillon	Age	Sexe ratio	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Diagnostics / caractéristiques	Mesure d'alcool	Comorbidités	Groupe contrôle	Matching variables	Caractéristiques	Durée
Bookstein et al. (2002)	30 (15 FAS + 15 FAE)	23 (18-36)	100 %	>18 Seulement sujets masculins	Pas de FASD	FAS : preuves d'un système nerveux central compromis, d'un déficit de croissance, et de stigmates d'atteinte faciale (Stratton et al 1996) TND-EPA ou TSAF (Streissguth et al 91)	Description de l'Institut de Médecine	NR	15 Exclusion de sujets ayant fait des études universitaires	Age / Ethnicité	NS	NS
Brintnell et al. (2019)	52 hommes incarcérés sélectionnés pour participer dans le programme ; 49 individus ont fini le programme	Moyenne 29,61	100%	Tous les hommes condamnés suspectés d'avoir un FASD qui sont allés un site provincial de correction (PCC) avant novembre 2009, volontaires, parlant anglais, et à 3-6 mois de leur libération	-Incarcérés en renvoi ou non condamnés ; - Incarcérés risquant d'être transférés - Incarcérés psychologiquement instables ou évalués par le Département Psychologique comme ne pouvant pas participer	Canadian FASD Guidelines (2005), évaluation de FASD : dépistage et examen physique, évaluation des diagnostics différentiels, évaluation neurocomportementale, traitement, suivi, histoire d'alcool maternel pendant la grossesse et les différents points entre les diagnostics au sein du spectre du FASD	Histoire d'alcool maternel durant la grossesse, information prise d'abord auprès des membres de la famille puis des propos rapportés	Traumas craniens, risques post-nataux (abus physique, trouble de l'attachement, abus sexuel, violence, multiples changements de famille d'accueil, instabilité résultant en un trouble de personnalité)				6 mois après la libération
Burden et al. (2010)	Total : 78 parmi TDAH – (Alc – 32 ; Alc + 16) et parmi TDAH + (Alc – 15 ; Alc + 15)	19,4	48%	480 afro-américaines qui rapportaient au moins 0,5 oz d'alcool pur (environ 1 verre standard	Pour les enfants : -poids de naissance <1,500 g, -age gestational <32 semaines,	Evaluation de chaque enfant pour des symptômes comportementaux du TDAH sur l'échelle Barkley-DuPaul à 7.5 ans						Cohorte évaluée pendant l'enfance à

				d'alcool par jour) au moment de la conception entre 09/1986 et 04/1989	-importantes anomalies chromosomiques, -défauts du tube neural, -grossesse gémellaire	and le <i>Disruptive Behavior Disorders Scale</i> à 14 ans, et informations dans l'enfance récoltées, à 19 ans, passation d'une version adaptée de K-SADS-PL, et de <i>Barkley-Murphy ADHD scale</i> (Barkley and Murphy, 2006)					7,5, 14 et 19 ans
Caspers et Arndt (2010)	330 sujets	entre 34 et 64 ans				<p>_protocole de morphologie faciale de l'Université de Washington du Réseau de diagnostic et de prévention du syndrome d'alcoolisation foetale</p> <p>_ Antécédents de santé et diagnostics de l'axe I, comprenant un trouble de l'usage de substance collectés en utilisant l'évaluation semi-structurée de la Génétique de l'Alcoolisme [SSAGA-II, 26]</p> <p>_étude conçue pour étudier les comportements antisociaux</p>		Parmi les 120 parents biologiques avec problèmes de comportement, 42 avaient des comportements antisociaux ou d'addiction à l'alcool, 50 avaient seulement des problèmes d'alcool, and 28 avaient seulement des comportements antisociaux		Données issues depuis les Etudes d'Adoption de l'Iowa (IAS)	
Coles et al. (2011)	92 recrutés : entre 1980 et 1986 ; 26 contrôles, 30 dysmorphiques and 36 ARND, mais 16 exclus		Contrôles : 46,2% ARND : 27,8% DYSM :46,7%	Ceux dont les mères ont rapporté au moins une unité d'alcool par semaine	_Gauchers _Images de piètre qualité	Exposition prénatale à l'alcool	Gammes de 1 à 75 d'unité d'alcool par semaine avec une moyenne de 10,3 ,oz/AA/semaine)	26 contrôles	Genre, âge, éducation, ethnicité, revenu		

Coles et al. (2010)	<p>234 jeunes adultes participant à l'étude longitudinale sur les effets de l'EPA sur le développement. Parmi les 234, 180 nés de mères recrutées entre 1980 et 1986 dans un hôpital urbain principalement utilisé une population afro-américaine, à faible revenu ;</p> <p>4 groupes de participants: Contrôles (n = 59) : Participants dont les mères n'ont pas consommé d'alcool pendant la grossesse ; Exposés à l'alcool (EtOH, n = 74): Participants exposés prénatalement à l'alcool, mais dont l'évaluation de dysmorphie, collectés à 3 occasions avant l'évaluation à l'âge adulte était < 1 SD au-dessus de la moyenne de tout l'échantillon ; Dysmorphiques (DYSM; n = 47) : Participants qui ont été exposés prénatalement à</p>	<p>Contrôles : 22.80 (1.75)</p> <p>EtOH : 22.45 (1.80)</p> <p>Dysm : 22.66 (2.10)</p> <p>Special Ed : 23.31 (1.39)</p>	<p>Contrôles 39%</p> <p>EtoH 33,8%</p> <p>Dysmorphie 48,9%</p> <p>Special Ed 53,7</p>	<p>Mères rapportant une consommation d'alcool d'au moins 1 unité d'alcool par semaine et celles ne rapportant pas de consommation d'alcool, pendant la grossesse</p>		<p>Evaluation de la taille et de dysmorphie physique en post-natal, en lien avec une exposition prénatale à l'alcool. Puis aux évaluations à 7 ans et à l'adolescence, réévaluation des participants pour les effets physiques de l'exposition prénatale à l'alcool utilisant la checklist de Coles et al., 1997</p>	<p>Mères questionnées de manière prénatale sur la quantité et la fréquence de la consommation d'alcool pendant la grossesse ; classées de 1 à 75 unités d'alcool par semaine (oz/AA/wk), avec une moyenne à 10,3 oz/AA/wk (SD 11,88)</p>		<p>Contrôles (n = 59) : Participants dont les mères n'ont pas consommé d'alcool pendant la grossesse ;</p>	<p>Genre</p> <p>Revenu</p> <p>Educational</p>		
---------------------	---	--	---	--	--	--	--	--	--	---	--	--

	l'alcool et ont reçu une évaluation de dysmorphie à au moins 1 SD au-dessus de la moyenne de l'échantillon ; et ceux suivant une éducation spécialisée (SpecED, n = 54):											
Connor et al. 2000	Participants issus de deux études qui ont reçu la même batterie de tests ; 1 ^e étude : étude longitudinale, prospective, cohorte de 419 jeunes adultes, suivis depuis leurs naissances 2 ^e étude : étude clinique comprenant 45 hommes dont 15 contrôles, 15 diagnostiqués SAF, et 15 diagnostiqués EAF	1 ^e étude : entre 20.8 et 23.4 ans	1 ^e étude : _initialement sélectionnés sur la consommation d'alcool pendant la grossesse, rapportée par la mère	Participants dans les 10% inférieurs d'un score composite sur l'exposition prénatale à l'alcool, pour s'assurer que les relations entre fonctions exécutives et QI sont non influencées par des participants qui pourraient être jugés comme ayant des EFA.		1 ^e étude : seulement 2 SAF 2 ^e étude : _SAF : diagnostic posé quand le sujet présentait la triade de symptômes incluant la dysmorphie faciale spécifique, déficit de croissance, preuve d'une atteinte du système nerveux central (SNC) _EAF diagnostiqué quand il y avait une preuve d'une exposition prénatale à l'alcool conséquente, et la présence d'une dysfonction du SNC ou un dommage mais sans preuve de dysmorphie faciale ou de déficit de croissance _Sujets contrôles recrutés par des affiches placées dans les universités locales, les lycées	Interview au 5 ^e mois des femmes recevant les soins pré-accouchement, à propos de leurs consommations d'alcool avant la grossesse et pendant la grossesse ; mise en place de niveaux pour traduire les variations de l'exposition prénatale à l'alcool		2 ^e étude : EPA, traumatismes crâniens avec perte de conscience, troubles neurologiques (maladie de Parkinson, ou maladie d'Alzheimer, ou SEP, etc) et troubles psychiatriques actuels (entente de voix, hallucinations visuelles, addiction à l'alcool ou aux drogues) participants de l'étude longitudinale (n = 419) et participants contrôles de l'étude clinique (n = 15) furent comparés avec les participants diagnostiqués	Contrôles matchés sur l'âge et les origines ethniques		

									SAF ou EFA, issus de l'étude clinique			
Connor et al. 2006	Deux bassins de population : _Etude longitudinale prospective de Seattle, débutée en 1974, 500 sujets choisis, puis à 25 ans 431 participants, puis 402 sujets avec données motrices _étude clinique incluant 90 adultes : 30 SAF, 30 EFA, 30 contrôles	Etude longitudinale : 25 ans Etude clinique : contrôles 23,2, EFA 24,2 SAF 24,5	Etude longitudinale : ? Etude clinique : 50%	Etude longitudinale : _femmes enceintes ayant reçu des soins au 5 ^e mois de grossesse Etude clinique : _recrutés par affiches -	Etude longitudinale : _notion de trauma crânien avec perte de conscience _notion de trouble neurologique (Parkinson, Alzheimer, etc) _troubles psychiatriques courants (entente de voix, hallucinations visuelles, addiction à l'alcool ou aux drogues)	Etude longitudinale : _deux SAF diagnostiqués _six TND-EPA diagnostiqués avec des tests neuropsychologiques ; Deuxième étude : _SAF : triade de symptômes incluant la dysmorphie faciale spécifique, déficit de croissance, preuve d'une atteinte du système nerveux central (SNC) _EAF : preuve d'une exposition prénatale à l'alcool mais sans tous les critères de SAF	Etude longitudinale : _score total de l'exposition en alcool _13 différentes mesures de l'exposition prénatale à l'alcool (Streissguth et al 93)					
Connor et al. 1999	Issu d'une étude pilote pour une étude prospective longitudinale sur 21 années de l'Université de Washington, évaluant les séquelles neuropsychologiques de l'EPA de différents niveaux 11 adultes sans retard mental avec SAF/EAF	SAF 20,4 EAF 21,2 Controls 20,8	SAF : 4/5 EAF : 3/6 Controls : 3/9	_ diagnostics de SAF ou EAF posés par des psychologues expérimentés selon les critères de Clarren et Smith, 1978 _ classés par âge de 19 à 23 ans, et niveau d'éducation de 9 à 13 ans _ scores de QI entre 75 et 117	NR				9 non patients, sans déficit intellectuel, matchés sur l'âge, pas d'EPA connue, pas de notion de trauma crânien avec perte de connaissance, pas de trouble neurologique, pas de trouble psychiatrique			

									Agés de 19 à 24 ans, niveau éducation de 10 à 16 ans, scores de QI de 88 à 138. Groupes non matchés sur QI, car score de QI plus faible fréquemment associé à EPA			
Cottencin et al. (2009)	Patients examinés au Département d'Addictologie du CHRU de Lille Calcul de la puissance de l'étude : hypothèse de 60% de EAF parmi la population des addicts à l'alcool, et une fréquence de 6% de dépendance à l'alcool en population générale, soit il fallait 26 patients inclus	EAF : âge moyen 37,5 (sd 6,7)	EAF : 8 hommes, 2 femmes	_critères DSM IV de dépendance à l'alcool _probabilité de EPA considérée comme élevée _sujets abstinents à l'alcool depuis au moins 8 jours _pas de traitement psychotrope	_notion de trauma crânien avec perte de connaissance _pas de problème développemental dans l'enfance ayant nécessité une intervention précoce _diagnostic de SAF utilisant les critères de l'Institut de Médecine				185 cas enregistrés examinés pour matcher, d'où sont utilisés 10 patients ayant les critères DSM IV pour la dépendance à l'alcool, pas de EAF, histoire paternelle d'alcoolisme	_Age _Niveau d'éducation _Durée de l'exposition à la notion d'addiction à l'alcool chez le père		
Hannigan et al. (2015)	Sélectionnés d'une cohorte établie auparavant d'afro-américains hommes ou femmes de 18-19 ans, de l'étude longitudinale SCHOO-BEE	Moyenne 20,9 ans	38,7%	_ Grossesse entre 1988 et 1991 _ consommation d'alcool périconceptionnelle d'au moins 1oz/jour	_mères connues comme positives HIV _ Grossesses répétées d'une même mère _malformation congénitale		Basée sur les consommations rapportées, était calculée une consommation d'alcool moyenne par jour à différents temps (conception,				_Utilisation de l'alcool du « caregiver » lors de la visite à 14 ans du sujet _variables contrôles : environnement au domicile,	

					majeure vue à la naissance		<p>premier examen prénatal, au cours de la grossesse) et la consommation d'alcool moyenne par jour avec consommation d'alcool (aux mêmes différents temps)</p> <p>Au 1^e examen prénatal, sont évalués les problèmes liés à l'alcool avec le 25 <i>item Michigan Alcoholism Screening Test (MAST)</i>, le <i>CAGE</i>, le <i>4-item T-ACE</i></p> <p>Une mesure de risque d'exposition prénatale à l'alcool est réalisée à partir de ces données (ARAE)</p>			<p>qualité à la parentalité, âge maternel à la première visite prénatale, éducation, exposition prénatale d'autres produits ; score au <i>Home Observation Measurement of the Environment (HOME)</i>, statut économique évalué à l'index Hollingshead 4-facteurs</p>	
Kerns et al. 1997	Issu de <i>FAS Follow-up Project of the Fetal Alcohol and Drug Unit</i> à l'Université de Washington, Département Psychiatrie et	Entre les âges de 16 et 27 ans	7 hommes et 9 femmes Soit 43,75%	<p>_ Diagnostic de SAF</p> <p>_ Individus parlant anglais en 1^e langue</p> <p>_ sans handicap physique ou</p>	_ sujets avec usage de drogues ou d'alcool, exclus	_ tous les critères de SAF selon les 3 critères reconnus : défaut de croissance, dysmorphie faciale typique, et signes de dysfonctions du système nerveux	NR		16 individus divisés en deux groupes : _ groupe avec QI moyen (AVGIQ-FAS) avec 8 individus au		

	Sciences du comportement 16 individus			sensoriel significatif		central (Sokol & Clarren, 1989)			score total de QI à 90 et au-dessus _groupe avec score de QI inférieur à la normale (BLIQ-FAS) avec 8 participants avec un score total de QI inférieur à 90			
Li et al., 2008	14 jeunes adultes (7 sujets EPA vs. 7 contrôles) recrutés d'une cohorte d'une étude longitudinale étudiant les effets de l'EPA sur le développement, naissance dans un hôpital urbain, entre 1978 et 1986			_mères rapportant avoir consommé au moins 2 verres d'alcool par semaine pendant la grossesse et les fees ne rapportant aucune consommation d'alcool Sujets sélectionnés pour leur score de dysmorphie faciale et la preuve de déficit cognitif	_ sujets avec des implants médicaux ou du métal dans le corps, grossesse, bijou non retirable, claustrophobie, obésité extrême, et problèmes de vision non corrigéables par des lentilles de contact		Consommation d'alcool rapportée par la mère des sujets pendant la grossesse		Sept contrôles recrutés parmi le groupe non exposés			
Ma et al., 2005	16 jeunes adultes recrutés d'une cohorte enrôlée pour une étude longitudinale étudiant les effets de l'EPA sur le développement, recrutée prénatalement dans un Hôpital urbain d'Atlanta entre 1978 and 1986, principalement	18 à 22 ans	5/9 chez SAF 2/7 chez contrôles	_ Femmes rapportant une consommation d'au moins deux verres par semaine pendant la grossesse _femmes ne rapportant aucune consommation d'alcool pendant la grossesse	sujets avec des implants médicaux ou du métal dans le corps, grossesse, bijou non retirable, claustrophobie, obésité extrême, et problèmes de vision non corrigéables par des lentilles de contact	Scores de dysmorphie physique, preuves de déficits cognitifs, et le 3 ^e critère déficit de croissance ne fut pas retenu car il peut ne plus être présent chez les adolescents/adultes (Streissguth, 1997)	Mesure des consommations rapportées par les femmes pendant la grossesse		Sept sujets contrôles recrutés parmi les sujets non exposés, sans considération du score de dysmorphie ou de QI.	Ethnicité, statut socio-économique		

	statu socio-économique bas, afro-américains			-								
	9 jeunes adultes SAF qui ont été sélectionnés sur des scores de dysmorphie physique											
Malisza et al., 2005	Recrutés via la <i>Clinic for Alcohol and Drug Exposed Children, physicians' offices</i> et en collaboration avec <i>Manitoba Child and Family Services</i> Les adultes sont diagnostiqués avec TND-EPA (n=6), SAF partiel (n=1), ou SAF (n=3)	adultes (n = 10, aged 18-33 yr)	9 contrôles adultes (4H ; 5F), et 10 TSAF adultes (3H ; 7F)	_tous les participants devaient avoir réussi au moins 50% de bonnes réponses au <i>Simple Task</i> , et au moins une des tâches de rappel N-Back (Blank or One-back)					10 adultes	Sexe et âge (+/- 1 an)		
Rangmar et al., 2015	20 individus avec SAF (n=8) recrutés et présentés dans une étude longitudinale sur les effets psychologiques chez les adultes avec SAF (n=12) recrutés via l'Organisation Suédoise Nationale du SAF	agés entre 18 et 41 ans (moyenne d'âge à 30 ans)	13 femmes (65%) et 7 hommes (35%)	Au moins 18 ans et avoir un rapport médical confirmant le diagnostic de SAF		_ 8 participants de l'étude longitudinale, diagnostiqués dans l'enfance ; les critères diagnostiques appliqués : 1) consommation d'alcool pendant la grossesse confirmée, 2) dysmorphie faciale caractéristique, 3) retard de croissance, et 4) anormalités neurodéveloppementales au SNC. _ 12 autres participants, affirmation d'un			_ groupe de comparaison (n=20), individuellement matchés avec les participants de l'étude _ pas d'incapacité physique ou psychologique auto-évaluée	Age et genre		

						diagnostic médical posé de SAF						
Santhanam et al. 2009	54 jeunes adultes recrutés d'une cohorte enrôlée pour une étude longitudinale dans un Hôpital urbain entre 1978 et 1986, quand leurs mères consultaient pour des soins prénataux, principalement statut socio-économique bas, afro-américains 3 groupes sélectionnés : _ EPA et dysmorphie faciale (n = 19) ; _ EPA non dysmorphiques (n = 18) mais avec scores de habileté dans la moyenne du groupe 1 ; _ contrôles non exposés de la même population socio-économique (n = 17)	Agés entre 20 et 26 ans Contrôles : 23.0 (1.6), Non dys : 23.2 (1.7), Dys : 23.3 (1.9)	Contrôles 47,1% Non dys : 11,1% Dys : 47,4%		_participants potentiels gauchers, _risques lors de la procédure d'IRM (grossesse, fragment de métal, etc), _ceux inconfortables avec la procédure (ex : claustrophobie) _performance très faible à la tâche comportementale, suggérant que l'individu n'était pas capable de faire la tâche (n = 2) _ données inutilisables sur mouvements de tête ou artefacts (n = 18)	_ tous les participants furent évalués en utilisant une checklist de dysmorphie (Fernhoff et al., 1980), pour orienter vers le diagnostic	Exposition prénatale à l'alcool quantifiée parce que la mère rapportait de manière prénatale		Contrôles non exposés, de la même population à bas niveau économique et social (n = 17)			
Santhanam et al. 2011	Laps d'attention marqué par un temps de réaction plus long et une précision plus faible sur une tâche de contrôle d'attention, associé à moins		Agés de 18 à 24 ans	Groupes définis comme suit : 1) EPA avec dysmorphie (DYS) : mère rapportait une consommation d'alcool pendant la grossesse et les	_ participants qui étaient gauchers ou à risque sur la procédure de IRM _ analyse impossible de l'imagerie sur mouvements de	Diagnostic de SAF : rapports maternels prénataux de consommation d'alcool pendant la grossesse et <i>checklist</i> de la dysmorphie (Coles et al., 1985)	Consommation moyenne d'alcool par semaine au cours de la grossesse pour les groupes 1 et 2 : 13.8 (S.D.= 13.4) et 7.7 (S.D.=		CON n= 25. contrôles non exposés (CON) : mères ne rapportant pas d'usage de l'alcool pendant la grossesse, de			

	<p>de désactivation du réseau DMN</p> <p>Analyse de l'état de repos : DYS n= 21, Non-DYS n= 21, CON n= 22;</p> <p>Analyse de la tâche fonctionnelle (arithmétique): DYS n= 19, Non-DYS n= 18, CON n= 18;</p> <p>Analyse DTI : DYS n= 28, Non-DYS n= 29, CON n= 25.</p>			<p>participants devaient avoir une évaluation de la dysmorphie faciale à au moins 1 DS au-dessus de la moyenne à l'une des 3 évaluations ;</p> <p>2) EPA sans dysmorphie (Non-DYS) : mère rapportait une consommation d'alcool pendant la grossesse et les participants ne devaient pas avoir d'évaluation de la dysmorphie faciale à 1 DS au-dessus de la moyenne ou plus ;</p> <p>3) contrôles non exposés (CON) : mères ne rapportant pas d'usage de l'alcool pendant la grossesse, de la même population</p>	la tête ou artéfacts		13.3), respectivement		la même population			
--	--	--	--	--	----------------------	--	-----------------------	--	--------------------	--	--	--

Annexe 2 : Tableau des résultats principaux des études sur l'impact de l'EPA chez les adultes sur les fonctions cognitives et sociales

Auteurs (années)	Design			Résultats			
	Processus mesurés	Tâches	Mesures cérébrales	Résultats principaux	Limites	Conclusions clés	Qualité méthodologique
Bookstein et al. (2002)	<ul style="list-style-type: none"> _ Fonction attentionnelle, _ Fonction du langage, _ Fonctions exécutives, _ Fonctions mnésiques 	Tests neuropsychologiques (260 scores)	Variations des tailles et formes des corps calleux, par IRM T1	<ul style="list-style-type: none"> _ diminution de 7% de l'aire médiale du corps calleux parmi les FAE, formes anormales du corps calleux parmi les FAE _ Les sous-groupes exposés et non exposés ont des scores similaires sur singular warp 1 (vertical expansion/contraction) mais diffèrent considérablement sur les valeurs moyennes des tests neuropsychologiques, en particulier « neuropsychological latent variable 1 » NLV1 (corrélé au QI) mais sans différence montrée entre FAE ou FAS _ Grande corrélation entre l'aspect du corps calleux (plutôt avec l'épaisseur) et les « neuropsychological latent variable 2 » NLV2 ce qui suggère deux identités 	NR	<ul style="list-style-type: none"> _ La présence ou l'absence de l'atteinte faciale ne semble pas induire de différences sur les résultats des tests neuropsychologiques _ Deux entités cliniques trouvées : <ol style="list-style-type: none"> 1) Profil des atteintes centrées autour des fonctions exécutives avec un déficit en jugement, résolution de problèmes et raisonnement, associés avec une augmentation de l'épaisseur du corps calleux 2) Profil centré autour d'atteintes motrices correspondant à une diminution relative de du corps calleux 	Moyenne
Brintnell et al. (2019)	<ul style="list-style-type: none"> _ Fonctionnement des processus exécutifs globaux 	<ul style="list-style-type: none"> _ QI _ tâche visuo-motrice + apprentissage (ACLS-5) _ score au « <i>Independent Living Scales</i> » (ILS) _ relation entre tâches frontales (Finger Tapping Test) et reprise avec le système de justice 	NR	<ul style="list-style-type: none"> _ QI n'est pas une mesure effective pour fonctions adaptatives _ La plupart des participants ont besoin de services d'aide pour réussir à vivre de manière fructueuse et indépendante dans la société _ Relations significatives entre chacun de ces tests : le « Finger Tapping Test », le « California Verbal Learning 	<ul style="list-style-type: none"> _ Taille de l'échantillon _ Méthode d'échantillonnage basée sur les comportements _ Pour s'ajuster au milieu carcéral, l'évaluation diagnostique pouvait comprendre plusieurs sujets au lieu de 	<ul style="list-style-type: none"> - leur impulsivité ne prend pas en compte les conséquences et leurs capacités d'apprentissage sont focalisées sur les effets à court terme 	Moyenne

	contrôle de l'impulsivité	<p> California Verbal Learning Test (mémoire verbale épisodique)</p> <p>_ Trail Making Test (attention visuelle et « shifting »)</p> <p>Booklet Stroop pour contrôle de l'impulsivité</p>		<p>Test », « ILS », « Trail Making Test A » et le recontact avec le système judiciaire (plusieurs mois après)</p> <p>_ ACLS reflète l'habileté d'un sujet à apprendre, résoudre des problèmes ; l'environnement des sujets à précipiter de l'impulsivité, ce qui combiné à leur manque de jugement peut engendrer des actes criminels</p> <p>_ ILS score</p>	l'approche admise d'un sujet à chaque évaluation		
Burden et al. (2010)	<p>Fonctions exécutives / Inhibition</p> <p>QI</p>	Go/No-go task	Enregistrements et analyses des électro-encéphalogrammes	<p>_ Pas de relation entre QI et EPA ou TDAH</p> <p>_ Go-No Go : pas d'effet significatif avec EPA</p> <p>_ Sur les ERP : -à propos de P2, ALC-/TDAH+ et ALC+/TDAH+ ne sont pas différents -mais à propos de P3, le groupe ALC-/TDAH+ (TDAH idiopathique) a montré de manière significative une plus petite amplitude par rapport à chacun des 3 groupes qui ne diffèrent pas entre eux -diminution significative entre-No-go et Go chez les TDAH+/EPA- (groupe TDAH idiopathique) ; mais, P3 Go versus No-go montre une différence dans le groupe TDAH+/EPA+ similaire à celle des groupes TDAH-</p>		<p>Du point de vue comportemental, diminution de l'inhibition chez les sujets atteints de TDAH quel que soit le statu vis-à-vis de l'EPA</p> <p>Pour les ERPs : l'absence de la diminution attendue de P3 dans les sujets EPA avec TDAH suggère une autre entité de TDAH liée à l'exposition prénatale à l'alcool</p>	Moyenne
Caspers et Arndt (2010)	_ compréhension verbale, organisation perceptuelle, et vitesse de traitement	_ <i>Weschler Adult Intelligence Scale III</i>	Non	_ La compréhension verbale, la mémoire, et la réussite de l'ITBS étaient significativement plus faibles quand les problèmes des	_la majorité des données sur une possible EAF a été collectée sur des documents de l'agence d'adoption avec une	L'analyse multivariée démontre un lien continu entre les problèmes des parents biologiques et une dépendance à l'alcool, la longueur de la fissure	Moyenne

	<p>_3 mémoires (mémoire générale, mémoire immédiate, mémoire de travail)</p> <p>Test école élémentaire</p>	<p>_ <i>Weschler Memory Scales III</i></p> <p><i>Iowa Test Basic Skills (ITBS)</i></p>		<p>parents biologiques étaient présents.</p> <p>Les mesures des morphologies faciales sont associées avec la cognition, avec des valeurs non normatives (e.g., petites fissures palpébrales, finesse des lèvres supérieures).</p> <p>La dépendance à l'alcool est associée à une plus faible organisation de la perception et de la vitesse de traitement et de la mémoire de travail</p>	<p>grande variabilité dans la rigueur sur l'usage d'alcool chez la mère</p> <p>_certains des sujets sont antérieurs à l'émergence du SAF comme entité clinique et diagnostique (adoptés nés entre 1942 et 1977), et les agences d'adoption étaient moins compréhensives dans la récolte des données de santé mentale chez les parents</p>	<p>palpébrale, et les effets sur chaque cognition.</p>	
<p>Coles et al. (2011)</p>	<p>_Apprentissage et mémoire de travail</p> <p>_Habilité cognitive = IQ</p>	<p>_ <i>Verbal Selective Reminding Test (VSRT)</i> et le <i>Non Verbal Selective Reminding Test (NVSRT)</i></p> <p>_ <i>Weschler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)</i></p>	<p>IRM pondérée T1, 3 tesla, pour volumes cérébraux (hippocampe, cortex entorhinal, gyrus parahippocampique, gyrus fusiforme)</p>	<p>_concernant la mémoire, à l'exception du rappel différé des items non verbaux, toutes les comparaisons montrent que les contrôles sont meilleurs que les ARND, qui sont eux-mêmes que les DYS</p> <p>_concernant le volume des structures, on observe une différence entre les groupes, à l'exception du cortex entorhinal du lobe frontal and le parastrangulis ; dans la plupart des cas, les résultats des ARND paraissent intermédiaires entre contrôles et DYS</p>	<p>_population recrutée avec faibles revenus donc résultats peut-être non exploitables en population générale</p> <p>_seuls ceux qui ont fini le protocole furent inclus donc peut-être que les cas les plus sévères furent exclus</p> <p>_pas de contrôle quant à la prise de traitement et non plus sur le comportement subséquent au recrutement des participants</p>	<p>_Cerveaux plus petits chez les EPA même chez les les ARND et plus faibles performances sur l'apprentissage et encore plus sur les tâches de rappel verbal ou non verbal avec un spectre d'impact.</p> <p>_ARND semble intermédiaire entre les non exposés et les dysmorphiques</p> <p>_mémoire verbale et non verbale touchées de manière identique, avec une même base, l'effet sur l'hippocampe, en particulier la droite</p>	<p>Forte</p>
<p>Coles et al. (2010)</p>	<p>_ Mémoire</p>	<p>_ 8 tâches d'apprentissage avec le VSRT (<i>Verbal Selective Reminding Test</i>) et le NVSRT (<i>Non Verbal Selective Reminding Test</i>) et le <i>Total Recall (TR)</i>, <i>Long-Term Storage (LTS)</i>, <i>Consistent Long-Term Retrieval (CLTR)</i>, <i>Delayed Recall (DR)</i></p>		<p>_ effet retrouvé de l'EPA sur la mémoire, en particulier l'encodage et le rappel ; les sujets EtOH montrent des résultats intermédiaires entre les contrôles et les Dys (continuum des effets de l'exposition) ; mais QI non significativement différents entre contrôles et EtOH, et dans le groupe EtOH, certains sujets montraient des atteintes, et d'autres pas, (traduisant</p>	<p>_ pas d'évaluation fine du rappel ou de la reconnaissance</p> <p>_ statu socio-économique faible</p> <p>_ facteurs sociaux (ex : niveau académique) non appariés</p> <p>_ éventuelles autres différences que l'EPA</p>	<p>_ en général, atteinte de l'encodage plus que de l'apprentissage, et ce manière spécifique ; les difficultés observées sont rattachables aux difficultés d'encodage d'une nouvelle information plutôt que récupération de ce qui a été appris</p>	<p>Forte</p>

		<p>_ Wechsler (1999) <i>Abbreviated Scale of Intelligence</i> (WASI)</p>		<p>encore le continuum d'atteinte) ;</p> <p>_ tendance à un impact spécifique de l'EPA sur la mémoire, différents et en plus des atteintes globales, en particulier sur l'encodage et le rappel, mais difficile à discriminer des autres troubles de l'apprentissage</p> <p>_ les problèmes de rappels observés chez les sujets EPA pourraient être basés sur l'encodage que sur la récupération</p>	<p>pouvant affecter l'apprentissage et la mémoire (autres expositions, niveau éducation des parents, etc)</p> <p>_ évaluation limitée de quelques aspects de la mémoire</p>	<p>_spectre de déficits dans ces fonctions, les sujets montrant un effet physique ayant les conséquences les plus sévères</p> <p>_ difficultés à discriminer les déficits de performance associés à l'exposition prénatale à l'alcool de ceux observés chez les sujets ayant reçu une éducation spécialisée</p>	
Connor et al. 2000	<p>_ QI</p> <p>_ Fonctions exécutives</p>	<p>_ Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</p> <p>_ Cognitive Estimation (CE)</p> <p>_ Ruff's Figural Fluency Test (RFF)</p> <p>_ Trail Making Test (shifting)</p> <p>_ Stroop Color-Word Test (inhibition)</p> <p>_ Consonant Trigrams Test (CTT) (mémoire de travail)</p> <p>_ Digit Span (DS) : subtest issu du Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) (mémoire de travail)</p> <p>_ California Verbal Learning Test (CVLT)</p> <p>_ Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)</p>		<p>_ dans quasi tous les tests, résultats plus faibles des sujets avec SAF ou EAF vs contrôles ou participants à l'étude longitudinale ;</p> <p>_ Déficit plus important chez les sujets avec diagnostic d'exposition prénatale à l'alcool, en particulier sur les tests Wisconsin, Stroop, Trails, RFF, et CTT.</p> <p>_ superposition quasi complète des sujets avec SAF et des sujets avec EFA, avec aucune différence sur les mesures des fonctions exécutives</p> <p>_ D'une part, l'exposition prénatale à l'alcool affecte indirectement les fonctions exécutives via l'atteinte générale au QI, d'autre part, l'exposition affecte aussi directement les fonctions exécutives et ce sans lien avec le QI</p> <p>_ peu de relations entre les performances des fonctions</p>		<p>_ lors de l'évaluation des sujets EPA, il est important de mesurer l'ensemble des fonctions exécutives, sans prendre en compte le QI, de part l'atteinte directe de cette exposition ; comme montré dans cette étude, les résultats aux bilans des sujets SAF et EFA sont plus sévères que ceux attendus par l'évaluation seule du QI ;</p> <p>_ les atteintes spécifiques de l'EPA sur les fonctions exécutives portent sur le shifting ou le changement de stratégie, en particulier quand il y a une incertitude sur quelle règle à employer :</p> <p>_ beaucoup de patients avec SAF et EFA et des déficits des fonctions exécutives auraient de grandes difficultés à vivre de manière autonome et indépendante, et ont souvent besoin d'aide</p>	Moyenne

				exécutives et la dysmorphie faciale du SAF ;		pour les assister dans beaucoup d'activités de la vie courante	
	– Fonctionnement intellectuel global						
Connor et al. 2006	Fonctions motrices	<p><i>_Denckla Neurological Coordination Test (DNCT)</i></p> <p><i>_Finger Sequencing Test (FS)</i></p> <p><i>_Hand Steadiness Test (HST)</i></p> <p><i>_Dynamic Balance (DB)</i></p>	NS	<p>Peu d'effet de dose retrouvé ; Seuls les sujets ayant été hautement exposés et montrant des déficits neuropsychologiques francs dans l'enfance gardaient l'effet dose dépendant de l'EPA sur le plan moteur à l'âge adulte.</p> <p>3/4 des adultes avec TSAF montraient des performances motrices plus faibles que les contrôles</p> <p>Pas de distinction entre SAF et EAF</p>	NR	Les déficits moteurs ne devraient pas être utilisés comme un point permettant de confirmer une suspicion de TSAF.	Moyenne
Connor et al. 1999	Fonctions d'attention visuelle et auditive	<p>4 tests : _ deux tests sélectionnés de <i>National Institute of Mental Health Attention Battery</i> (Mirsky et al., 1991) pour respectivement mesurer la concentration et le maintien de l'attention : <i>Letter Cancellation Test</i> LCT (mesure l'habileté du sujet à fixer son attention visuelle) et <i>Continuous Performance Task</i> CPT (attention visuelle maintenue et une version auditive d'attention maintenue)</p>	NR	<p>Déficits significatifs de l'attention sur à la fois les tâches visuelles et auditives chez les sujets avec SAF ou EAF, mais les effets les plus importants sur les tâches auditives ; les 3 meilleurs tests discriminant ces déficits chez patients avec SAF/EAF étaient : CPT, APT, and CTT.</p> <p>_ déficits de l'attention si souvent notés chez les enfants et adolescents avec SAF/EAF aussi présents à l'âge adulte. Le modèle d'atteintes de l'attention chez l'adulte semble différent de celui familial. Les adultes avec</p>	NR	<p>_ probable hétérogénéité cachée sous ces diagnostics : certains patients SAF/EAF avaient ce déficit d'attention, d'autres pas ; néanmoins, en moyenne, le groupe patients avaient plus de déficits sur l'attention auditive que sur l'attention visuelles sauf dans le sub-groupe avec des déficits intellectuels plus grands</p> <p>_ l'attention auditive et l'attention visuelle devraient être évaluées pour mieux caractériser</p>	Moyenne

		<p>_ Deux autres tests sélectionnés comme mesure auditive de fonction attentionnelle : <i>Consonant Trigrams Task</i> CIT (habileté des sujets à simultanément maintenir deux ensembles d'informations auditives et de déplacer leurs attentions de l'une à l'autre) et <i>Attention Process Training Test</i> AFT (réussir une tâche d'attention sélective auditive tout en scannant visuellement une lettre d'annulation : un autre test de déplacement d'attention)</p> <p>_ <i>Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised</i> WAIS-R (utilisé pour évaluer le lien entre intelligence et attention).</p> <p>_ version raccourcie du <i>Talland LCT</i> (Talland, 1965), mesurant l'habileté des sujets à concentrer leur attention visuelle</p>		<p>SAF ou EAF dans l'échantillon fait plus d'erreurs d'omission, et semblent inattentifs, plutôt qu'uniquement être impulsifs.</p>		<p>les déficits des patients avec SAF/EAF. Les troubles de l'attention observés pour les enfants avec SAF/EAF ne disparaissent pas comme c'est souvent le cas pour les malformations faciales. Les déficits restent présents à l'âge adulte et peuvent impacter négativement leurs fonctionnements et leurs qualités de vie</p>	
Cottencin et al. (2009)	_ fonctions exécutives avec <i>shifting, updating</i> et inhibition	<p>_ tâche d'annulation (cross-out)</p> <p>_ test Stroop (inhibition)</p> <p>_ Trail making tests (part A et B) : flexibilité</p>		<p>_ tâche d'annulation (cross-out) : différence significative pour la durée à réaliser le test mais pas sur le nombre d'erreurs</p> <p>_ Stroop : différence significative sur le temps pris pour réaliser le test, pas sur le score d'interférence</p> <p>_ Trail making tests : différence significative sur le temps pris pour réaliser les deux sous-parties mais pas sur le nombre d'erreurs</p>	<p>_ difficile de déterminer les composantes attribuables à la neurotoxicité de l'alcool et celles attribuables à une vulnérabilité constitutionnelle</p> <p>_ peut-être d'autres causes au trouble (relation entre comportements impulsifs et violents et les gènes régulant le système sérotoninergique)</p>	<p>Patients avec dépendance à l'alcool et histoire maternelle d'alcoolisme, ont dans cette étude de moins bonnes performances sur les tâches exécutives que les patients avec uniquement l'addiction à l'alcool</p>	Moyenne

					_lien avec les conditions environnementales pendant le développement		
Hannigan et al. (2015)	Odorat, comme partie des fonctions sensorielles	<p>_ <i>University of Pennsylvania Smell Identification test</i> (UP-SIT)</p> <p>_ Evaluation des odeurs d'alcool via le test de la bouteille</p>		<p>_participants avec un haut risque de EPA identifiaient moins d'odeurs au UP-SIT</p> <p>_ Pas d'effet de l'EPA à l'évaluation de l'intensité d'odeur au test de la bouteille</p> <p>_corrélation positive entre EPA et le caractère plaisant des odeurs d'alcool</p>	<p>_petit échantillon de population</p> <p>_peut-être beaucoup d'autres facteurs</p>	Un niveau plus élevé d'EPA est associé à une perception plus agréable de l'odeur d'alcool, et ce en absence de différence significative dans la capacité à identifier une odeur d'alcool ou d'en noter l'intensité	Bonne
Kerns et al. 1997	<p>_Intelligence</p> <p>_apprentissage et mémoire</p> <p>_mémoire verbale et attention</p>	<p>_ <i>Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised</i> (WISC-R; Wechsler, 1974) ou le <i>Wechsler Adult Intelligence Scale Revised</i> (WAIS-R; Wechsler, 1981)</p> <p>_ <i>California Verbal Learning Test</i> (CVLT; Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 1987; Delis, Freeland, Kramer, & Kaplan, 1988)</p> <p>_ <i>Brown-Peterson Consonant Trigrams Task of Auditory Memory</i> (CTT; Brown, 1958; Peterson & Peterson, 1959)</p> <p>_ <i>APT Test</i> (Mateer, Sohlberg, & Barber, 1990)</p> <p>_ <i>Controlled Oral Word Association Test</i></p>		<p>_les groupes BLIQ-FAS et AVGIQ-FAS montrent des capacités plus faibles en arithmétique qu'en lecture et en orthographe ; fréquemment retrouvé dans les études chez les SAF, peu importe le niveau de QI.</p> <p>_le groupe AVGIQ-FAS montrait des résultats académiques dans la moyenne, et une attention basique intacte et des performances attentionnelles moins bonnes que prévues sur des tâches nécessitant un haut niveau de contrôle mental et une efficacité des processus, avec un moins bon niveau en apprentissage</p> <p>_le groupe BLIQ-FAS group montrait des déficits neuropsychologiques plus sévères que le groupe AVGIQFAS.</p> <p>_les deux groupes avaient beaucoup de d'intrusions au rappel libre à la mesure d'apprentissage verbal (CVLT) et/ou un ratio de</p>	<p>_petits effectifs dans les groupes</p> <p>_manque d'un groupe de contrôle</p>	Un QI diminué n'est pas une explication suffisante pour les déficits cognitifs observés chez les patients avec un SAF. Les mesures académiques et intellectuelles globales ne reflètent pas les déficits potentiels en attention, mémoire, fonctions exécutives.	Moyenne

	<p>_attention auditive</p> <p>_fluence verbale</p> <p>_fluence non verbale</p>	<p>(COWAT; Benton, 1968; Benton & Hamsner, 1976</p> <p>_ <i>Ruff Figural Fluency Test</i> (RFF; Ruff, 1988)</p>		<p>persévération très élevé à la fluence non verbale (RFF)</p>			
Li et al., 2008	<p>Design de l'étude avec IRMf faite pour différencier l'activité cérébrale entre fixation visuelle et attention soutenue</p>	<p>Pour la précision de la réponse, mise en place d'un Index de Précision (IDA), et une mesure de performance combinant sensibilité et spécificité des facteurs : THF (<i>True hit fraction</i>) donnant une mesure de la sensibilité de détection et le FAF (<i>False alarm fraction</i>) donnant une mesure de la spécificité de la réponse</p>	<p>Collecté avec un scanner Siemens 3T Trio, haute résolution pondérée T1 3D images anatomiques acquises avec une séquence "MPRAGE"</p>	<p>_ Les réseaux cérébraux activés pendant la tâche d'attention soutenue étaient généralement moins répandus chez les sujets EPA</p> <p>_ différences structurelles observées dans le lobe occipito-temporal car plus grand vers le bas chez les contrôles</p> <p>_ Les différences intergroupes vues en imageries anatomiques et fonctionnelles sont importantes à considérer pour expliquer les difficultés comportementales des sujets avec EPA, en considérant que ces différentes structures ne fonctionnent pas seuls mais aussi en réseau ; ainsi l'activation supérieure retrouvée chez les sujets EPA et réduction disproportionnelle de la région occipito-temporale chez les EPA ; néanmoins ici pas de lien unique retrouvé</p>	<p>_ l'étude sondait plus le déficit fonctionnel que l'attention, c'est-à-dire plutôt l'attention et le processus visuel, non dissociés ici</p> <p>_ petit effectif de l'échantillon</p> <p>_ différences au QI entre les groupes</p>	<p>_ A côté des différences observées en anatomies cérébrales, les activations fonctionnelles chez les sujets EPA semblent être supérieures et cette différence d'activation ne peut être entièrement attribuable à la différence anatomique. Elle pourrait s'expliquer par une plus faible suppression compétitive au niveau de « l'aire des formes » ou une plus faible régulation descendante de l'attention au niveau de « l'aire couleur »</p>	Bonne

Ma et al., 2005		WISC-III PS standard (scores déjà collectés auparavant, en moyenne à 5,5 ans)	Images sagittales, pondérées T1, trois-dimensions (3D) acquises avec une séquence 3D MPRAGE (<i>magnetization prepared rapid gradient echo</i>) pour tous les participants Mesures morphométriques comme celles utilisées par Geidd and Sowell Les régions d'intérêt (ROIs) furent définies manuellement dans les aires du corps calleux (genu CCg et splenium CCs), sur le plan sagittal médian pour chaque individu	Chez SAF, perturbation de la connectivité dans le corps calleux qui serait associée avec les déficits neurocognitifs Pas de différence morphométrique des CCg et CCs entre sujets avec SAF ou non. La macrostructure serait un moins bon indicateur des effets de l'EPA que le fonctionnement ou le DTI. Preuve d'une perturbation de la microstructure le substance blanche chez les sujets SAF et qu'une mesure par anisotropie avec DTI serait un marqueur sensible des atteintes neurodéveloppementales et tératogènes de l'alcool.	Echantillon de très petite taille Nature préliminaire de ces investigations	Intégrité des corps calleux chez les sujets SAF peut être compromise et suggère l'utilité d'une mesure de l'anisotropie de la diffusion pour discriminer les sujets EPA des autres.	Forte
Malisza et al., 2005	_ Dans l'IRM, mémoire spatiale _ mémoire de travail et stratégique _ vigilance _ aspects des fonctions exécutives	Séries de tâches <i>N-Back</i> (Blank or One-back) _ <i>Self Ordered Pointing Task</i> SOPT _ <i>Continuous Performance Task</i> CPT _ <i>Wisconsin Card Sorting Task</i> WCST	IRM fonctionnelle, 1.5 T GE Signa LX	_ Adultes avec TSAF montraient une activité fonctionnelle au cortex frontal inférieur et médian augmenté par rapport aux contrôles. _ Groupe avec TSAF avec activité supérieur au cortex frontal supérieur à des niveaux de précision supérieure. Ces différences en modèles d'activations pendant ces tests de mémoire de travail spatial suggèrent un fonctionnement anormal des aires préfrontales chez les sujets avec TSAF. Le cortex pariétal, engagé dans la discrimination, la sélection de réponse, et la mémoire, montrait une plus grande activation pendant la tâche Blank chez les contrôles.	Contrôles ont un niveau d'étude supérieur aux FASD	La conjonction des résultats de l'IRMf avec les tests psychologiques suggèrent un déficit de la mémoire de travail spatiale chez les enfants et les adultes avec TSAF. Au moins deux aires cérébrales montrent des schémas d'activation différents chez FASD vs contrôles, suggérant l'intérêt de l'IRMf pour poser le diagnostic.	Moyenne
Rangmar et al., 2015		_ mesure du niveau intellectuel dans le groupe SAF	_ <i>Raven's Coloured Progressive Matrices</i> (RCPM)	Chez les adultes avec SAF, on retrouve ici des performances moindres sur mémoire à court terme et de travail, sur les différents versants des	_ Données de cette étude issues de tests modifiés ou raccourcis, ou des tests pour des individus avec des	Les mesures de cette étude montrent que les individus avec SAF ont encore à l'âge adulte des fonctions cognitives et	Moyenne

		<p>_ mémoire à court terme et mémoire de travail</p> <p>_ fonctions exécutives, en particulier la flexibilité cognitive, <i>set-shifting</i>, inhibition</p> <p>_ fonctions exécutives comme la planification, l'inhibition</p> <p>_ cognition sociale</p> <p>_ Sens de cohérence</p>	<p>_ <i>The Digit Span Task from the Wechsler Intelligence Scale for adults, fourth edition</i></p> <p>_ version informatisée <i>Psychology Experiment Building Language (PEBL)</i> version de <i>Wisconsin Card Sorting Test (WCST, 31)</i>, <i>Berg's Card-Sorting Test-64 (BCST-64, 32)</i>,</p> <p>_ version informatisée (PEBL) de <i>Tower of Hanoi</i></p> <p>_ Version suédoise adulte de Faux Pas (raccourcie à 8 des 20 histoires originales)</p> <p>_ Version suédoise de Antonovsky's Sense of Coherence Scale (SoC-29)</p>	<p>fonctions exécutives (flexibilité, <i>shifting</i>, inhibition, planification).</p> <p>Le groupe SAF a des difficultés à identifier les situations mettant de manière non intentionnelle mal à l'aise une autre personne, indiquant leur incertitude sur les codes sociaux et ce qui est approprié dans les relations sociales. Néanmoins pas de différence entre les groupes sur la compréhensibilité et le sens des moments de vie.</p>	<p>difficultés d'apprentissage</p> <p>_ groupe de comparaison matchés sur plusieurs paramètres mais pas sur QI ou les différences environnementales ou avec des difficultés équivalentes au groupe SAF</p> <p>_ non requis de présenter les rapports médicaux</p> <p>_ mesures non validées chez les adultes avec TSAF</p>	<p>exécutives réduites et des déficits en cognition sociale.</p> <p>Ces déficits peuvent avoir un impact majeur sur la vie des sujets.</p>	
Santhanam et al. 2009	Evaluation cognitive générale par tâche arithmétique	évaluation de la performance en soustraction et en parallèle une tâche utilisant des lettres pour identifier l'activité de base cognitive et motrice	IRMf 3T Siemens Trio scanner, pour la tâche arithmétique, single-shot T2*-weighted echo-planar imaging (EPI) images et High-resolution, T1-weighted, 3D images anatomiques acquises avec un 3D MPRAGE	<p>Habiletés à réaliser la tâche de soustraction diminuées chez les sujets EPA dysmorphiques pendant que des différences d'activation dans les zones associées aux processus arithmétiques : activations dans les régions pariétales supérieures gauche et pariétale inférieure droite, et gyrus médial frontal reflétaient une réponse dépendante de l'exposition avec les sujets EPA dysmorphiques ayant significativement moins d'activités.</p> <p>En général, les EPA non dysmorphiques ont à la fois</p>	_ groupes contrôle et EPA non matchés sur QI	<p>EPA est associé avec une diminution des capacités arithmétiques et de tels déficits sont le résultat de dommages dans les régions connues pour être associées avec les calculs mathématiques. Spécifiquement, les EPA dysmorphiques ont des difficultés à recruter des neurones des régions pariétales bilatérales et frontale médiale.</p> <p>Les résultats de cette étude supportent l'hypothèse d'une relation directe entre EPA et des</p>	Bonne

				une activation et des résultats intermédiaires. Leur performance sur la tâche n'était pas significativement différente de celles des autres groupes.		dommages cérébraux, plus spécifiquement, élucidant une base neurologique au déficit arithmétique.	
Santhanam et al. 2011	<p>« <i>default mode network</i> » (DMN) dans le cerveau, comprenant : le cortex médial préfrontal médial (MPFC), cortex cingulaire postérieur (PCC), precuneus, lobules pariétaux inférieurs (IPL), et régions temporales médiales ;</p> <p>Le réseau montre moins d'activation lors d'une demande de cognition haute ; cette désactivation se majore avec la difficulté de la tâche ; le lapse de l'attention, marqué par un temps de réaction plus grand, un moins bon contrôle de l'attention sera associé à une désactivation plus faible du DMN</p>	Tâche arithmétique avec une alternance entre une tâche contrôle avec des lettres et une tâche de soustraction	IRMf 3T Siemens Trio scanner utilisant single-shot T2*-weighted echo planar imaging (EPI)	<p>Les individus EPA dysmorphiques apparaissent incapables de désactivation du DMN pendant les tâches cognitives, ce qui pourrait contribuer à moins d'activation liée à la tâche, une modulation plus faible de l'attention sur la tâche, et une plus faible performance sur la tâche.</p> <p>De manière additionnelle, il semble qu'il y ait une « déconnection » entre les nœuds du DMN chez les individus avec EPA, reflété dans la connexion fonctionnelle du réseau.</p>		<p>EPA affecte tous les aspects du réseau DMN, réseau de l'état de repos.</p> <p>La modulation attentionnelle, joue un rôle dans le déficit cognitif observé chez les sujets EPA.</p>	Bonne

Annexe 3 : Tableau explicatif des scores de qualité méthodologiques des études

Légende:

N, Non; O, Oui

Question relative à chaque élément :

(1) La question ou l'objectif de recherche du présent document a-t-il été clairement énoncé ?

(2) La population étudiée a-t-elle été clairement spécifiée et définie (c.-à-d. démographie, emplacement, période) ?

(4) Les critères d'inclusion et d'exclusion pour être dans l'étude ont-ils été précisés et appliqués uniformément à tous les participants ?

(5a) Une justification de la taille de l'échantillon a-t-elle été fournie ?

(5b) Une description de puissance a-t-elle été fournie ?

(5c) Une estimation de la variance et de l'effet a-t-elle été fournie ?

(6) Pour les analyses du présent document, l'exposition(s) d'intérêt (c.-à-d. la présence de troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale) a-t-elle été mesurée avant que les résultats ne soient mesurés (relation de causalité) ?

(7) Le délai était-il suffisant pour que l'on puisse raisonnablement s'attendre à une association entre l'exposition et le résultat s'il existait ?

(8) Pour les expositions qui peuvent varier en quantité ou en niveau, l'étude a-t-elle examiné les différents niveaux d'exposition liés aux résultats (p. ex., catégories d'exposition ou exposition mesurées en variable continue) ?

(9a) Les mesures d'exposition (variables indépendantes) étaient-elles clairement définies ?

(9b) Les mesures d'exposition (variables indépendantes) étaient-elles valides, fiables et mises en œuvre de façon uniforme pour tous les participants à l'étude ?

(11a) Les mesures des résultats (variables dépendantes) ont-elles été clairement définies ?

(11b) Les mesures des résultats (variables dépendantes) ont-elles été évaluées au moyen de techniques fiables/validées ?

(11c) Les mesures des résultats (variables dépendantes) étaient-elles valides, fiables et mises en œuvre de façon uniforme pour tous les participants à l'étude ?

(12) Les évaluateurs des résultats ont-ils été aveuglés par l'état d'exposition des participants ?

(14a) Les principales variables de confusion potentielle ont-elles été mesurées et ajustées statistiquement pour tenir compte de leur incidence sur la relation entre l'exposition et les résultats ?

(14b) Les principales variables de confusion potentielle ont-elles été identifiées et discutées dans la section des limitations de la discussion

Auteurs	Date	Score for each items																	% score
		1	2	4	5a	5b	5c	6	7	8	9a	9b	11a	11b	11c	12	14a	14b	
Bookstein et al.	2002	O	O	N	N	N	N	O	O	N	O	O	O	O	O	O	O	N	67
Brintnell et al.	2019	O	N	O	N	N	N	O	O	N	O	O	O	O	O	N	N	N	55
Burden et al.	2010	O	O	O	N	N	N	O	O	N	O	O	O	O	O	N	O	N	67
Caspers et Arndt	2010	O	N	O	N	N	N	O	O	N	O	N	O	O	O	N	O	O	61
Coles et al.	2011	O	O	O	N	N	N	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	83
Coles et al.	2010	O	O	O	N	N	N	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	83
Connor et al.	2000	O	N	O	N	N	N	O	O	N	O	O	O	O	O	N	O	N	61
Connor et al.	2006	O	O	N	N	N	N	O	O	N	O	O	O	O	O	N	O	N	61
Connor et al.	1999	O	N	O	N	N	N	O	O	N	O	O	O	O	O	N	O	N	61
Cottencin et al.	2009	O	N	O	N	N	N	O	O	N	O	O	O	O	O	N	O	O	61
Kerns et al.	1997	O	O	O	N	N	N	O	O	N	O	O	N	O	O	N	N	O	61
Li et al.	2008	O	O	O	N	N	N	O	O	O	O	O	O	O	O	N	O	O	78
Ma et al.	2005	O	O	O	N	N	N	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	83
Malisza et al.	2005	O	O	N	N	N	N	O	O	N	O	O	O	O	O	N	O	N	61
Rangmar et al.	2015	O	O	O	N	N	N	O	O	N	O	O	O	N	O	N	O	O	67
Santhanam et al.	2011	O	O	O	N	N	N	O	O	O	O	O	O	O	O	N	O	O	78
Santhanam et al.	2009	O	O	O	N	N	N	O	O	O	O	O	O	O	O	N	O	O	78

AUTEUR : Nom : LEPIED

Prénom : Antoine

Date de soutenance : 21/10/2020

Titre de la thèse : Revue systématique de la littérature, concernant les fonctions cognitives et émotionnelles chez les sujets adultes exposés prénatalement à l'alcool

Thèse - Médecine - Lille « 2020 »

Cadre de classement : Psychiatrie

DES + spécialité : Psychiatrie

Mots-clés : addictologie, TUA, EPA, TND-EPA, cognition, émotion

Résumé :

Contexte : Le trouble de l'usage d'alcool (TUA) est associé à des profils hétérogènes de déficits cognitifs et émotionnels. L'exposition prénatale à l'alcool (EPA) est un facteur de risque de TUA, ce qui serait lié à des troubles cognitifs et affectifs chez les adultes, qui prédisposeraient au TUA.

Méthode : Nous avons donc réalisé un travail de revue systématique de la littérature, en accord avec les recommandations PRISMA, visant à identifier l'ensemble des articles rapportant des études portant sur les conséquences de l'EPA sur les habiletés cognitives et émotionnelles de sujets adultes. La revue de la littérature a été conduite à partir des bases de données Pubmed, PsycINFO et Scopus, et a abouti à la sélection de 19 articles.

Résultats : L'exposition prénatale à l'alcool entraîne un spectre hétérogène d'atteintes, où le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) n'est que la forme la plus sévère. Même en l'absence de dysmorphie, l'EPA peut toucher toutes les fonctions cognitives et émotionnelles, non seulement les fonctions exécutives. Ces atteintes paraissent comparables à celles observées chez les enfants et spécifiques bien que difficilement séparables des autres atteintes neurodéveloppementales.

Conclusion : L'EPA, indépendamment de sa sévérité, semble responsable chez l'adulte d'atteintes impliquant une ou plusieurs fonctions cognitives et émotionnelles, en lien avec le risque majoré des sujets EPA de développer un TUA. Une prise en charge spécifique des déficits neuropsychologiques pourrait être envisagée.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Guillaume VAIVA

Monsieur le Docteur Ali AMAD

Monsieur le Docteur Fabien D'HONDT

Codirecteurs de thèse :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Monsieur le Docteur Fabien D'HONDT