

## 8

## Exposition prénatale à l'alcool : données épidémiologiques

Les effets néfastes de la consommation d'alcool sur l'enfant sont soupçonnés depuis très longtemps. Une mention apparaît dans la Bible où il est dit à la mère de Samson, « tu vas concevoir et porter un fils : maintenant ne bois pas de vin ou de boissons fortes » (Dehaene, 1995). Chez les Grecs à Sparte, il était interdit aux époux l'usage du vin pendant leur nuit nuptiale pour éviter les malformations chez l'enfant à venir. En Angleterre, au début du XIX<sup>e</sup> siècle, l'alcoolisme des femmes se développe au cours de l'« épidémie de gin » et un rapport est présenté à la Chambre des communes sur les problèmes de développement des enfants de mères alcooliques (Dehaene, 1995). À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle en France, des théories sont élaborées sur l'hérédoolcoolisme cause de malformations, épilepsies et retards intellectuels (Dehaene, 1995). La période critique supposée particulièrement à risque était la conception.

### Syndrome d'alcoolisation fœtale

La recherche médicale a peu avancé jusqu'en 1968 où les effets de l'alcoolisme maternel sur 127 enfants ont été décrits par Lemoine et coll. (1968). Cette étude publiée en français dans une revue locale n'eut pas de retentissement international et le syndrome fut décrit de manière indépendante en 1973 par une équipe de Seattle aux États-Unis travaillant sur les malformations (Jones et coll., 1973), et qui introduisit le terme de « syndrome d'alcoolisme fœtal » (SAF) ou syndrome d'alcoolisation fœtale. Depuis, de nombreux travaux ont été publiés avec des descriptions de cas cliniques, des études en expérimentation animale, des études longitudinales d'enfants atteints de SAF, des études épidémiologiques sur les effets de la consommation modérée d'alcool.

### Diagnostic

Les critères de diagnostic du SAF ont été définis en 1989 par la *Research society on alcoholism* américaine (Sokol et Clarren, 1989) comme une association de signes dans les domaines suivants :

- un retard de croissance pré- ou postnatal ;

- des anomalies du système nerveux central (SNC) : anomalies neurologiques, retard de développement intellectuel, problèmes de comportement, altérations des fonctions intellectuelles ou anomalies structurelles telles qu'une microcéphalie (périmètre crânien < 3<sup>e</sup> percentile) ou des malformations du cerveau trouvées par l'imagerie ou l'autopsie ;
- un visage caractéristique avec des petites anomalies craniofaciales : fentes palpébrales étroites, face moyenne allongée, philtrum long et aplati, lèvre supérieure mince, maxillaire aplati.

D'autres anomalies craniofaciales (Streissguth, 1997) ont été décrites comme un épicanthus, la racine du nez ensellée, des petites anomalies des oreilles, un nez court ou retroussé, un strabisme. Ces caractéristiques ne sont pas retrouvées de manière systématique chez les enfants atteints de SAF. Il existe également une fréquence augmentée d'autres malformations congénitales non spécifiques : les plus fréquentes sont des anomalies cardiaques, du squelette et des tissus musculaires (Clarren et Smith, 1978).

Des signes dans les trois domaines de la définition ci-dessus sont nécessaires pour un diagnostic de SAF, mais les signes cliniques, en particulier les anomalies du SNC, varient avec l'âge. Les anomalies du système nerveux central peuvent se manifester dans les jours suivant la naissance par des troubles du comportement avec succion difficile, irritabilité, trémulations, hyperacousie et perturbations du sommeil. Dans l'enfance, un déficit cognitif global, des troubles de l'apprentissage et de la mémoire, une hyperactivité ou des troubles de l'attention sont présents. L'acquisition du langage, de la lecture et de l'écriture est retardée. Des difficultés portent également sur les mathématiques. Les anomalies persistent jusqu'à l'âge adulte (Streissguth et coll., 1991). Pour ces enfants, le problème principal est en général l'effet sur le système nerveux, dont les conséquences peuvent aller d'un léger retard psychomoteur à un retard mental sévère. Près d'un patient SAF sur deux présente un retard mental avec un QI inférieur à 70 (Streissguth et coll., 1991). Le coût de la prise en charge du SAF est très élevé, notamment en raison de la proportion importante de sujets présentant un retard de développement intellectuel. À l'âge adulte, les individus les plus atteints, non autonomes, fréquentent des instituts pour handicapés.

Tous les enfants de femmes consommatrices excessives ne sont pas atteints de SAF. La fréquence se situerait en dessous d'un tiers, mais il n'y a pas d'étude quantitative valable qui pourrait valider ce chiffre (Streissguth et coll., 1980a) ; des facteurs génétiques, nutritionnels ou environnementaux pourraient intervenir dans l'étiologie de ce syndrome. Les atteintes de l'enfant sont variables et l'enfant de mère consommatrice excessive peut être normal ou atteint de SAF avec tous les stades intermédiaires possibles, appelés SAF partiels ou FAE (*fetal alcohol effect*). En 1996, l'Institut de médecine (IOM) des États-Unis (Stratton et coll., 1996) a défini de nouvelles catégories diagnostiques pour des tableaux incomplets classés comme SAF partiels, des anomalies congénitales (ARBD) ou des anomalies neurodéveloppementales (ARND)

présentes chez des enfants exposés *in utero* à l'alcool mais ne présentant pas tous les critères diagnostiques du SAF. D'autre part, deux catégories de SAF sont différenciées, selon que l'exposition *in utero* à l'alcool est confirmée ou pas.

### Incidence

L'incidence est la fréquence de nouveaux cas d'une maladie dans une population. Pour le SAF, elle s'exprime en nombre de cas pour 1 000 naissances. L'incidence du SAF est difficile à estimer pour plusieurs raisons : le nombre de femmes concernées est variable d'un endroit à l'autre, la consommation d'alcool de la mère est difficile à apprécier et le diagnostic de SAF n'est pas aisé. Il passe facilement inaperçu chez le bébé, en particulier pour les formes légères, d'autant plus que les atteintes neurologiques sont peu visibles à la naissance. Le diagnostic est fait principalement sur la dysmorphie faciale, le retard de croissance intra-utérin et la connaissance d'un alcoolisme de la mère. Un œdème facial peut gêner la détection des petites anomalies cranio-faciales déjà difficiles à repérer et un retard de croissance peut avoir de nombreuses causes. Bien que les enfants aient été dépistés à la naissance pour les études épidémiologiques, on devrait s'attendre à un peu plus de diagnostics chez les enfants plus âgés quand l'atteinte du système nerveux central est plus évidente. Tous les degrés d'atteinte peuvent exister et l'incidence du SAF dépend de la classification diagnostique utilisée. Les incidences retrouvées dans la littérature internationale ont été établies à partir de différents critères diagnostiques pour le SAF : classification française (Dehaene, 1995), classification États-Unis 1989 (Sokol et Clarren, 1989) ; classification États-Unis IOM 1996 (Stratton et coll., 1996).

Aux États-Unis, à Seattle, en 1974-1975, une étude a montré une incidence de 1,4/1 000 naissances, et de 2,8/1 000 après estimation des cas non signalés (Sampson et coll., 1997). À Cleveland, dans une population défavorisée, on retrouvait une incidence de 3/1 000 naissances, et après correction 4,6/1 000 (Sokol et coll., 1986). À Détroit, une estimation a été faite à 3,9/1 000 (Sokol et coll., 1993). En Suède, deux enquêtes ont été réalisées : l'une à Stockholm, donnant une incidence de 2,5/1 000 (Larsson, 1983) et l'autre à Göteborg, donnant une incidence de 1,6/1 000 (Olegard et coll., 1979). Certaines études effectuées dans des populations indiennes aux États-Unis ou au Canada où l'on relève des taux très élevés d'alcoolisme montrent des incidences de SAF plus élevées (Sampson et coll., 1997).

À Roubaix, depuis 1975, tous les enfants étaient examinés à la maternité et vus par un néonatalogiste entraîné s'il existait une suspicion de SAF (Dehaene et coll., 1981, 1991). Le diagnostic était fait à la naissance, puis éventuellement confirmé. En 1977-1979, l'incidence était de 1,3/1 000 pour les SAF sévères, de 3,5/1 000 pour les SAF modérés ou complets. Entre 1986 et 1990, on estime l'incidence à 1 à 2/1 000 pour les formes sévères, à 5/1 000 pour les formes modérées ou complètes. En utilisant les critères de l'IOM

nord-américain, cela équivaut à une incidence de 2,3/1 000 naissances (Sampson et coll., 1997). À l'île de la Réunion, l'incidence a été estimée entre 1976 et 1982 à 6/1 000 SAF sévères (Lesure, 1988). En 1996, dans le sud de l'Île de la Réunion, on trouve une incidence du SAF de 4,3/1 000 : 1,8/1 000 pour les SAF complets et 2,5/1 000 pour les SAF partiels (Maillard et coll., 1999) en utilisant les critères de l'IOM (Stratton et coll., 1996).

À partir de plusieurs études aux États-Unis, l'incidence a été estimée de 0,6 à 3/1 000 naissances pour le SAF et si l'on ajoute les ARBD et ARND à 6/1 000 (Stratton et coll., 1996). Toutes ces estimations sont susceptibles de biais et à prendre avec beaucoup de précaution étant donné le petit nombre de cas dans les études et les incertitudes concernant le diagnostic.

### **Devenir des enfants atteints de SAF**

Les premières études sur les enfants atteints de SAF se sont intéressées aux capacités globales évaluées par des tests d'intelligence ; elles ont montré de moins bons résultats aux tests de QI chez les enfants atteints de SAF (Streissguth et coll., 1991). Ces dernières années, des mesures plus spécifiques ont été faites et ont montré des déficits dans l'apprentissage (Mattson et coll., 1996), la mémoire implicite (Mattson et Riley, 1999), l'intégration de l'information visuelle (Uecker et Nadel, 1996), le langage (Mattson et Riley, 1998), l'attention (Nanson et Hiscock, 1990), la motricité fine et l'équilibre (Roebuck et coll., 1998). Les effets psychosociaux et psychiatriques ont également été étudiés. Chez ces enfants, Spohr et coll. (1994) ont montré des fréquences élevées de désordres émotionnels, de difficultés d'élocution et d'hyperactivité. D'autres études utilisant des questionnaires pour mesurer les capacités sociales et les fonctions psychologiques ont montré des déficits chez les enfants ou adultes SAF (Roebuck et coll., 1999 ; Mattson et Riley 2000 ; Kelly et coll., 2000) avec plus de problèmes d'anxiété, de dépression et plus de difficultés dans les interactions sociales avec les autres (Thomas et coll., 1998). Streissguth et coll. (1996) ont montré chez des enfants ou adultes présentant un SAF complet ou partiel, des problèmes plus fréquents de santé mentale : plus particulièrement des troubles de l'attention chez les enfants et de dépression chez les adultes. Une autre étude chez des adultes atteints de SAF a montré que les problèmes psychiatriques étaient plus fréquents que dans la population générale (Famy et coll., 1998), les diagnostics les plus fréquents étant consommation excessive d'alcool, dépression et troubles de la personnalité.

### **Effets des consommations modérées d'alcool : études épidémiologiques**

146 Les conséquences pour l'enfant de très fortes consommations d'alcool pendant la grossesse sont maintenant bien établies. Cette partie concerne les effets de

consommations plus modérées sans qu'il y ait une définition précise de cette notion, qui varie suivant les études de 1 à 4 verres de boissons alcooliques par jour. L'hypothèse retenue est que ces effets se retrouveraient dans les mêmes domaines que ceux atteints dans le SAF, mais seraient d'intensité moindre. Ils incluent le retard de croissance, les particularités craniofaciales et les signes de dysfonctionnement du système nerveux central. Les consommations « modérées » d'alcool étant beaucoup plus fréquentes que les consommations excessives, leurs effets éventuels sur l'issue de la grossesse et l'état des enfants pourraient avoir un impact non négligeable en santé publique.

### Données sur la consommation d'alcool des femmes

De façon générale, en Europe et en Amérique du Nord, les femmes en âge de procréer consomment moins d'alcool que les hommes : il y a plus d'abstinentes, elles consomment en moindre quantité et elles sont moins affectées par les maladies liées à l'alcoolisme. On observe des variations par âge et par pays (Guignon, 1994 ; Goddard, 1991). En France, la consommation quotidienne des femmes en 1991-1992 augmente avec l'âge : le pourcentage de femmes consommant au moins 3 verres de boissons alcooliques par jour passe de 1,5 % de 20 à 24 ans à 6 % de 35 à 44 ans (Guignon, 1994). Le niveau de consommation est plus élevé chez les femmes ayant des métiers moins qualifiés, et aux deux extrêmes de la distribution du revenu familial. Il n'y a pas de différence selon le statut marital.

Il existe peu de données générales sur la consommation des femmes enceintes en France. Dans l'enquête nationale périnatale de 1995 (Blondel et coll., 1996), 5 % des femmes interrogées en maternité en suite de couches déclaraient consommer au moins un verre par jour pendant la grossesse ; en 1998 ce pourcentage était de 3,9 % (Blondel et coll., 1999). Des données provenant de la maternité de Roubaix dans le Nord montrent que la consommation déclarée a diminué chez les femmes enceintes : 15 % des femmes consommant au moins 2 verres par jour en 1985-1986, 10 % en 1990-1991, 4 % en 1992 (Kaminski et coll., 1995a). La majorité des femmes diminuent leur consommation pendant la grossesse ; ce changement se fait en général au premier trimestre (Waterson et Murray-Lyon, 1989).

Dans la plupart des pays, la consommation d'alcool est associée avec la consommation de tabac et de café (Lelong et coll., 1995). Les caractéristiques sociales ou démographiques des grandes buveuses pendant la grossesse varient suivant les pays. Dans une étude européenne incluant 7 pays (Euromac, 1992), les grandes buveuses étaient plus âgées que les non-buveuses ou les petites buveuses sauf au Danemark, et elles étaient de plus bas niveau social sauf en Allemagne. Dans l'analyse des relations entre l'alcool et les effets sur l'enfant, il faut donc tenir compte des facteurs de confusion, ce qui n'a pas toujours été fait et peut en partie expliquer des résultats divergents.

### **Mesure de la consommation d'alcool dans les enquêtes épidémiologiques**

La fiabilité des résultats des études dépend largement de la précision des renseignements recueillis sur la consommation d'alcool. La mesure est issue de la déclaration des femmes car il n'y a pas de marqueur biologique utilisable pour une consommation modérée. Dans les études, la consommation est mesurée le plus souvent en verres par jour de week-end ou de semaine par type de boissons alcooliques, en prenant soit la consommation de la semaine précédente, soit une semaine habituelle. Aux États-Unis, la méthode de recueil la plus utilisée est un interrogatoire portant sur les quantités consommées, la fréquence et la nature des boissons (Jessor et coll., 1968). Les questions peuvent être posées sous forme d'autoquestionnaire ou d'interrogatoire par un enquêteur. La consommation est exprimée en verres par jour ou semaine (en France), en onces d'alcool absolu (Oz AA/j) ou verres par jour (aux États-Unis) ou en gramme d'alcool absolu par jour (g AA/j) ou semaine (autres pays d'Europe). Il est habituellement considéré que le contenu moyen d'alcool d'un verre standard de vin, bière ou alcool fort est approximativement le même, c'est-à-dire en moyenne 10 grammes (Goddard, 1991). Pour faciliter les comparaisons, les résultats des études sont présentés avec l'équivalent en verres de boissons alcooliques par jour ou par semaine.

La sous-estimation des consommations est probable de par la mauvaise image sociale de la consommation d'alcool chez la femme, et particulièrement chez la femme enceinte. La sous-déclaration est vraisemblablement plus importante chez les buveuses excessives, mais la plupart des femmes savent qu'il vaut mieux éviter la consommation d'alcool pendant la grossesse. Cette sous-déclaration peut conduire à une perte de puissance des tests statistiques, mais nuit aussi à la recherche de seuil ou du type de relation entre l'alcool et la mesure de santé (effet-seuil, relation dose/effet). La plupart des études sont prospectives c'est-à-dire que la consommation d'alcool a été mesurée avant l'accouchement, diminuant le risque de biais.

### **Effet à la naissance des consommations modérées**

Peu d'études ont recherché le rôle de la consommation modérée d'alcool sur la fertilité ou la fécondité. Certaines n'ont pas trouvé d'effet des consommations modérées d'alcool sur la fertilité chez la femme (Kaminski et Larroque, 1996 ; Kaminski, 1995b), alors qu'une exposition élevée a été associée avec une fertilité réduite (Olsen et coll., 1997). Dans une étude danoise, une relation dose/effet a été montrée entre une consommation modérée d'alcool de la femme et la diminution de la fertilité (Olsen et coll., 1997) observée pour des consommations de 1 à 5 verres/semaine (Allebeck et Olsen, 1998). Ces résultats ne sont pas confirmés par une étude multicentrique européenne dans

laquelle on ne retrouve pas d'effet pour des consommations d'alcool inférieures à 8 verres/semaine (Olsen et coll., 1997). Pour des consommations modérées chez l'homme, on n'observe pas de diminution de la fertilité (Olsen et coll., 1997).

#### ***Avortements, mort in utero***

Certaines études ont montré une augmentation des avortements spontanés (Allebeck et Olsen, 1998) ; un risque augmenté a été trouvé à partir de 1 à 2 verres par jour (Harlap et Shiono, 1980). D'autres études n'ont pas trouvé cette association. Le risque de mortinatalité est aussi plus fréquent chez les enfants de femmes exposées à l'alcool pendant la grossesse (Kaminski et coll., 1976).

#### ***Durée de gestation et prématurité***

Une relation significative entre la consommation d'alcool pendant la grossesse et la durée de gestation a été décrite dans plusieurs études ; les résultats montrent une durée de gestation plus courte ou un taux plus élevé d'enfants nés prématurément (Kaminski et Larroque, 1996). Le seuil le plus bas mis en évidence était de 10 verres par semaine dans une étude suédoise (Kesmodel et coll., 2000). Mais l'association avec la prématurité semble faible et dans certaines des études, les facteurs de confusion n'étaient pas suffisamment contrôlés, en particulier ceux sur les caractéristiques sociales qui sont également facteurs de risque de prématurité.

#### ***Poids de naissance***

C'est l'indicateur le plus souvent étudié et pour lequel les résultats sont les plus nets. Près de la moitié des études dans lesquelles le poids de naissance a été analysé ont montré un lien avec la consommation d'alcool (Larroque, 1992).

Les niveaux de risque sont difficiles à évaluer car la définition des groupes de consommatrices varie d'une étude à l'autre. Un seuil de risque peut être masqué par des erreurs de classification dues à des sous- ou surdéclarations. Dans les populations où les consommations sont faibles, les plus fortes consommatrices se retrouvent dans le groupe des « grandes buveuses » avec parfois des femmes consommatrices excessives qui peuvent déclarer des consommations qui leur semblent plus acceptables, ou se dire non consommatrices. Les relations ont été trouvées dans les études pour des consommations de l'ordre de 2 ou 3 verres par jour après ajustement sur le tabac et la situation sociale. Dans une étude à Roubaix (Larroque et coll., 1993), 628 femmes ont été interrogées à leur première visite prénatale sur leur consommation d'alcool pendant la grossesse. Après ajustement, on observe une différence de poids de naissance de 202 grammes pour une consommation > 5 verres/jour, de 136 grammes pour une consommation de 3 à 4 verres/jour, de 32 grammes pour une consommation de 1 à 2 verres/jour, par comparaison avec des femmes consommant moins d'un verre/jour. L'étude européenne Euromac (1992) a montré une différence de poids de naissance à partir de 12 verres/semaine.

Pour les consommations de niveaux plus faibles, il n'y a pas de différence significative de poids de naissance dans la majorité des études. Une étude (Mills et coll., 1984) a montré une association à partir d'un verre par jour ; toutefois, la consommation des femmes était très faible, seulement 3 % des femmes consommaient un verre/jour ou plus et le questionnaire sur la consommation d'alcool était peu détaillé, ce qui conduit à une sous-estimation.

Ce niveau de 2 verres/jour ne peut être considéré comme un seuil de risque. La sous-déclaration de la consommation d'alcool, même indépendante de la mesure du poids de naissance, peut masquer un effet seuil ou sous-estimer la valeur du seuil (Verkerk, 1992) ; le niveau de risque peut donc être plus élevé que les niveaux indiqués par les études. Si l'on considère que l'alcool affecte le poids de naissance avec une relation dose/effet, la différence de poids sera plus petite pour des consommations moins élevées, ces effets mineurs ne pouvant être détectés qu'à travers la réalisation de très larges études.

Une des questions posées est le risque potentiel d'une consommation élevée occasionnelle pendant la grossesse. Peu d'informations sur ce sujet sont apportées par la littérature, pour plusieurs raisons : cette information est difficile à mesurer précisément, les consommations excessives occasionnelles sont plus fréquentes chez les consommatrices régulières que chez les faibles consommatrices, ces deux indicateurs sont donc très liés. Une étude a toutefois montré que, parmi ces dernières, une consommation excessive occasionnelle juste avant ou dans les 6 premiers mois de la grossesse n'était pas associée à un poids de naissance plus faible (Tolo et Little, 1993).

Plusieurs études ne montrent pas de différences de poids de naissance entre les enfants nés de mères abstinentes ou faibles consommatrices pendant la grossesse. Certaines études ont relevé un poids de naissance plus élevé chez enfants nés de mères faibles consommatrices (Euromac, 1992) ; les explications possibles à cette observation sont une erreur de classification des fortes consommatrices qui nient toute consommation d'alcool ou l'existence de problèmes médicaux pour lesquels l'abstinence est recommandée.

Dans quelques études, les données ont permis de mesurer les changements de la consommation d'alcool pendant la grossesse. Ces études ont montré que les enfants des mères qui continuaient à boire pendant la grossesse ont un poids de naissance plus faible que celui des mères qui ont diminué leur consommation (Rosett et coll., 1983 ; Smith et coll., 1986).

L'alcool affecte le poids de naissance plus faiblement que le tabac. Une diminution de 80 grammes est rapportée pour les consommations modérées (1 à 2 verres/jour) et jusqu'à 160 grammes pour les fortes consommations (3 à 4 verres/jour) (Mills et coll., 1984). Pour les fumeuses, la différence est de l'ordre de 200 grammes (Euromac, 1992).

Un périmètre crânien réduit souvent associé à un poids de naissance diminué a été observé dans plusieurs études (Kaminski et Larroque, 1996).

### **Anomalies congénitales**

Quelques études ont trouvé une augmentation de la fréquence de malformations non spécifiques en lien avec une consommation modérée d'alcool chez les mères, mais la plupart des autres études n'en ont pas trouvé (Kaminski et Larroque, 1996). Comme les anomalies congénitales ne sont pas très fréquentes, de très larges échantillons sont nécessaires pour pouvoir détecter des différences. Mills et coll. (1984) n'ont pas trouvé d'augmentation de la fréquence pour des consommations allant jusqu'à deux verres par jour.

Une métaanalyse sur la consommation modérée d'alcool au cours du premier trimestre de la grossesse n'a pas montré d'augmentation du risque de malformations fœtales (Polygénis et coll., 1998).

Certaines études ont essayé de tester l'hypothèse qu'une consommation modérée d'alcool pourrait être associée avec une forme atténuée d'anomalies faciales caractérisant le SAF. Des scores d'anomalies ont été créés à partir de particularités craniofaciales faisant partie du SAF. Des études ont montré une association entre la consommation d'alcool et ces scores (Rostand et coll., 1990 ; Day et coll., 1989 ; Ernhart et coll., 1987) pour des consommations élevées. Une relation dose-réponse a été trouvée entre le niveau de consommation et le risque de malformation craniofaciale (Rostand et coll., 1990). Les expérimentations animales suggèrent que le premier trimestre de la grossesse et la période périconceptionnelle seraient les plus à risque. On peut s'attendre à ce qu'une consommation excessive occasionnelle à un stade critique soit plus à risque qu'une consommation régulière modérée (Olsen et Tuntiseranee, 1995).

### **Système nerveux central**

À la période néonatale, l'échelle de Brazelton a été utilisée pour mesurer le comportement de l'enfant à la naissance ; des études ont montré des liens entre une consommation élevée d'alcool pendant la grossesse et divers effets : plus de tremblements, une hyperexcitabilité et des anomalies dans l'orientation (Streissguth et coll., 1983 ; Jacobson et coll., 1984 ; Coles et coll., 1985 ; Smith et coll., 1986), ainsi que des anomalies de succion (Martin et coll., 1979) et du sommeil (Rosett et coll., 1979).

### **Effets à long terme sur le système nerveux central**

Différents tests sont utilisés dans les études pour évaluer le développement de l'enfant : soit le développement global avec des tests de QI ou équivalent, soit le développement dans des domaines spécifiques tels que le langage, les processus neuropsychologiques, l'attention, la motricité... L'examen des enfants à un âge très jeune présente l'avantage d'une moins grande influence des facteurs d'environnement, mais les résultats ne sont pas très prédictifs du développement ultérieur. De nombreux facteurs ont un impact sur le développement et doivent être pris en compte dans les études, afin de ne pas attribuer

à l'alcool un effet provenant d'autres facteurs : cette prise en compte se fait au niveau statistique en ajustant sur ces facteurs appelés « de confusion ». D'autre part, il peut exister une interaction entre certains facteurs. Quand l'enfant grandit, les tests mesurent des capacités plus spécifiques, les enfants plus âgés répondant mieux aux demandes de l'enquêteur et les tests étant plus reproductibles. Les problèmes d'apprentissage deviennent apparents avec la scolarisation, aussi les conséquences d'un événement survenu pendant la grossesse ou la période périnatale peuvent ne devenir mesurables que longtemps après l'atteinte.

L'analyse des données a été effectuée dans ces études soit en comparant le développement moyen des enfants entre les différentes classes de consommation d'alcool, soit en régression linéaire en considérant l'alcool comme une variable quantitative et en supposant implicitement un effet linéaire. L'inconvénient de ce dernier type d'analyse est qu'on ne peut pas mettre en évidence de seuil et qu'une relation statistique observée peut provenir principalement des plus fortes consommatrices.

### **Cohorte de Seattle**

Cette cohorte (*Seattle pregnancy and health study*) a été organisée par Streissguth et coll. (1980b) qui ont suivi une cohorte de 500 enfants de femmes blanches, de milieu plutôt favorisé, mariées, sélectionnées parmi 1 529 femmes recrutées en consultation prénatale à Seattle en 1974-1975 et interrogées au 5<sup>e</sup> mois de grossesse. La consommation d'alcool était mesurée par interrogatoire avant et pendant la grossesse. La cohorte a inclus toutes les femmes grandes consommatrices ou fumeuses, ainsi qu'un sous-échantillon de femmes non fumeuses, et non ou petites consommatrices. Les enfants ont été examinés à différents âges.

Pendant la petite enfance, le développement mental et moteur a été étudié avec les échelles de Bayley chez 462 enfants à 8 mois. Le MDI (*Mental development index*) était diminué pour des consommations à partir de 4 verres/jour (Streissguth et coll., 1980b). À 18 mois, il n'y avait pas de relation entre la consommation d'alcool pendant la grossesse et les scores aux tests de Bayley. L'intelligence a été mesurée à 4 ans chez 452 enfants (Streissguth et coll., 1989). Une consommation de 3 verres/jour était associée avec une diminution de 5 points du QI après ajustement sur les facteurs de confusion. L'attention, la vigilance et le temps de réaction ont été testés : plus la consommation d'alcool était élevée, plus le temps de réaction était long et moins bonnes étaient les performances. On observe également une baisse des performances pour la motricité fine et l'équilibre chez les enfants exposés (Barr et coll., 1990).

À 7 ans, parmi 482 enfants, une baisse du QI de 7 points a été observée, après ajustement, pour des consommations d'au moins 2 verres/jour. Une interaction était observée avec le niveau d'éducation et la taille de la famille : un bas

niveau d'éducation paternel, un nombre élevé d'enfants dans la famille étaient identifiés comme des facteurs augmentant l'effet de l'alcool sur le QI de l'enfant. Parmi les indicateurs, la consommation excessive occasionnelle (au moins 5 verres à une occasion) était également associée à des déficits cognitifs à 7 ans : les tests d'arithmétique et les tests d'une batterie neuropsychologique étaient liés à la consommation d'alcool, de même que le comportement noté par les instituteurs avec une distractibilité, une faible coopération et une mauvaise organisation (Streissguth et coll., 1992). Des anomalies au test de vigilance ont été observées pour des niveaux de consommation d'au moins 4 verres/jour.

À 11 ans, parmi 458 enfants, l'appréciation de l'instituteur sur les performances scolaires était associée à la consommation excessive occasionnelle. Les enfants étaient décrits comme étant facilement distraits et manquant de ténacité (Carmichael-Olson et coll., 1992). À 14 ans, parmi 462 enfants, l'exposition prénatale à l'alcool était liée à la mémoire, l'attention et une épreuve d'arithmétique et de lecture, avec une relation dose-effet. Les consommations excessives occasionnelles étaient un meilleur prédicteur que le nombre de verres par jour (Streissguth et coll., 1994a et b). Le comportement des adolescents était associé à la consommation d'alcool et aux consommations excessives occasionnelles ; les adolescents exposés montraient plus de sentiments négatifs, plus d'agressivité (Olson et coll., 1997).

Cette étude, la première et la plus complète, a montré des effets à long terme d'une consommation modérée d'alcool pendant la grossesse sur le SNC (développement mental et comportement à l'âge préscolaire et scolaire jusqu'à l'adolescence). Le seuil retrouvé en rapport avec les anomalies n'est pas constant aux différents âges des enfants : on observe plus fréquemment des relations à partir de 3 ou 4 verres/jour qu'à 2 verres/jour. Les relations sont plus fortes avec les consommations excessives occasionnelles qu'avec les consommations régulières, surtout quand l'enfant est plus âgé. Les consommations excessives occasionnelles (au moins 5 verres à une occasion) sont probablement un marqueur d'une consommation globalement plus importante. Les relations sont plus fortes pour la consommation avant grossesse que pendant la grossesse, et ce à toutes les étapes du suivi. Les auteurs considèrent la consommation avant grossesse comme la consommation du tout début de la grossesse. D'après les connaissances des mécanismes d'action, on s'attend à une relation plutôt avec les consommations pendant la grossesse qu'avant, mais la consommation pendant la grossesse pourrait être plus facilement sous-déclarée par les femmes que la consommation avant grossesse. Les points forts de cette étude sont la qualité de l'interrogatoire sur l'alcool, le choix de tests adaptés, une bonne prise en compte des facteurs de confusion, la taille de l'échantillon, la durée du suivi et le faible taux de perdus de vue. Cette étude est considérée comme l'étude de référence pour les effets de la consommation d'alcool pendant la grossesse.

### ***Cohorte d'Ottawa***

Cette étude (*Ottawa prenatal prospective study*) a porté sur le suivi d'une cohorte d'enfants jusqu'à l'âge de 6 ans ; 698 femmes ont été interrogées pendant la grossesse sur leur consommation d'alcool ; un échantillon de femmes a été sélectionné pour le suivi de leur consommation d'alcool, de tabac et de marijuana (Fried et Watkinson, 1988). L'échantillon comprenait des femmes de niveau socioéconomique plutôt élevé et qui buvaient très peu de boissons alcooliques. À 1 an (217 enfants), il n'y avait pas de relation avec la consommation d'alcool ; à 2 ans (153 enfants), le développement mental évalué par l'échelle de Bayley et une échelle de compréhension verbale était lié à la consommation d'alcool (Fried et Watkinson, 1988). À 3 ans (133 enfants), on observait un lien avec l'échelle de compréhension verbale, mais pas avec le test de développement psychomoteur (Fried et Watkinson, 1990). L'analyse a porté sur la comparaison des mères ayant consommé moins de 0,3 verre/jour (0,13 oz AA/j) et 0,3 verre ou plus par jour. À 4 ans, il n'y avait pas de liaison ni avec le développement psychomoteur, ni avec le test de langage. À 6 ans (Fried et coll., 1992), il n'y a quasiment aucun lien avec les indicateurs utilisés. Dans cette étude, les niveaux de consommation d'alcool des femmes sont très faibles (seules quatre femmes consommaient plus de 3 verres/jour), ce qui peut expliquer que les résultats ne soient pas très stables et que les liaisons avec l'alcool semblent diminuer au cours du temps.

### ***Cohorte de Cleveland***

À Cleveland, le suivi d'une cohorte de 359 enfants nés à terme a été réalisé (Greene et coll., 1990). Les femmes ont été recrutées en consultation prénatale en utilisant le *Michigan alcoholism screening test* (MAST). L'échantillon a été constitué en prenant toutes les femmes ayant un score d'au moins 5 au MAST et un groupe de femmes qui avaient un score inférieur à 5, appariées sur l'origine ethnique, le tabac et la parité. Les mères étaient de niveau socioculturel plutôt défavorisé. Les enfants ont été examinés à 6 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans et 4 ans 10 mois avec des tests du développement psychomoteur et des épreuves de langage (Greene et coll., 1990, 1991a et b) et d'attention (Boyd et coll., 1991). La consommation prénatale d'alcool n'était pas associée avec les mesures cognitives des enfants ou avec un test de vigilance, après exclusion d'un enfant ayant un diagnostic de syndrome d'alcoolisation fœtale. Dans cette étude, on ne retrouve aucun effet de l'alcool à long terme sur le développement du système nerveux, mais le niveau d'exposition était très faible : dans la catégorie la plus haute (> 1 verre/jour), il n'y avait que 6 à 8 femmes selon les âges d'examen des enfants.

### ***Autres études***

Russel et coll. à Buffalo (1991) aux États-Unis n'ont pas mis en évidence d'association entre le niveau de consommation déclarée et le développement intellectuel parmi 175 enfants examinés à 6 ans. Chez les 10 enfants dont les mères étaient classées comme ayant un « problème d'alcool », des scores

d'intelligence verbale et une mesure du langage étaient diminués. Dans cette étude, il existe un fort taux de perdus de vue ; dans l'échantillon de suivi, 16 femmes consommaient 2 verres ou plus/jour.

Dans une étude européenne (Euromac, 1992), 1 240 enfants ont été examinés à 18 mois et testés avec les échelles de Bayley. Dans cette étude, 2,4 % (33 femmes) consommaient 2 verres ou plus/jour. Après ajustement, aucune relation n'a été trouvée entre la consommation d'alcool et le développement mental ou psychomoteur d'une part, et les scores d'attention et d'activité d'autre part. Le développement des enfants de femmes abstinentes était même moins favorable à celui des enfants des consommatrices d'alcool. Mais le groupe des abstinentes totales peut inclure des consommatrices excessives niant toute consommation.

Jacobson et coll. (1993a) ont suivi un échantillon de femmes sélectionnées à leur première visite prénatale à Détroit, aux États-Unis. La plupart étaient de niveau social défavorisé et non mariées. À 13 mois, 45 enfants de femmes ayant consommé au moins 1 verre/jour et 337 enfants de femmes ayant une consommation inférieure ont été examinés avec les échelles de Bayley. Les développements psychomoteur (PDI) et mental (MDI) étaient reliés à la consommation d'alcool considérée en variable quantitative, cette liaison étant plus importante chez les enfants de femmes âgées de plus de 30 ans. Le pourcentage de MDI inférieur au 10<sup>e</sup> percentile était doublé chez les enfants de femmes ayant consommé au moins 1 verre/jour (n = 45) et on observe une association avec le PDI à partir de 2 verres/jour. Les résultats de tests plus spécifiques ont été publiés ultérieurement (Jacobson et coll., 1993a et b, 1994, 1998). À 6 mois, un test sur la vitesse des processus cognitifs a montré un temps de réaction plus long et un nombre moindre de réponses rapides chez les enfants exposés. L'incidence du nombre de réponses rapides était diminuée à partir d'une consommation de 1 verre/jour. À 6 et 12 ou 13 mois, d'autres tests réalisés ont montré une relation dose-effet avec un temps de fixation plus lent, de plus bas scores pour la complexité de jeu et de plus longues périodes d'exploration d'un jeu. Cette étude montre donc des liens à partir de 1 à 2 verres/jour, avec de nombreux indicateurs testés, pour un échantillon de petite taille, ce qui pose le problème des tests multiples.

À Roubaix, une étude a suivi 160 enfants à l'âge de 4 mois 1/2 (Larroque et coll., 1995 ; traduction française dans Larroque et coll., 1996). Les femmes avaient été interrogées sur leur consommation d'alcool à la première visite prénatale. On observe une différence de 7 points à l'échelle intellectuelle générale du test de McCarthy selon que les mères consommaient ou non au moins 3 verres de boissons alcooliques par jour pendant la grossesse, après ajustement sur le sexe, le rang de naissance, le niveau d'études de la mère, un score de stimulations familiales, la situation familiale, l'activité professionnelle de la mère, l'âge de l'enfant à l'examen et l'examineur. Les enfants exposés avaient également un plus grand nombre d'anomalies neurologiques mineures (Larroque et coll., 2000).

Deux études portant sur de petits échantillons de moyennes ou grandes consommatrices ont comparé le développement des enfants à 2 ans (Autti-Ramo et coll., 1992) et 5 et 7 ans (Coles et coll., 1991 ; Brown et coll., 1991), selon que la mère avait ou non cessé de consommer de l'alcool en cours de grossesse. Ces deux études montrent que les enfants exposés ont en moyenne un moins bon développement intellectuel en comparaison des enfants de petites buveuses ou à une population de référence, quelle que soit la durée d'exposition. Les enfants nés de mères ayant cessé de boire de l'alcool en cours de grossesse étaient en situation intermédiaire entre ceux des non-buveuses et ceux dont la mère avait consommé de l'alcool tout au long de la grossesse.

Au total, plusieurs études longitudinales chez des enfants d'âge préscolaire et plus âgés suggèrent que l'exposition prénatale à l'alcool peut avoir des effets durables sur le développement intellectuel des enfants et les performances scolaires à des niveaux bien inférieurs à ceux associés au syndrome d'alcoolisme fœtal. Un décalage en moyenne de 7 points de QI équivaut à un demi-écart-type de la distribution. On doit considérer le coût global d'une telle baisse du QI dans la population plutôt que le risque individuel, car un tel décalage double théoriquement, en cas d'exposition, le nombre d'enfants avec un QI inférieur à 70 et diminue d'autant le nombre d'enfants avec un QI supérieur à 130. La littérature montre ces effets plus souvent pour des consommations à partir de 2 verres/jour, mais seules des études portant sur un nombre très élevé de sujets peuvent mettre en évidence des déficits à des doses inférieures. Des déficits au niveau du comportement ou de la socialisation ont aussi été observés (Brown et coll., 1991 ; Jacobson et coll., 1998 ; Carmichael-Olson et coll., 1992).

Par ailleurs, plusieurs études ont montré un petit retard de croissance chez des enfants exposés à l'alcool de façon modérée pendant la grossesse (Day et coll., 1989 ; Jacobson et coll., 1994 ; Larroque et coll., 1998). Ce retard pour la taille ou le périmètre crânien a été observé jusqu'à 6 ans (Day et coll., 1994 ; Sampson et coll., 1994).

**En conclusion**, l'effet le plus grave de l'exposition prénatale à l'alcool, le SAF, apparaît seulement pour des consommations très élevées. Des risques pour le développement mental ou neurologique de l'enfant ont été observés à partir de 2 verres/jour. La consommation excessive occasionnelle d'au moins 5 verres/jour pendant la grossesse était liée à des déficits cognitifs dans deux études (Streissguth et coll., 1992 ; Jacobson et Jacobson, 1999). D'un point de vue théorique, les consommations occasionnelles excessives à des stades critiques peuvent causer des dommages, même si la consommation générale est faible. En effet, l'expérimentation animale montre qu'une consommation rapportée en moyenne par jour peut conduire à des interprétations erronées, car l'ingestion d'une dose donnée d'alcool sur une courte période aboutit à un pic d'alcoolémie plus élevé et entraîne plus de dommages neuronaux et

d'anomalies fonctionnelles que la même dose ingérée sur plusieurs jours (Bonthius et West, 1990 ; Jacobson et Jacobson, 1999).

Les données expérimentales, cliniques et épidémiologiques sont en accord et montrent que l'organisme humain est vulnérable à l'exposition à l'alcool pendant la période prénatale, celle-ci étant la cause de déficits à long terme sur le fonctionnement du SNC. Les données épidémiologiques montrent des effets négatifs pour des consommations à partir de 2 verres de boissons alcooliques par jour sur le poids de naissance et sur les fonctions cognitives. Certaines études ont mis en évidence une relation dose-effet. Il est donc conseillé aux femmes enceintes de ne pas boire de boissons alcooliques pendant la grossesse. Les consommations excessives occasionnelles sont à éviter pendant toute la durée de la grossesse et même dès qu'elle est en projet, afin d'éviter une exposition au tout début de la gestation.

#### BIBLIOGRAPHIE

- ALLEBECK P, OLSEN J. Alcohol and fetal damage. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 329S-332S
- AUTTI-RAMO I, KORKMAN M, HILAKIVI-CLARKE L, LEHTONEN M, HALMESMAKI E et coll. Mental development of 2-year-old children exposed to alcohol in utero. *J Pediatr* 1992, **120** : 740-746
- BARR HB, STREISSGUTH AP, DARBY BL, SAMPSON PD. Prenatal exposure to alcohol, caffeine, tobacco, and aspirin : effects on fine and gross motor performance in 4-year-old children. *Dev Psychol* 1990, **26** : 339-348
- BLONDEL B, DU MAZAUBRUN C, BREART G. Enquête nationale périnatale 1995. Rapport de fin d'étude. Inserm Unité 149 Paris, 1996
- BLONDEL B, NORTON J, DU MAZAUBRUN C, BREART G. Enquête nationale périnatale 1998. Rapport de fin d'étude. Inserm Unité 149 Paris, 1999
- BONTHIUS DJ, WEST JR. Alcohol-induced neuronal loss in developing rats : increased brain damage with binge exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 107-118
- BOYD TA, ERNHART CB, GREENE TH, SOKOL RJ, MARTIER S. Prenatal alcohol exposure and sustained attention in the preschool years. *Neurotoxicol Teratol* 1991, **13** : 49-55
- BROWN RT, COLES CD, SMITH IE, PLATZMAN KA, SILVERSTEIN J et coll. Effects of prenatal alcohol exposure at school age. II. Attention and behavior. *Neurotoxicol Teratol* 1991, **13** : 369-376
- CARMICHAEL-OLSON H, SAMPSON DP, BARR H, STREISSGUTH AP, BOOKSTEIN F. Prenatal exposure to alcohol and school problems in late childhood : A longitudinal study. *Dev Psychopathol* 1992, **4** : 341-359
- CLARREN SK, SMITH DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med* 1978, **298** : 1063-1067
- COLES CD, SMITH I, FERNHOFF PM, FALEK A. Neonatal neurobehavioral characteristics as correlates of maternal alcohol use during gestation. *Alcohol Clin Exp Res* 1985, **9** : 454-460

COLES CD, BROWN RT, SMITH IE, PLATZMAN KA, ERICKSON S, FALEK A. Effects of prenatal alcohol exposure at school age. I. Physical and cognitive development. *Neurotoxicol Teratol* 1991, **13** : 357-367

DAY NL, JASPERSE D, RICHARDSON G, ROBLES N, SAMBAMOORTHY U et coll. Prenatal exposure to alcohol : effect on infant growth and morphologic characteristics. *Pediatrics* 1989, **84** : 536-541

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

DEHAENE P, CREPIN G, DELAHOUSSE G, QUERLEU D, WALBAUM R et coll. Aspects épidémiologiques du syndrome d'alcoolisme fœtal. 45 cas. *Nouv Presse Med* 1981, **10** : 2639-2643

DEHAENE P, SAMAILLE-VILLETTE C, BOULANGER-FASQUELLE P, SUBTIL D, DELAHOUSSE G et coll. Diagnostic et prévalence du syndrome d'alcoolisme fœtal en maternité. *Presse Med* 1991, **20** : 1002

DEHAENE P. La grossesse et l'alcool. Presses Universitaires de France, Que Sais-Je, Paris, 1995

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

EUROMAC. A European Concerned Action : Maternal alcohol consumption and its relation to the outcome of pregnancy and child development at 18 months. *Int J Epidemiol* 1992, **21** : S1-S87

FAMY C, STREISSGUTH AP, UNIS AS. Mental illness in adults with fetal alcohol syndrome or fetal alcohol effects. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 552-554

FRIED PA, WATKINSON B. 12- and 24-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes and alcohol. *Neurotoxicol Teratol* 1988, **10** : 305-313

FRIED PA, WATKINSON B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *J Dev Behavior Pediatrics* 1990, **11** : 49-58

FRIED PA, WATKINSON B, GRAY R. A follow-up study of attentional behavior in 6 year old children exposed prenatally to marijuana, cigarettes, and alcohol. *Neurotoxicol Teratol* 1992, **14** : 299-311

GODDARD E. Drinking in England and Wales in the late 1980s. London : HMSO, 1991

GREENE T, ERNHART CB, MARTIER S, SOKOL R, AGER J. Prenatal alcohol exposure and language development. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 937-945

GREENE T, ERNHART CB, AGER J, SOKOL RJ, MARTIER S, BOYD TA. Prenatal alcohol exposure and cognitive development in the preschool years. *Neurotoxicol Teratol* 1991a, **13** : 57-68

GREENE T, ERNHART CB, SOKOL RJ, MARTIER S, MARLER MR et coll. Prenatal alcohol exposure and preschool physical growth : a longitudinal analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 1991b, **5** : 905-912

- GUIGNON N. Les consommations d'alcool, de tabac et de psychotropes en France en 1991-1992 (Alcohol, tobacco and psychotropic drugs consumption in France in 1991-1992) *Solidarité-Santé ; études statistiques* 1994, **1** : 171-85
- HARLAP S, SHIONO PH. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 1980, **2** : 173-176
- JACOBSON SW, FEIN GG, JACOBSON JL, SCAWARTZ PM, DOWLER JK. Neonatal correlates of prenatal exposure to smoking, caffeine, and alcohol. *Infant Behavior Dev* 1984, **7** : 253-265
- JACOBSON JL, JACOBSON SW, SOKOL RJ, MARTIER SS, AGER JW, KAPLAN-ESTRIN MG. Teratogenic effects of alcohol on infant development. *Alcohol Clin Exp Res* 1993a, **17** : 174-183
- JACOBSON SW, JACOBSON JL, SOKOL RJ, MARTIER SS, AGER JW. Prenatal alcohol exposure and infant information processing ability. *Child Dev* 1993b, **64** : 1706-1721
- JACOBSON SW, JACOBSON JL, SOKOL RJ. Effects of fetal alcohol exposure on infant reaction time. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 1125-1132
- JACOBSON JL, JACOBSON SW, SOKOL RJ, AGER JW JR. Relation of maternal age and pattern of pregnancy drinking to functionally significant cognitive deficit in infancy. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 345-351
- JACOBSON JL, JACOBSON SW. Drinking moderately and pregnancy. Effects on child development. *Alcohol Res Health* 1999, **23** : 25-30
- JESSOR R, GRAVES TD, HANSON RC, JESSOR SL. Society, personality and deviant behavior : a study of a tri-ethnic community. HOLT, RINEHART, WINSTON, eds. New York, 1968
- JONES KL, SMITH DW, ULLELAND CN, STREISSGUTH P. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973, **1** : 1267-1271
- KAMINSKI M, RUMEAU-ROUQUETTE C, SCHWARTZ D. Consommation d'alcool chez les femmes enceintes et issue de la grossesse. *Rev Epidemiol Santé Publ* 1976, **24** : 27-40
- KAMINSKI M, LELONG N, BEAN K, CHWALOW J, SUBTIL D. Change in alcohol, tobacco and coffee consumption in pregnant women : evolution between 1988 and 1992 in an area of high consumption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995a, **60** : 121-128
- KAMINSKI M. Tabac, alcool et grossesse. In : *Obstétrique*. PAPIERNICK E, PONS JC, CABROL D, eds. Flammarion. Médecine-Sciences Paris, 1995b
- KAMINSKI M, LARROQUE B. Alcohol use during pregnancy and its effect on developmental outcome. In : *Alcohol, pregnancy and the developing child*. SPOHR HS, STEINHAUSEN HC, eds. Cambridge University Press, Cambridge 1996 : 41-62
- KELLY SJ, DAY N, STREISSGUTH AP. Effects of prenatal alcohol exposure on social behavior in humans and other species. *Neurotoxicol Teratol* 2000, **22** : 143-149
- KESMODEL U, OLSEN SF, SECHER NJ. Does alcohol increase the risk of preterm delivery ? *Epidemiology* 2000, **11** : 512-518
- LARROQUE B. Alcohol and the fetus. *Int J Epidemiol* 1992, **21** : S8-S16
- LARROQUE B, KAMINSKI M, LELONG N, SUBTIL D, DEHAENE P. Effects of birth weight of alcohol and caffeine consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1993, **137** : 941-950

- LARROQUE B, KAMINSKI M, DEHAENE P, SUBTIL D, DELFOSSE MJ, QUERLEU D. Moderate prenatal alcohol exposure and psychomotor development at preschool age. *Am J Public Health* 1995, **85** : 1654-1661
- LARROQUE B, KAMINSKI M, DEHAENE P, SUBTIL D, DELFOSSE MJ, QUERLEU D. Exposition prénatale à l'alcool et développement psychomoteur à l'âge préscolaire. *Jobgyn* 1996, **4** : 324-333
- LARROQUE B, KAMINSKI M. Prenatal alcohol exposure and development at preschool age : main results of a French study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 295-303
- LARROQUE B, KAMINSKI M, DEHAENE P, SUBTIL D, QUERLEU D. Prenatal alcohol exposure and signs of minor neurological dysfunction at preschool age. *Dev Med Child Neurol* 2000, **42** : 508-514
- LARSSON G. Prevention of fetal alcohol effects. An antenatal program for early detection of pregnancies at risk. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983, **62** : 171-178
- LELONG N, KAMINSKI M, CHWALOW J, BEAN K, SUBTIL D. Attitudes and behavior of pregnant women and health professionals towards alcohol and tobacco consumption. *Patient Educ Couns* 1995, **25** : 39-49
- LEMOINE P, HAUROUSSEAU H, BORTEYRU JP. Les enfants de parents alcooliques : anomalies observées. *Ouest medical* 1968, **25** : 476-482
- LESURE JF. L'embryofœtopathie alcoolique à l'île de la Réunion : un drame social. *Rev Pédiatrie* 1988, **6** : 265-271
- MAILLARD T, LAMBLIN D, LESURE JF, FOURMAINTRAUX A. Incidence of fetal alcohol syndrome on the southern part of Reunion Island. *Teratology* 1999, **60** : 51-52
- MARTIN DC, MARTIN JC, STREISSGUTH AP, LUND CA. Sucking frequency and amplitude in newborns as a function of maternal drinking and smoking. *Curr Alcohol* 1979, **5** : 359-366
- MATTSON SN, RILEY EP, DELIS DC, STERN C, JONES KL. Verbal learning and memory in children with fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 810-816
- MATTSON SN, RILEY EP. A review of the neurobehavioral deficits in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 279-294
- MATTSON SN, RILEY EP. Implicit and explicit memory functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *J Int Neuropsychol Soc* 1999, **5** : 462-471
- MATTSON SN, RILEY EP. Parent ratings of behavior in children with heavy prenatal alcohol exposure and IQ-matched controls. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 226-231
- MILLS JL, GRAUBARD BI, HARLEY EE, RHOADS GG, BERENDES HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe ? *JAMA* 1984, **252** : 1875-1879
- NANSON JL, HISCOCK M. Attention deficits in children exposed to alcohol prenatally. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 656-661
- OLEGARD R, SABEL KG, ARONSSON M, SANDIN B, JOHANSSON PR et coll. Effects on the child of alcohol abuse during pregnancy. Retrospective and prospective studies. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1979, **275** : 112-121

OLSEN J, BOLUMAR F, BOLDSSEN J, BISANTI L. Does moderate alcohol intake reduce fecundability ? A European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility and Subfecundity. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 206-212

OLSEN J, TUNTISERANEE P. Is moderate alcohol intake in pregnancy associated with the craniofacial features related to the fetal alcohol syndrome ? *Scand J Soc Med* 1995, **23** : 156-161

OLSON HC, STREISSGUTH AP, SAMPSON PD, BARR HM, BOOKSTEIN FL, THIEDE K. Association of prenatal alcohol exposure with behavioral and learning problems in early adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 1187-1194

POLYGENIS D, WHARTON S, MALMBERG C, SHERMAN N, KENNEDY D et coll. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the incidence of fetal malformations : a meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol* 1998, **20** : 61-67

ROEBUCK TM, SIMMONS RW, MATTSON SN, RILEY EP. Prenatal exposure to alcohol affects the ability to maintain postural balance. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 252-258

ROEBUCK TM, MATTSON SN, RILEY EP. Behavioral and psychosocial profiles of alcohol-exposed children. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1070-1076

ROSETT HL, SNYDER P, SANDER LW, LEE A, COOK P, WEINER L, GOULD J. Effects of maternal drinking on neonate state regulation. *Dev Med Child Neurol* 1979, **4** : 464-473

ROSETT HL, WEINER L, LEE A, ZUCKERMAN B, DOOLING E, OPPENHEIMER E. Patterns of alcohol consumption and fetal development. *Obstet Gynecol* 1983, **61** : 539-546

ROSTAND A, KAMINSKI M, LELONG N, DEHAENE P, DELESTRET I et coll. Alcohol use in pregnancy, craniofacial features, and fetal growth. *J Epidemiol Community Health* 1990, **44** : 302-306

RUSSELL M, CZARNECKI DM, COWAN R, MCPHERSON E, MUDAR PJ. Measures of maternal alcohol use as predictors of development in early childhood. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 991-1000

SAMPSON PD, BOOKSTEIN FL, BARR HM, STREISSGUTH AP. Prenatal alcohol exposure, birthweight, and measures of child size from birth to age 14 years. *Am J Public Health* 1994, **84** : 1421-1428.

SAMPSON PD, STREISSGUTH AP, BOOKSTEIN FL, LITTLE RE, CLARREN SK et coll. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology* 1997, **56** : 317-326

SOKOL RJ, AGER J, MARTIER S, DEBANNE S, ERNHART C et coll. Significant determinants of susceptibility to alcohol teratogenicity. *Ann N Y Acad Sci* 1986, **477** : 87-102

SOKOL RJ, CLARREN SK. Guidelines for use of terminology describing the impact of prenatal alcohol on the offspring. *Alcoholism* 1989, **13** : 597-598

SOKOL RJ, MARTIER JW, JACOBSON S, JACOBSON J. Fetal alcohol syndrome (FAS) : new definition, new prospective sample, same etiology. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : A260-285

SMITH IE, COLES CD, LANCASTER J, FERNHOFF PM, FALEK A. The effect of volume and duration of prenatal ethanol exposure on neonatal physical and behavioral development. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986, **8** : 375-381

SPOHR HL, WILLMS J, STEINHAUSEN HC. The fetal alcohol syndrome in adolescence. *Acta Paediatr Suppl* 1994, **404** : 19-26

STRATTON K, HOWE C, BATTAGLIA F. Fetal alcohol Syndrome : Diagnosis, Epidemiology, Prevention and Treatment. Washington DC : National academy press, 1996 : 4-21

STREISSGUTH AP, LANDESMAN-DWYER S, MARTIN JC, SMITH DW. Teratogenic effects of alcohol in humans and laboratory animals. *Science* 1980a, **209** : 353-361

STREISSGUTH AP, BARR HM, MARTIN DC, HERMAN CS. Effects of maternal alcohol, nicotine, and caffeine use during pregnancy on infant mental and motor development at eight months. *Alcohol Clin Exp Res* 1980b, **4** : 152-164

STREISSGUTH AP, BARR HM, MARTIN DC. Maternal alcohol use and neonatal habituation assessed with the Brazelton scale. *Child Dev* 1983, **54** : 1109-1118

STREISSGUTH AP, SAMPSON PD, BARR HM, CLARREN SK, MARTIN DC. Studying alcohol teratogenesis from the perspective of the fetal alcohol syndrome : methodological and statistical issues. *Ann N Y Acad Sci* 1986, **477** : 63-86

STREISSGUTH AP, BARR HM, SAMPSON PD, DARBY BL, MARTIN DC. IQ at age 4 in relation to maternal alcohol use and smoking during pregnancy. *Dev Psychology* 1989, **25** : 3-11

STREISSGUTH AP, BARR HM, SAMPSON PD. Moderate prenatal alcohol exposure : effects on child IQ and learning problems at age 7 1/2 years. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 662-669

STREISSGUTH AP, AASE JM, CLARREN SK, RANDELS SP, LADUE RA, SMITH DF. Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA* 1991, **265** : 1961-1967

STREISSGUTH AP, BARR HM, SAMPSON PD. Alcohol use during pregnancy and child development : a longitudinal, prospective, study of human behavioral teratology. In : Longitudinal studies of children at psychological risk : Cross national perspectives. GREENBAUM CW, AUERBACH JG, eds. 1992

STREISSGUTH AP, BARR HM, CARMICHAEL-OLSON H, SAMPSON PD, BOOKSTEIN FL, BURGESS DM. Drinking during pregnancy decrease word attack and arithmetic scores on standardized test : adolescent data from a population based prospective study. *Alcohol Clin Exp Res* 1994a, **18** : 248-254

STREISSGUTH AP, SAMPSON PD, CARMICHAEL-OLSON H, BOOKSTEIN FL, BARR HM et coll. Maternal drinking during pregnancy : attention and short-term memory in 14 years-old offspring-A longitudinal prospective study. *Alcohol Clin Exp Res* 1994b, **18** : 202-218

STREISSGUTH AP, BARR HM, KOGNA J, BOOKSTEIN FL. Understanding the occurrence of secondary disabilities in clients with fetal alcohol syndrome (FAS) and fetal alcohol effects (FAE) : final report. Seattle, WA : University of Washington School of Medicine, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Fetal Alcohol and drug unit, 1996

STREISSGUTH AP. Fetal alcohol syndrome. A guide for families and communities. BROOKES PH, ed. Baltimore, 1997

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

TOLO KA, LITTLE RE. Occasional binges by moderate drinkers : implications for birth outcomes. *Epidemiology* 1993, **4** : 415-420

UECKER A, NADEL L. Spatial locations gone awry : object and spatial memory deficits in children with fetal alcohol syndrome. *Neuropsychologia* 1996, **34** : 209-223

VERKERK PH. The impact of alcohol misclassification on the relationship between alcohol and pregnancy outcome. *Int J Epidemiol* 1992, **21** : S33-S37

WATERSON EJ, MURRAY-LYON IM. Screening for alcohol related problems in the antenatal clinic ; an assessment of different methods. *Alcohol Alcohol* 1989, **24** : 21-30

WILLIAMS GD, DEBAKEY SF. Changes in levels of alcohol consumption : United States, 1983-1988. *Br J Addict* 1992, **87** : 643-648