

SYNDROME D'ALCOOLISATION FŒTALE (SAF)

Ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale et nutrition

Tanya Nguyen, BA, Jennifer D. Thomas, Ph.D.

Center for Behavioral Teratology, San Diego State University, États-Unis

Juillet 2011

Introduction

Les conséquences de l'exposition prénatale à l'alcool sont extrêmement variées et un certain nombre de facteurs, dont la nutrition prénatale, contribuent aux variations de l'expression de l'ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (ETCAF). Alors que des carences en éléments nutritifs peuvent exacerber l'ETCAF, une supplémentation en ces éléments pourrait en réduire le risque en améliorant un état nutritionnel inadéquat ou en agissant par des voies qui influencent le développement de façon positive. On pourrait donc potentiellement intervenir sur l'ETCAF en manipulant l'état nutritionnel pendant et après la grossesse.

Sujet

Il est crucial d'élucider les facteurs de risque de l'ETCAF et les facteurs de protection contre ces troubles pour élaborer des stratégies de prévention et d'intervention efficaces. Les facteurs nutritionnels interagissent avec l'alcool, ce qui pourrait potentiellement exacerber l'ETCAF ou réduire l'impact de ces troubles. La malnutrition maternelle constitue un problème significatif pour

l'ETCAF, car les éléments nutritifs qui sont essentiels pour soutenir le développement du fœtus et préserver la santé maternelle sont souvent déficients en présence d'une importante consommation d'alcool.^{1,2} Cette dernière représente une des principales causes de malnutrition primaire et secondaire,^{2,3} et la dénutrition maternelle est présente dans la majorité des cas d'ETCAF.⁴ Non seulement une femme qui boit pendant sa grossesse peut se nourrir de façon inadaptée, mais l'alcool lui-même peut compromettre l'absorption et l'utilisation des éléments nutritifs,⁵ dont la thiamine, la vitamine B9 (folate), la pyridoxine, la vitamine A, la vitamine D, le magnésium et le zinc.⁶⁻⁹ Ces insuffisances ne sont qu'aggravées par le fait que l'alcool est toxique pour le placenta et nuit à sa capacité de distribuer les éléments nutritifs essentiels au fœtus.¹⁰

C'est la recherche réalisée sur des modèles animaux qui a montré que les facteurs nutritionnels influent sur les effets *tératogènes* de l'exposition prénatale à l'alcool.⁴ Des études rapportent que les régimes appauvris en éléments nutritifs importants exacerbent les effets tératogènes de l'alcool sur la progéniture,¹¹⁻¹⁴ tels que le petit poids de naissance,¹² les anomalies physiques,¹⁴ les lésions cérébrales¹⁵ et la réduction des facteurs de croissance.¹⁶ Certains de ces effets sont dus à la faible vitesse du métabolisme de l'alcool et à l'augmentation consécutive du taux d'alcoolémie,¹⁷⁻¹⁹ mais certains sont indépendants du taux d'alcoolémie. Les déficiences en éléments nutritifs ont non seulement des effets à court terme mais elles provoquent aussi des problèmes durables dus à des modifications *épigénétiques* envahissantes et persistantes dans l'expression des gènes fœtaux.²⁰

Par ailleurs, certains facteurs nutritionnels peuvent se révéler protecteurs.²¹⁻²⁴ La possibilité que des éléments nutritifs puissent réduire la tératogénicité de l'alcool offre une occasion prometteuse d'intervenir sur la population clinique concernée par l'ETCAF. L'identification des suppléments nutritionnels pouvant réduire efficacement la gravité de l'ETCAF est cruciale, puisque l'administration de micronutriments est relativement facile à mettre en pratique, peu coûteuse et plus sécuritaire que celle d'autres agents pharmacologiques.

Problèmes

Bien que les effets dommageables de l'alcool sur le fœtus soient connus depuis presque 40 ans, il est encore nécessaire d'identifier des interventions efficaces pour réduire ces effets. De plus, on ne comprend pas encore très bien les interactions des facteurs nutritionnels et de l'éthanol dans la physiopathologie de l'ETCAF. L'évaluation des éléments nutritifs est si complexe qu'il n'est pas évident de comprendre les carences nutritionnelles impliquées dans l'ETCAF. Les études qui

portent sur le rappel alimentaire sous-estiment souvent l'incidence de ces carences. Par ailleurs, des biomarqueurs clairs de l'état nutritionnel ne sont pas toujours présents, et même lorsqu'ils le sont, ils ne sont pas toujours fiables. Par exemple, divers biomarqueurs peuvent se révéler utiles pour déterminer le bilan en zinc, comme l'excrétion urinaire de cet oligoélément ou sa concentration dans les cheveux; cependant, l'interprétation de ces divers marqueurs pour en dégager le bilan en zinc est souvent incohérente.^{25,26} De plus, la possibilité que le métabolisme des nutriments soit modifié chez les femmes enceintes ne facilite pas l'évaluation du statut nutritionnel maternel.^{27,28} En fait, les besoins nutritionnels des femmes enceintes diffèrent considérablement de ceux des femmes qui ne le sont pas et ils varient en fonction de plusieurs facteurs. Par exemple, il est possible que les concentrations plasmatiques en zinc fluctuent en cas d'infection, au cours d'un exercice vigoureux ou lors d'un repas; de plus, la proportion du volume plasmatique augmente au cours de la grossesse. Par conséquent, le fait de ne pas considérer ces variables lorsqu'on effectue les mesures peut mener à des conclusions erronées sur le statut nutritionnel de la mère. Au bilan, évaluer le statut nutritionnel de ces femmes et comprendre l'effet de carences en nutriments spécifiques chez les enfants exposés à l'alcool in utero constituent de vrais défis.

Par ailleurs, il est possible qu'une simple supplémentation ou fortification en nutriments ne constitue pas une solution si facile aux carences nutritives prénatales dans les cas d'ETCAF. Des interactions complexes entre les micronutriments peuvent faciliter ou entraver leur absorption et leur biodisponibilité par plusieurs mécanismes différents : ils peuvent se faire concurrence en utilisant les mêmes protéines de transport,^{29,30} *chélater* des substances organiques ou interagir par d'autres mécanismes d'absorption. Le fer, le cuivre et le zinc interagissent de façon compétitive les uns avec les autres sous certaines conditions et les suppléments qui en contiennent un peuvent mener à des carences en un autre.^{31,32} Les groupes cliniques qui ont des besoins en zinc plus élevés, comme les femmes enceintes et allaitantes, pourraient même être plus sensibles aux interactions fer-zinc.³³ Ainsi, il est nécessaire d'examiner à fond les risques potentiels associés à ces interactions et d'assurer des taux et des ratios appropriés de chaque minéral afin d'en favoriser les effets les plus bénéfiques.

Contexte de la recherche

Plusieurs des études qui examinent les effets des suppléments nutritionnels selon l'exposition prénatale à l'alcool s'appuient sur des modèles animaux, qui permettent de contrôler les variables nutritionnelles ainsi que d'autres facteurs confusionnels potentiels tels que l'environnement et la

génétique. Des études cliniques et épidémiologiques ont analysé le statut nutritionnel de femmes enceintes qui buvaient de l'alcool, mais les données sont limitées, tout comme celles qui portent sur le statut nutritionnel des personnes affectées par l'ETCAF. Par ailleurs, ce n'est que récemment qu'on a initié des études portant sur des interventions nutritionnelles au cours de la grossesse et chez des participants affectés par l'ETCAF.

Questions clés pour la recherche

Même si la recherche a révélé qu'un statut nutritionnel maternel sous-optimal interagit avec l'alcool pour perturber le bon développement du fœtus, on ne comprend toujours pas bien en quoi des facteurs nutritionnels choisis contribuent à modérer le risque d'ETCAF chez l'humain. Par quel mécanisme et à quel point les carences nutritionnelles au cours de la grossesse influencent-elles la tératogénicité de l'alcool? Dans quelle mesure ces effets sont-ils importants, spécifiques et durables? Que sait-on du statut nutritionnel des personnes affectées par l'ETCAF? Et finalement, comment des manipulations nutritionnelles, à différents moments de la vie, peuvent-elles influencer l'évolution des personnes touchées, que ce soit en compensant une carence ou en influant sur les processus développementaux indépendants du statut nutritionnel de base? Le fait de comprendre les mécanismes par lesquels les nutriments peuvent médier ou modérer la sévérité des lésions dues à l'alcool aidera à orienter l'élaboration d'interventions nutritionnelles pour les enfants qui ont subi une exposition prénatale à l'alcool.

Résultats récents de la recherche

Lors des premières recherches sur l'ETCAF, on a analysé les interactions alcool-nutriments en utilisant des modèles animaux, afin de déterminer comment des facteurs alimentaires pouvaient influencer sur les effets tératogènes de l'alcool. Le risque accru d'ETCAF dans les pays où sévit la malnutrition a provoqué un regain d'intérêt pour ces interactions.³⁴ Les études animales ont clairement démontré que la dénutrition augmente la toxicité fœtale liée à l'alcool et modifie l'expression de certains gènes.³⁵ Plusieurs groupes ont examiné les effets interactifs de carences nutritionnelles spécifiques et de l'exposition à l'alcool au cours du développement. Par exemple, lors d'une exposition prénatale à l'alcool, les effets tératogènes de l'alcool et d'un faible apport alimentaire en zinc sont synergiques : l'effet qui en résulte est bien plus important que celui de chacun seul.³⁶ Les données suggèrent aussi qu'on ne peut expliquer la relation entre l'exposition à l'alcool et la carence en zinc par le fait que cette carence serait simplement induite par l'alcool; on croit plutôt que chacune de ces conditions aurait des effets indépendants, mais qui se

chevaucheraient^{1,37,38} Ces résultats sont extrêmement préoccupants, dans la mesure où des carences en ces mêmes nutriments sont bien démontrées chez les alcooliques.³⁹⁻⁴³ De la même façon, des insuffisances même modérées en fer ou en *choline*⁴⁵ au cours du développement prénatal exacerbent les effets indésirables de l'alcool sur le développement physique et comportemental.

En revanche, une supplémentation nutritionnelle au cours de l'exposition prénatale à l'alcool pourrait réduire la gravité de l'ETCAF. Par exemple, des antioxydants dont la vitamine C, la vitamine E et le bêta carotène ont révélé offrir une protection significative contre la neuro-toxicité induite par l'alcool dans les modèles animaux d'ETCAF,^{46,47} bien qu'une étude clinique⁴⁸ au cours de laquelle ont été utilisées des méga-doses de vitamines C et E se soit terminée en raison de problèmes de sécurité. Des études animales montrent aussi qu'une supplémentation en zinc au cours de l'exposition prénatale à l'alcool réduit la gravité des effets néfastes de l'alcool sur le développement physique²² et sur les troubles d'apprentissage,^{21,23} mais pas sur la perte de cellules *cérébelleuses*.⁴⁹ La supplémentation en zinc n'est pas seulement un modulateur efficace du risque d'ETCAF pour les enfants, elle a aussi des effets bénéfiques sur la mère.⁵⁰ De façon similaire, une supplémentation en folate réduit l'incidence des anomalies cardiaques.⁵¹ Une supplémentation en choline peut aussi réduire la gravité des altérations physiques, neuropathologiques et comportementales associées à l'exposition à l'alcool au cours du développement.^{52,53}

Ce qui est particulièrement intéressant, c'est que les suppléments nutritionnels peuvent effectivement réduire la gravité de l'ETCAF, même lorsqu'ils sont administrés au cours de la période postnatale, après l'arrêt de l'exposition à l'alcool. Chez les rongeurs, la supplémentation postnatale en choline réduit la sévérité de l'hyperactivité⁵⁴ et les déficits du conditionnement classique des réponses de peur⁵⁵, du « conditionnement du clignement de paupières » (eyeblink conditioning),⁵⁶ de la mémoire spatiale,^{57,58} de la mémoire de travail,⁵⁹ et de l'apprentissage « inversé » (reverse learning).⁵⁴ Point capital, dans toutes ces études, les effets bénéfiques de la choline sur les performances comportementales étaient manifestes même après l'arrêt du traitement, ce qui signifie que la choline mène à des modifications durables du fonctionnement du cerveau. Elle agit comme précurseur du neurotransmetteur acétylcholine et de composantes des membranes cellulaires, mais, comme le folate, elle affecte également le *cycle homocystéine/méthionine* et la *méthylation de l'ADN*; ses actions sont par conséquent susceptibles d'influer sur de multiples voies importantes pour le développement et le fonctionnement du cerveau. Bien qu'on ne sache pas encore si l'exposition prénatale à l'alcool

influe durablement sur le bilan en choline, ces résultats laissent à penser que les suppléments nutritionnels pourraient être efficaces même s'ils ne compensent pas une carence nutritionnelle.

Lacunes de la recherche

Malgré l'existence de données animales suggérant qu'il est envisageable d'utiliser les suppléments nutritionnels comme moyen d'intervention potentiel auprès des personnes affectées par l'ETCAF, ce n'est que récemment qu'on a initié des études auprès des populations cliniques humaines. Des essais cliniques sont nécessaires pour obtenir des résultats expérimentaux chez les enfants affectés par l'ETCAF. Par ailleurs, la disponibilité du statut nutritionnel des mères qui ont bu et de leurs enfants est un facteur limitant important à la compréhension du rôle du statut nutritionnel de la mère dans l'ETCAF. Il est nécessaire de mener des études prospectives longitudinales pour analyser le statut nutritionnel des mères, la façon dont il module le risque d'ETCAF et les effets durables de l'exposition prénatale à l'alcool sur le statut nutritionnel des enfants affectés par l'ETCAF.

Conclusions

Même s'il est clair que l'état nutritionnel influe sur les effets délétères de l'alcool sur le fœtus, nous ne comprenons pas bien les interactions spécifiques entre nutriments et alcool. Non seulement le fait d'élucider les rôles modérateurs et médiateurs qu'exercent les facteurs nutritionnels sur les effets tératogènes de l'alcool pourrait aider à mieux diriger les efforts de prévention auprès des populations à haut risque, mais les suppléments nutritionnels pourraient servir d'interventions efficaces. Par ailleurs, étant donné le rôle des éléments nutritifs sur le développement cérébral et comportemental, les suppléments nutritionnels pourraient réduire efficacement la sévérité des symptômes chez les enfants affectés par l'ETCAF, que ce soit en compensant des carences nutritionnelles ou en agissant par des voies qui stimulent le fonctionnement comportemental et cognitif.

Implications

La possibilité que des interventions nutritionnelles appliquées pendant la grossesse ou chez les personnes affectées par l'ETCAF réduisent la sévérité de ces troubles et améliorent la qualité de vie de ces personnes est prometteuse.

Remerciements : Ce travail a été subventionné par les bourses AA12446 et A014811 du NIAAA.

Références

1. Dreosti, I.E., Nutritional factors underlying the expression of the fetal alcohol syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 1993. 678: p. 193-204.
2. Lieber, C.S. and S. Shaw, General nutritional status in the alcoholic, including disorders of minerals and vitamins. In: *Medical Disorders of Alcoholism, Pathogenesis and Treatment*, L.H. Smith, Editor. 1972, W. B. Saunders: Philadelphia, PA. p. 551-568.
3. Lieber, C.S., Alcohol, liver, and nutrition. *J Am Coll Nutr*, 1991. 10(6): p. 602-32.
4. Abel, E.L. and J.H. Hannigan, Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences. *Neurotoxicol Teratol*, 1995. 17(4): p. 445-62.
5. Lieber, C.S., Alcohol-nutrition interactions. In: *Alcohol and Nutrition*, T.K. Li, S. Schenker, and L. Lumeng, Editors. 1979, US Government Printing Office: Washington, DC. p. 47-63.
6. Dreosti, I.E., Zinc-alcohol interactions in brain development. In: *Alcohol and Brain Development*, J.R. West, Editor. 1986, Oxford University Press: New York. p. 373-405.
7. Devgun, M.S., et al., Vitamin and mineral nutrition in chronic alcoholics including patients with Korsakoff's psychosis. *Br J Nutr*, 1981. 45(3): p. 469-73.
8. McLardy, T., Hippocampal zinc and structural deficit in brains from chronic alcoholics and some schizophrenics. *J Orthomol Psychiatry*, 1975. 4: p. 32-36.
9. Lieber, C.S., Interactions of alcohol and nutrition. *Alcohol Clin Exp Res*, 1983. 7(1): p. 2-4.
10. Fisher, S.E. and P.I. Karl, Maternal ethanol use and selective fetal malnutrition. *Recent Dev Alcohol*, 1988. 6: p. 277-89.
11. Weinberg, J., Nutritional issues in perinatal alcohol exposure. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 1984. 6(4): p. 261-9.
12. Wiener, S.G., et al., Interaction of ethanol and nutrition during gestation: influence on maternal and offspring development in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 1981. 216(3): p. 572-9.
13. Weinberg, J., B. Zimmerberg, and T.B. Sonderegger, Gender-specific effects of perinatal exposure to alcohol and other drugs. In: *Perinatal substance abuse*, T.B. Sonderegger, Editor. 1992, Johns Hopkins University Press: Baltimore, MD. p. 51-89.
14. Weinberg, J., G. D'Alquen, and S. Bezio, Interactive effects of ethanol intake and maternal nutritional status on skeletal development of fetal rats. *Alcohol*, 1990. 7(5): p. 383-8.
15. Wainwright, P. and G. Fritz, Effect of moderate prenatal ethanol exposure on postnatal brain and behavioral development in BALB/c mice. *Exp Neurol*, 1985. 89(1): p. 237-49.
16. Shankar, K., et al., Physiologic and genomic analyses of nutrition-ethanol interactions during gestation: Implications for fetal ethanol toxicity. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2006. 231(8): p. 1379-97.
17. Villarroya, F., T. Mampel, and E. Herrera, Similar metabolic response to acute ethanol intake in pregnant and non-pregnant rats either fed or fasted. *Gen Pharmacol*, 1985. 16(5): p. 537-40.
18. Smith, M.E. and H.W. Newman, The rate of ethanol metabolism in fed and fasting animals. *J Biol Chem*, 1959. 234(6): p. 1544-9.
19. Mendelson, J.H., Biologic concomitants of alcoholism. *N Engl J Med*, 1970. 283(1): p. 24-32 contd.
20. Burdige, G.C. and K.A. Lillycrop, Nutrition, epigenetics, and developmental plasticity: implications for understanding human disease. *Annu Rev Nutr*, 2010. 30: p. 315-39.
21. Summers, B.L., A.M. Rofe, and P. Coyle, Prenatal zinc treatment at the time of acute ethanol exposure limits spatial memory impairments in mouse offspring. *Pediatr Res*, 2006. 59(1): p. 66-71.

22. Summers, B.L., A.M. Rofo, and P. Coyle, Dietary zinc supplementation throughout pregnancy protects against fetal dysmorphism and improves postnatal survival after prenatal ethanol exposure in mice. *Alcohol Clin Exp Res*, 2009. 33(4): p. 591-600.
23. Summers, B.L., et al., Dietary zinc supplementation during pregnancy prevents spatial and object recognition memory impairments caused by early prenatal ethanol exposure. *Behav Brain Res*, 2008. 186(2): p. 230-8.
24. Thomas, J.D., E.J. Abou, and H.D. Dominguez, Prenatal choline supplementation mitigates the adverse effects of prenatal alcohol exposure on development in rats. *Neurotoxicol Teratol*, 2009. 31(5): p. 303-11.
25. Swanson, C.A. and J.C. King, Zinc and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*, 1987. 46(5): p. 763-71.
26. King, J.C., Assessment of zinc status. *J Nutr*, 1990. 120 Suppl 11: p. 1474-9.
27. King, J.C., Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr*, 2000. 71(5 Suppl): p. 1218S-25S.
28. Zeisel, S.H., Genetic polymorphisms in methyl-group metabolism and epigenetics: lessons from humans and mouse models. *Brain Res*, 2008. 1237: p. 5-11.
29. Thomas, J.D., F.C. Zhou, and C.J. Kane, Proceedings of the 2008 annual meeting of the Fetal Alcohol Spectrum Disorders Study Group. *Alcohol*, 2009. 43(4): p. 333-9.
30. Goyer, R.A., Toxic and essential metal interactions. *Annu Rev Nutr*, 1997. 17: p. 37-50.
31. McDonnell, N.B., et al., Zinc ejection as a new rationale for the use of cystamine and related disulfide-containing antiviral agents in the treatment of AIDS. *J Med Chem*, 1997. 40(13): p. 1969-76.
32. Solomons, N.W., Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. *J Nutr*, 1986. 116(6): p. 927-35.
33. Sandstrom, B., Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr*, 2001. 85 Suppl 2: p. S181-5.
34. May, P.A., et al., Maternal risk factors for fetal alcohol syndrome in the Western cape province of South Africa: a population-based study. *Am J Public Health*, 2005. 95(7): p. 1190-9.
35. Shankar, K., M.J. Ronis, and T.M. Badger, Effects of pregnancy and nutritional status on alcohol metabolism. *Alcohol Res Health*, 2007. 30(1): p. 55-9.
36. Keppen, L.D., T. Pysher, and O.M. Rennert, Zinc deficiency acts as a co-teratogen with alcohol in fetal alcohol syndrome. *Pediatr Res*, 1985. 19(9): p. 944-7.
37. Miller, S.I., et al., Interaction of alcohol and zinc in fetal dysmorphogenesis. *Pharmacol Biochem Behav*, 1983. 18 Suppl 1: p. 311-5.
38. Ruth, R.E. and S.K. Goldsmith, Interaction between zinc deprivation and acute ethanol intoxication during pregnancy in rats. *J Nutr*, 1981. 111(11): p. 2034-8.
39. Gloria, L., et al., Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. *Am J Gastroenterol*, 1997. 92(3): p. 485-9.
40. Georgieff, M.K., Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr*, 2007. 85(2): p. 614S-620S.
41. Keen, C.L., et al., Primary and secondary zinc deficiency as factors underlying abnormal CNS development. *Ann N Y Acad Sci*, 1993. 678: p. 37-47.
42. Xu, Y., et al., Effects of folic acid and Vitamin B12 on ethanol-induced developmental toxicity in mouse. *Toxicol Lett*, 2006. 167(3): p. 167-72.
43. Chen, C.P., Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (VI). *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2008. 47(3): p. 267-75.

44. Rufer, E.S., T.D. Tran, and S.M. Smith, Moderate Maternal Iron Inadequacy Exacerbates Neurobehavioral Deficits Caused by Developmental Ethanol Exposure. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 2009. 33(6, Sp. Iss. S1): p. 134A.
45. Nacach, Y., et al., Dietary Choline Deficiency Exacerbates the Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Physical and Behavioral Development. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 2009. 33(6, Sp. Iss. S1): p. 36A.
46. Cohen-Kerem, R. and G. Koren, Antioxidants and fetal protection against ethanol teratogenicity. I. Review of the experimental data and implications to humans. *Neurotoxicol Teratol*, 2003. 25(1): p. 1-9.
47. Antonio, A.M. and M.J. Druse, Antioxidants prevent ethanol-associated apoptosis in fetal rhombencephalic neurons. *Brain Res*, 2008. 1204: p. 16-23.
48. Ingrid, Y., Goh, W.U., Rovet, J., and Koren, G. Y. Mega-Dose Vitamin C and E in Preventing FASD: The Decision to Terminate the Study Prematurely. *J FAS Int* 2007. 5:e3.
49. Chen, W.J., E.C. Berryhill, and J.R. West, Zinc supplementation does not attenuate alcohol-induced cerebellar Purkinje cell loss during the brain growth spurt period. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001. 25(4): p. 600-5.
50. Keen, C.L., et al., The plausibility of maternal nutritional status being a contributing factor to the risk for fetal alcohol spectrum disorders: the potential influence of zinc status as an example. *Biofactors*. 36(2): p. 125-35.
51. Serrano, M., et al., Fetal alcohol syndrome: cardiac birth defects in mice and prevention with folate. *Am J Obstet Gynecol*. 203(1): p. 75 e7-75 e15.
52. Thomas, J.D., E.J. Abou, and H.D. Dominguez, Prenatal choline supplementation mitigates the adverse effects of prenatal alcohol exposure on development in rats *Neurotox Teratol*, 2009. 31: p. 303-311.
53. Thomas, J.D., et al., Prenatal choline supplementation mitigates behavioral alterations associated with prenatal alcohol exposure in rats. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 88(10): p. 827-37.
54. Thomas, J.D., M. Garrison, and T.M. O'Neill, Perinatal choline supplementation attenuates behavioral alterations associated with neonatal alcohol exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol*, 2004. 26(1): p. 35-45.
55. Wagner, A.F. and P.S. Hunt, Impaired trace fear conditioning following neonatal ethanol: reversal by choline. *Behav Neurosci*, 2006. 120(2): p. 482-7.
56. Thomas, J.D. and T. Tran, Choline supplementation mitigates trace, but not delay, eyeblink conditioning deficits in rats exposed to alcohol during development. *Hippocampus*. In press.
57. Thomas, J.D., et al., Choline supplementation following third-trimester-equivalent alcohol exposure attenuates behavioral alterations in rats. *Behav Neurosci*, 2007. 121(1): p. 120-30.
58. Ryan, S.H., J.K. Williams, and J.D. Thomas, Choline supplementation attenuates learning deficits associated with neonatal alcohol exposure in the rat: Effects of varying the timing of choline administration. *Brain Res*, 2008. 1237: p. 91-100.
59. Thomas, J.D., et al., Neonatal choline supplementation ameliorates the effects of prenatal alcohol exposure on a discrimination learning task in rats. *Neurotoxicol Teratol*, 2000. 22(5): p. 703-11.