

SYNDROME D'ALCOOLISATION FŒTALE (SAF)

Profils neurocomportementaux spécifiques à l'ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale

Gemma Bernes, B.A., Jessica O'Brien, Ph.D., Sarah N. Mattson, Ph.D.

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

Janvier 2020, Éd. rév.

Introduction

L'exposition prénatale à l'alcool est la principale cause évitable des anomalies congénitales, des troubles du développement et de déficiences intellectuelles chez les enfants.¹ Le trouble du spectre de l'alcoolisation fœtale (TSAF) est estimé entre 1,1 % et 5 % aux États-Unis,² et a été décelé dans tous les groupes raciaux et ethniques.³ L'enfant exposé à l'alcool pendant la grossesse peut présenter des déficits cognitifs et des problèmes de comportement graves de même que des altérations de la structure cérébrale. Une forte exposition prénatale à l'alcool est associée à une réduction des fonctions cognitives, et à des déficits d'apprentissage, de la mémoire et des fonctions exécutives. De plus, l'alcoolisation fœtale est associée à des troubles comportementaux comme l'hyperactivité et l'impulsivité, à des difficultés sur les plans de la

socialisation et de la communication et à des problèmes de consommation d'alcool et de drogues.

L'expression « syndrome d'alcoolisation fœtale » (SAF), apparue en 1973,⁴ est définie par trois critères : des caractéristiques craniofaciales particulières (petites fentes palpébrales, sillon sous-nasal aplati et lèvre supérieure mince), des retards de croissance prénataux et/ou postnataux, et le dysfonctionnement du système nerveux central (SNC).⁵⁻⁷ Les récentes mises à jour des critères diagnostiques recommandent maintenant de disposer de données probantes à la fois d'un développement structurel anormal du SNC (périmètre crânien $\leq 10^{\text{e}}$ percentile, irrégularités de la structure et/ou crises comitiales non fébriles) et d'altérations fonctionnelles du SNC (troubles cognitifs et/ou comportementaux).⁵ Tandis que l'étude du consensus entre critères diagnostiques est au premier plan des recherches actuelles,⁸ il est évident qu'un enfant dont l'exposition prénatale à l'alcool est confirmée peut ne pas répondre à tous ces critères diagnostiques même s'il présente des déficiences neurocomportementales évidentes et des anomalies neuroanatomiques importantes.⁹⁻¹¹ L'expression générique non diagnostique « ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale » a été adoptée pour désigner la vaste gamme des conséquences de l'exposition à l'alcool.⁵

Sujet

Le développement d'un profil neurocomportemental du TSAF peut aider à l'identification des enfants affectés par une exposition prénatale à l'alcool alors qu'autrement cela serait assez difficile à mettre en évidence. En plus d'améliorer l'identification des jeunes patients affectés, un profil neurocomportemental contribuera aussi à l'amélioration des outils d'intervention et des options thérapeutiques précoces, ainsi qu'à augmenter la précision de l'incidence du trouble.

Problèmes

Ce qui entrave le dépistage des enfants ayant subi une forte exposition prénatale à l'alcool, c'est le fait que, sur le continuum du TSAF, seuls les diagnostics des formes les plus sévères du spectre (c.-à-d., SAF et SAF partiel) comportent des caractéristiques physiques faciales.⁵ La plupart des enfants qui ont été affectés par l'alcool ne présentent que quelques-uns ou même aucun des marqueurs physiques du TSAF. Il est par conséquent plus difficile de les repérer, surtout en l'absence de renseignements précis sur leur exposition à l'alcool. Malgré la présence de troubles neurocomportementaux significatifs, de nombreux enfants passent entre les mailles du filet (80,1 %) ou reçoivent un mauvais diagnostic (6,4 %).¹² Bien que les recherches menées au cours des

quarante dernières années aient fourni des données sur une variété de déficits neurocomportementaux importants que présentent les enfants atteints de TSAF,¹³ il n'est pas possible de savoir si ces troubles sont associés à un ou plusieurs profils de fonctionnement neurocognitif précis et, le cas échéant, si ces profils sont spécifiques à ces troubles.

Contexte de la recherche

Afin de déterminer les déficits associés à une forte exposition prénatale à l'alcool, les chercheurs comparent généralement la performance d'enfants atteints de TSAF à celle d'autres enfants n'ayant pas été exposés à l'alcool pendant la grossesse lors de tâches neuropsychologiques très variées. De plus, afin d'améliorer la spécificité du profil neurocomportemental, des comparaisons ont été faites avec d'autres groupes cliniques d'enfants qui présentent une performance neuropsychologique recoupant celle des enfants affectés par l'alcool.¹⁴ La majorité de ces comparaisons porte principalement sur des patients ayant des QI faibles et sur des patients ayant un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

Questions clés pour la recherche

Des chercheurs ont récemment cherché à savoir si les enfants atteints de TSAF présentent un profil neurocomportemental particulier. S'il était possible d'établir un profil spécifique à ces troubles, il serait plus facile non seulement de repérer les enfants atteints de TSAF, mais aussi d'améliorer les interventions pour tous les enfants ayant subi une forte exposition prénatale à l'alcool.

Récents résultats de recherche

Sommaire des déficits neurocomportementaux chez les enfants ayant été fortement exposés à l'alcool pendant la grossesse. Le TSAF est associé à un certain nombre de déficiences neurocomportementales, notamment des déficits sur les plans des fonctions exécutives, de l'apprentissage et de la mémoire, du langage, des habiletés visuo-spatiales et de l'attention.¹³ De plus, les enfants fortement exposés à l'alcool avant la naissance risquent davantage de présenter des comportements problématiques et non adaptés.^{15,16} Qu'ils aient ou non la dysmorphie faciale associée au SAF, les enfants affectés présentent des déficits similaires dans plusieurs domaines, tels que décrits ci-dessous.

L'intelligence globale. Si on compare les enfants qui ont été fortement exposés à l'alcool pendant la grossesse à leurs pairs qui ne l'ont pas été du tout, on observe chez eux un fonctionnement intellectuel réduit. Le QI de ces personnes se situe typiquement dans un intervalle allant de la limite de la déficience à moyen faible, les QI verbal et non-verbal étant tous deux réduits.⁹ Ces déficits sont permanents et stables.¹⁷⁻¹⁹ Parmi les enfants atteints de TSAF, des niveaux de capacités intellectuelles plus faibles sont décrits pour ceux qui se trouvent à l'extrémité la plus sévère du spectre (c.-à-d., SAF).²⁰ Cependant, les enfants avec et sans dysmorphie faciale présentent une déficience intellectuelle.⁹ En outre, il semblerait que le SAF soit la première cause connue de déficience intellectuelle (p. ex., QI inférieur à 70) aux États-Unis, bien que la majorité des enfants atteints du SAF n'aient pas de déficience intellectuelle.¹

Fonctions exécutives. Des déficits globaux des fonctions exécutives sont présents à travers le spectre du TSAF.²¹ Les enfants atteints de TSAF présentent des déficits aux mesures de fluidité verbale et non verbale,²² de résolution des problèmes et de planification,²³ de formation de concepts et de transfert de tâches.²⁴ Bien que des déficits soient également observés dans la mémoire de travail et dans des domaines d'inhibition des réponses, les résultats manquent de cohérence et des recherches supplémentaires sont nécessaires.²⁵⁻²⁷

Apprentissage et mémoire. Les enfants atteints de TSAF ont des déficits d'apprentissage et mémoriels, y compris des déficits d'acquisition et du rappel de l'information verbale et non verbale.^{28,29} Ces troubles sont présents, même quand on compare les enfants à des échantillons appariés pour le QI.³⁰ La fonction de mémoire globale est néanmoins complexe et peut ne pas être affectée dans son ensemble par l'exposition prénatale à l'alcool. Ainsi, alors que l'apprentissage et le rappel sont perturbés, la rétention de matériel verbal semble être épargnée dans la majorité des études (contrairement au matériel non verbal).^{29,31} On retrouve également des déficits d'apprentissage spatial et de mémoire, principalement en utilisant des modèles animaux.³²

Langage. Les enfants ayant été lourdement exposés à l'alcool au cours de la période prénatale présentent différents troubles des habiletés langagières, notamment la production du langage,³³ le traitement phonologique (par exemple, lecture de pseudo-mots), d'articulation,³⁴ d'ordonnement des mots et de compréhension grammaticale.³⁵ En outre, les enfants atteints de TSAF font plus d'erreurs de grammaire que les contrôles; la mesure de la fréquence des erreurs grammaticales pourrait servir de biomarqueur apportant une aide significative à l'identification des enfants atteints de TSAF.³⁶ Globalement, les habiletés relatives aux volets réceptifs et expressifs du langage sont perturbées chez les enfants exposés à l'alcool, bien que les

habiletés d'expression puissent être altérées à un degré plus important et que ces deux types de déficits puissent être la conséquence d'un fonctionnement intellectuel diminué.³⁷

Fonction visuo-spatiale. Divers déficits sur le plan des habiletés visuo-spatiales ont également été remarqués chez les enfants fortement exposés à l'alcool avant la naissance, mais ils ne sont pas bien documentés. Mentionnons notamment des difficultés en ce qui concerne la copie de figures élémentaires,³⁸ l'apprentissage spatial,¹⁸ la mémoire spatiale à court terme,²³ la remémoration spatiale,³⁹ le raisonnement visuospatial,⁴⁰ l'appariement visuo-perceptif (p. ex., l'appariement de figures géométriques complexes)⁴¹ et l'attention visuelle soutenue.⁴²

Attention. Les déficits de l'attention sont bien documentés chez les enfants atteints de TSAF notamment dans les aspects d'établissement et de maintien de l'attention.⁴³ Dans le domaine du maintien de l'attention, on a observé des erreurs d'omissions,⁴² des taux de précision réduits et des temps de réaction plus lents.⁴⁴ De plus, on a systématiquement observé une difficulté à soutenir l'attention, sur le plan visuel davantage que sur le plan auditif.^{42,44}

Problèmes de comportement et troubles psychiatriques. Les enfants exposés à l'alcool avant la naissance sont plus à risque de problèmes comportementaux pouvant leur nuire à la maison, à l'école et dans le milieu social. Ils courent un risque accru d'avoir des troubles psychiatriques,^{15,45,46} des démêlés avec la justice, des problèmes de toxicomanie ou d'autres comportements mésadaptés.¹⁶ En outre, ils risquent davantage d'être classés comme hyperactifs, impulsifs ou délinquants^{11,47} et répondent souvent aux critères^{11,47} de diagnostic du TDAH.^{15,46,48} De plus, leur capacité d'adaptation est faible et ils sont moins aptes à vivre de façon autonome.^{49,50}

Caractéristiques des déficits neurocomportementaux chez les enfants fortement exposés à l'alcool avant la naissance. Les études comparant des enfants atteints de TSAF et d'autres qui n'ont pas été exposés à l'alcool mais qui présentent un TDAH ou qui ont obtenu des résultats faibles aux examens de QI appuient l'idée qu'un profil neurocomportemental particulier soit associé à l'exposition prénatale à l'alcool. Dans une étude, les enfants exposés à l'alcool avant la naissance et ceux qui ne l'avaient pas été mais qui présentaient un TDAH ont eu de la difficulté à accomplir des tâches de classification et à produire des mots à partir d'une lettre ou d'une catégorie donnée lors de tests évaluant les fonctions exécutives. Toutefois, seul le groupe d'enfants exposés à l'alcool a présenté des déficits globaux lorsqu'il s'agissait de générer des mots à partir d'une lettre ou de passer des lettres aux nombres (et inversement).⁵¹ D'autres études ayant comparé des enfants atteints de TSAF et des enfants présentant un TDAH ont révélé que les premiers

éprouvent plus de difficultés sur les plans du raisonnement visuospatial, de la résolution de problèmes, de l'encodage et du déplacement de l'attention.⁵² De plus, leur cognition sociale est peu développée et ils ont de la difficulté à saisir les émotions révélées par les expressions faciales.⁵³ Les enfants atteints de TSAF présentent aussi des déficits plus importants dans les domaines de la mémoire de travail, la fluidité verbale, la planification et le changement de tâches, comparativement aux enfants atteints de TDAH.⁵⁴ Les deux groupes cliniques ont des déficits dans le domaine du rappel différé de l'information verbale, mais seuls les enfants atteints de TSAF présentent des troubles de reconnaissance du matériel, alors que les enfants atteints de TDAH ont des troubles prédominants dans le domaine de la rétention du matériel appris.²⁸ En ce qui concerne la mesure des habiletés de communication et de socialisation, les enfants atteints de TSAF présentent un arrêt de développement de leurs capacités d'adaptation, alors que les enfants non exposés, mais atteints de TDAH ont un retard dans leurs capacités d'adaptation qui tendent à s'améliorer avec l'âge.⁵⁰ Quand on compare la performance neuropsychologique, les enfants exposés à l'alcool ont des troubles plus sévères que ceux ayant un diagnostic de TDAH; néanmoins, aucune différence n'est trouvée entre les enfants exposés à l'alcool avec ou sans TDAH.⁵⁵ Bien que la présence simultanée du TSAF et d'un TDAH ne semble pas affecter davantage les fonctions cognitives, cette comorbidité exacerbe leurs effets sur les habiletés de communication⁵⁶ et est associée à une augmentation de la fréquence des troubles psychiatriques.⁵⁷ En résumé, selon les études actuellement disponibles, les profils déficitaires des enfants atteints de TSAF et des enfants qui ont un TDAH se chevauchent, mais dans des configurations et avec des degrés variables, amplifiés par la comorbidité. Par conséquent, d'autres recherches seront nécessaires pour établir les similitudes et les différences entre ces deux diagnostics, et pour affiner davantage le profil neurocomportemental du TSAF.

Les enfants atteints de TSAF par comparaison à des pairs appariés pour le QI mais non atteints, sont similaires sur les mesures du comportement d'intériorisation,¹¹ de la motricité fine,⁵⁸ de l'attention soutenue, de la rétention de matériel verbal et des compétences langagières expressives et réceptives.³⁶ Cependant, les enfants atteints de TSAF par comparaison à des pairs appariés pour le QI ont plus de problèmes comportementaux extériorisés,¹¹ des capacités d'adaptation moindres⁵⁹ et des déficits sur le plan de l'apprentissage verbal.⁵⁸ Ainsi, les comorbidités comme un faible QI et le TDAH n'expliquent pas entièrement les déficits neurocomportementaux constatés chez les enfants atteints de TSAF; d'autres facteurs concomitants doivent être examinés.

Plusieurs études ont démontré l'intérêt potentiel d'un profil neurocomportemental pour l'identification des enfants atteints de TSAF. Les performances dans différents champs neurocomportementaux ont permis de réussir à faire la distinction entre des enfants exposés à l'alcool en période prénatale et des enfants « contrôles » non exposés avec des taux globaux d'exactitude de la classification compris entre 71,5 % et 92 %.⁶⁰⁻⁶² De plus, lors de la différenciation entre des enfants exposés à l'alcool et des enfants atteints de TDAH, le profil neurocomportemental avait un taux global d'exactitude de classification de 73,9 %.⁶¹ La mesure des fonctions exécutives et de la perception spatiale,⁶⁰ ainsi que des mesures de l'attention⁶² sont particulièrement sensibles pour la détection de l'exposition prénatale à l'alcool.

Lacunes de la recherche

L'utilisation d'un profil neuropsychologique s'est avérée utile pour contribuer au diagnostic de TSAF et pour augmenter les taux de réussite comparativement à la seule présence de caractéristiques dysmorphiques. Des études supplémentaires pour mieux définir le profil neurocomportemental et pour continuer à identifier les déficits dans différents domaines, y compris la mémoire de travail, l'inhibition de la réponse et la fonction visuo-spatiale, car comme cela a été vu précédemment, les altérations de ces domaines sont moins bien comprises. De plus, le repérage des facteurs de risque et de résilience est impératif pour l'élaboration de mesures préventives. L'amélioration des techniques d'identification contribuera à un diagnostic plus précoce, à l'amélioration des interventions ciblées et, finalement, à de meilleurs résultats pour les personnes affectées.⁴⁹

Conclusions

L'exposition prénatale à l'alcool touche entre 1,1 % et 5 % de la population et entraîne un ensemble de conséquences sur le plan neurocomportemental, dont une intelligence globale réduite et des déficits spécifiques en ce qui concerne les fonctions exécutives, l'apprentissage, la mémoire, le langage, les aptitudes visuospatiales, et l'attention. Les enfants atteints de TSAF courent un risque élevé de développer des problèmes de comportement et leurs aptitudes à la vie quotidienne sont déficientes. Ces anomalies ne sont pas exclusivement présentes chez les enfants qui présentent la dysmorphie faciale essentielle au diagnostic de TSAF, mais bien chez tous les enfants atteints de TSAF. Bien qu'il y ait un certain chevauchement des déficits observés chez les enfants non exposés à l'alcool avec TDAH ou faibles QI, les enfants atteints de TSAF présentent un tableau spécifique dans certains domaines, notamment les habiletés d'adaptation, les

comportements problématiques et certains domaines neuropsychologiques. L'utilité clinique potentielle d'un profil neurocomportemental pour aider au diagnostic différentiel a été montrée; cependant des recherches supplémentaires sont nécessaires pour continuer à raffiner et accroître la précision de la classification.

Implications

L'établissement d'un profil spécifique au TSAF permettrait de mieux diagnostiquer les enfants fortement exposés à l'alcool pendant la grossesse, plus particulièrement ceux qui sont atteints de TSAF mais ne présentent pas de dysmorphie faciale. De plus, un raffinement supplémentaire d'un profil neurocomportemental pour le TSAF permettrait de déterminer les traitements et interventions appropriés pour les enfants touchés par l'alcoolisation fœtale. Les effets de l'alcool sur le développement du système nerveux central sont permanents et irréversibles. Actuellement, les traitements sont basés sur les symptômes et visent à traiter les conséquences cognitives et comportementales de l'exposition prénatale à l'alcool. Les traitements actuels comprennent des thérapies ciblées sur l'amélioration de l'attention, l'autoréglementation, les compétences sociales et d'adaptation.⁶³ En outre, compte tenu de la gamme étendue de troubles cognitifs associés à l'exposition prénatale à l'alcool, de nombreux sujets affectés éprouvent des problèmes dans des environnements éducatifs et d'apprentissage.⁶⁴ Des interventions faisant appel à des stratégies d'enseignement modifiées, axées sur le langage, l'alphabétisation et les compétences mathématiques ont été efficaces.⁶⁵ Enfin, des interventions axées sur les parents pour leur fournir des stratégies de parentage efficace entraînent non seulement des progrès chez l'enfant, mais réduisent aussi le stress des parents et améliorent les rapports entre parents et enfants.^{63,65} Les interventions existantes ont fait la démonstration de leurs effets positifs pour les enfants atteints de TSAF; une meilleure compréhension du profil neurocomportemental affiché par les enfants concernés pourrait orienter les cliniciens vers l'élaboration de traitements rationnels, spécifiques à ce trouble.

Remerciements : La préparation de ce rapport a été rendue possible grâce aux subventions U01 AA014834 de la NIAAA.

Références

1. American Academy of Pediatrics Committee on Substance Abuse and Committee on Children With Disabilities. Fetal alcohol syndrome and alcohol-related neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 2000;106(2):358-361.
2. May PA, Chambers CD, Kalberg WO, et al. Prevalence of fetal alcohol spectrum disorders in 4 US communities. *JAMA*. 2018;319(5):474-482.

3. Abel EL. An update on incidence of FAS: FAS is not an equal opportunity birth defect. *Neurotoxicology and Teratology*. 1995;17(4):437-443.
4. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*. 1973;302(7836):999-1001.
5. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*. 2016;138(2).
6. Stratton K, Howe C, Battaglia F; Committee to Study Fetal Alcohol Syndrome, Institute of Medicine. *Fetal alcohol syndrome: Diagnosis, epidemiology, prevention, and treatment*. Washington, D.C.: National Academy Press; 1996.
7. Bertrand J, Floyd RL, Weber MK. Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcohol syndrome. *MMWR Recommendations and Reports*. 2005;54(RR-11):1-10.
8. Coles CD, Gailey AR, Mulle JG, Kable JA, Lynch ME, Jones KL. A comparison among 5 methods for the clinical diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016;40(5):1000-1009.
9. Mattson SN, Riley EP, Gramling L, Delis DC, Jones KL. Heavy prenatal alcohol exposure with or without physical features of fetal alcohol syndrome leads to IQ deficits. *Journal of Pediatrics*. 1997;131(5):718-721.
10. Mattson SN, Riley EP, Gramling L, Delis DC, Jones KL. Neuropsychological comparison of alcohol-exposed children with or without physical features of fetal alcohol syndrome. *Neuropsychology*. 1998;12(1):146-153.
11. Mattson SN, Riley EP. Parent ratings of behavior in children with heavy prenatal alcohol exposure and IQ-matched controls. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2000;24(2):226-231.
12. Chasnoff IJ, Wells AM, King L. Misdiagnosis and missed diagnoses in foster and adopted children with prenatal alcohol exposure. *Pediatrics*. 2015;135(2):264-270.
13. 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):1046-1062.
14. Mattson SN, Riley EP. The quest for a neurobehavioral profile of heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Research & Health*. 2011;34(1):51-55.
15. Weyrauch D, Schwartz M, Hart B, Klug MG, Burd L. Comorbid mental disorders in fetal alcohol spectrum disorders: A systematic review. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2017;38(4):283-291.
16. Rasmussen C, Andrew G, Zwaigenbaum L, Tough S. Neurobehavioural outcomes of children with fetal alcohol spectrum disorders: A Canadian perspective. *Paediatrics & Child Health*. 2008;13(3):185-191.
17. Spohr H-L, Willms J, Steinhausen H-C. Fetal alcohol spectrum disorders in young adulthood. *Journal of Pediatrics*. 2007;150(2):175-179.
18. Streissguth A. Offspring effects of prenatal alcohol exposure from birth to 25 years: The Seattle prospective longitudinal study. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*. 2007;14:81-101.
19. Streissguth AP, Randels SP, Smith DF. A test-retest study of intelligence in patients with fetal alcohol syndrome: Implications for care. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1991;30(4):584-587.
20. Ferreira VK, Cruz MS. Intelligence and fetal alcohol spectrum disorders: A review. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. 2017;24(3):1-18.
21. Mattson SN, Crocker N, Nguyen TT. Fetal alcohol spectrum disorders: Neuropsychological and behavioral features. *Neuropsychology Review*. 2011;21(2):81-101.
22. Schonfeld AM, Mattson SN, Lang AR, Delis DC, Riley EP. Verbal and nonverbal fluency in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*. 2001;62(2):239-246.
23. Green CR, Mihic AM, Nikkel SM, et al. Executive function deficits in children with fetal alcohol spectrum disorders (FASD) measured using the Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery (CANTAB). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2011;52(12):1311-1319.

Psychiatry. 2009;50(6):688-697.

24. McGee CL, Schonfeld AM, Roebuck-Spencer TM, Riley EP, Mattson SN. Children with heavy prenatal alcohol exposure demonstrate deficits on multiple measures of concept formation. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2008;32(8):1388-1397.
25. Kodituwakku PW, Handmaker NS, Cutler SK, Weathersby EK, Handmaker SD. Specific impairments in self-regulation in children exposed to alcohol prenatally. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1995;19(6):1558-1564.
26. Mattson SN, Goodman AM, Caine C, Delis DC, Riley EP. Executive functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1999;23(11):1808-1815.
27. 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):331-354.
28. Crocker N, Vaurio L, Riley EP, Mattson SN. Comparison of verbal learning and memory in children with heavy prenatal alcohol exposure or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2011;35(6):1114-1121.
29. Mattson S, Roebuck T. Acquisition and retention of verbal and nonverbal information in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2002;26(6):875-882.
30. Lewis CE, Thomas KG, Dodge NC, et al. Verbal learning and memory impairment in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2015;39(4):724-732.
31. Willford JA, Richardson GA, Leech SL, Day NL. Verbal and visuospatial learning and memory function in children with moderate prenatal alcohol exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2004;28(3):497-507.
32. Berman RF, Hannigan JH. Effects of prenatal alcohol exposure on the hippocampus: Spatial behavior, electrophysiology, and neuroanatomy. *Hippocampus*. 2000;10(1):94-110.
33. Church MW, Eldis F, Blakley BW, Bawle EV. Hearing, language, speech, vestibular, and dentofacial disorders in fetal alcohol syndrome. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1997;21(2):227-237.
34. Becker M, Warr-Leeper GA, Leeper HA, Jr. Fetal alcohol syndrome: A description of oral motor, articulatory, short-term memory, grammatical, and semantic abilities. *Journal of Communication Disorders*. 1990;23(2):97-124.
35. Carney LJ, Chermak GD. Performance of American Indian children with fetal alcohol syndrome on the test of language development. *Journal of Communication Disorders*. 1991;24:123-134.
36. Thorne JC. Accentuate the negative: Grammatical errors during narrative production as a clinical marker of central nervous system abnormality in school-aged children with fetal alcohol spectrum disorders. *Journal of Speech Language and Hearing Research*. 2017;60(12):3523-3537.
37. McGee CL, Bjorkquist OA, Riley EP, Mattson SN. Impaired language performance in young children with heavy prenatal alcohol exposure. *Neurotoxicology and Teratology*. 2009;31(2):71-75.
38. Conry J. Neuropsychological deficits in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1990;14(5):650-655.
39. Willoughby KA, Sheard ED, Nash K, Rovet J. Effects of prenatal alcohol exposure on hippocampal volume, verbal learning, and verbal and spatial recall in late childhood. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2008;14(6):1022-1033.
40. Hunt E, Streissguth AP, Kerr B, Olson HC. Mothers' alcohol consumption during pregnancy: Effects on spatial-visual reasoning in 14-year-old children. *Psychological Science*. 1995;6(6):339-342.
41. Janzen LA, Nanson JL, Block GW. Neuropsychological evaluation of preschoolers with fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicology and Teratology*. 1995;17(3):273-279.

42. Coles CD, Platzman KA, Lynch ME, Freides D. Auditory and visual sustained attention in adolescents prenatally exposed to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2002;26(2):263-271.
43. Nanson JL, Hiscock M. Attention deficits in children exposed to alcohol prenatally. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1990;14(5):656-661.
44. Mattson S, Calarco K, Lang A. Focused and shifting attention in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Neuropsychology*. 2006;20(3):361-369.
45. Popova S, Lange S, Shield K, et al. Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):978-987.
46. Fryer SL, McGee CL, Matt GE, Riley EP, Mattson SN. Evaluation of psychopathological conditions in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Pediatrics*. 2007;119(3):E733-E741.
47. Roebuck T, Mattson S, Riley E. Behavioral and psychosocial profiles of alcohol-exposed children. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1999;23(6):1070-1076.
48. Burd L. FASD and ADHD: Are they related and how? *BMC Psychiatry*. 2016;16:325.
49. Streissguth AP, Bookstein FL, Barr HM, Sampson PD, O'Malley K, Young JK. Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2004;25(4):228-238.
50. Crocker N, Vaurio L, Riley EP, Mattson SN. Comparison of adaptive behavior in children with heavy prenatal alcohol exposure or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2009;33(11):2015-2023.
51. Vaurio L, Riley ER, Mattson SN. Differences in executive functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2008;14(1):119-129.
52. Coles CD, Platzman KA, Raskind-Hood CL, Brown RT, Falek A, Smith IE. A comparison of children affected by prenatal alcohol exposure and attention deficit, hyperactivity disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1997;21(1):150-161.
53. Greenbaum RL, Stevens SA, Nash K, Koren G, Rovet J. Social cognitive and emotion processing abilities of children with fetal alcohol spectrum disorders: A comparison with attention deficit hyperactivity disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2009;33(10):1656-1670.
54. Kingdon D, Cardoso C, McGrath JJ. Research review: Executive function deficits in fetal alcohol spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder - a meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2016;57(2):116-131.
55. Glass L, Ware AL, Crocker N, et al. Neuropsychological deficits associated with heavy prenatal alcohol exposure are not exacerbated by ADHD. *Neuropsychology*. 2013;27(6):713-724.
56. Ware AL, Glass L, Crocker N, et al. Effects of prenatal alcohol exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder on adaptive functioning. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2014;38(5):1439-1447.
57. Ware AL, O'Brien JW, Crocker N, et al. The effects of prenatal alcohol exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder on psychopathology and behavior. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2013;37(3):507-516.
58. Vaurio L, Riley EP, Mattson SN. Neuropsychological comparison of children with heavy prenatal alcohol exposure and an IQ-matched comparison group. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2011;17(3):463-473.
59. Fagerlund A, Ase F, Autti-Ramo I, et al. Adaptive behaviour in children and adolescents with foetal alcohol spectrum disorders: A comparison with specific learning disability and typical development. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2012;21(4):221-231.
60. Mattson SN, Roesch SC, Fagerlund A, et al. Toward a Neurobehavioral Profile of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2010;34(9):1640-1650.

61. Mattson SN, Roesch SC, Glass L, et al. Further development of a neurobehavioral profile of fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2013;37(3):517-528.
62. Lee KT, Mattson SN, Riley EP. Classifying children with heavy prenatal alcohol exposure using measures of attention. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2004;10(2):271-277.
63. Petrenko CL, Alto ME. Interventions in fetal alcohol spectrum disorders: An international perspective. *European Journal of Medical Genetics*. 2017;60(1):79-91.
64. Millar JA, Thompson J, Schwab D, et al. Educating students with FASD: Linking policy, research and practice. *Journal of Research in Special Educational Needs* 2017;17(1):3-17.
65. Paley B, O'Connor MJ. Behavioral interventions for children and adolescents with fetal alcohol spectrum