

PERSPECTIVE DE RECHERCHE

Exposition prénatale à l'alcool et développement cortical : l'impact de la variabilité des modèles expérimentaux

Manon Charlet-Briart^{1*}, Léa Oskera^{1*}, Sophie Laguesse^{1,#}

¹ Laboratory of molecular regulation of Neurogenesis, GIGA-Institute, University of Liège, Liège, Belgium.

* Contribution équivalente

Correspondance : slaguesse@uliege.be

Résumé : L'exposition prénatale à l'alcool (EPA) constitue une cause majeure de troubles neurodéveloppementaux et déficiences cognitives, regroupés au sein des troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale (TSAF). Le développement du cortex cérébral apparaît particulièrement sensible aux effets de la consommation d'alcool pendant la grossesse. Toutefois, les conséquences rapportées de l'EPA sur le développement cortical restent hétérogènes et parfois difficiles à concilier. Cette variabilité reflète à la fois la complexité des mécanismes neurodéveloppementaux en jeu et la diversité des approches expérimentales utilisées pour les étudier. Les différences de mode d'administration, de dose, de cinétique d'exposition, de fenêtre développementale ciblée et de système biologique étudié génèrent des profils d'exposition distincts, qui n'affectent pas les mêmes étapes du développement cortical de la même manière. Ainsi, prolifération des progéniteurs, migration neuronale, organisation laminaire et maturation synaptique peuvent être différemment impactées selon les conditions expérimentales. Dans ce contexte, les divergences de la littérature apparaissent en partie liées à des modèles non équivalents, limitant la comparabilité des résultats et leur intégration. Cette situation souligne la nécessité de mieux définir ce que chaque modèle capture réellement et de préciser les conditions dans lesquelles les données peuvent être mises en perspective. Une approche plus intégrative, associée au développement de modèles plus proches de la physiologie humaine, apparaît comme une condition essentielle pour améliorer la cohérence et la pertinence des recherches futures.

Mots-clés : Exposition prénatale à l'alcool, Développement cortical, Modèles expérimentaux, Neurodéveloppement, Variabilité des modèles.

Abstract : Prenatal alcohol exposure (PAE) is a major cause of neurodevelopmental disorders and cognitive impairments, collectively referred to as fetal alcohol spectrum disorders (FASD). Cortical development appears particularly vulnerable to the effects of maternal alcohol consumption during pregnancy. However, reported consequences of PAE on cortical development remain heterogeneous and are sometimes difficult to reconcile. This variability reflects both the complexity of the underlying neurodevelopmental mechanisms and the diversity of experimental approaches used to investigate them. Differences in administration route, dose, exposure kinetics, developmental window targeted, and biological system studied generate distinct exposure profiles that do not affect the same stages of cortical development in the same manner. Consequently, progenitor proliferation, neuronal migration, laminar organization, and synaptic maturation may be differentially impacted depending on experimental conditions. In this context, discrepancies across the literature appear to be partly attributable to the use of non-equivalent models, limiting both the comparability of findings and their integration into a coherent framework. This situation highlights the need to better define what each model actually captures and to clarify the conditions under which data can be meaningfully compared. A more integrative approach, combined with the development of models that more closely recapitulate human physiology, appears essential to improve the consistency and translational relevance of future research.

Keywords : Prenatal alcohol exposure, Cortical development, Experimental models, Neurodevelopment, Model variability.

1. INTRODUCTION

1. L'exposition prénatale à l'alcool : un enjeu majeur de neurodéveloppement

L'exposition prénatale à l'alcool (EPA) représente l'une des principales causes évitables de troubles neurodéveloppementaux à l'échelle mondiale. Elle est à l'origine d'un continuum de manifestations cliniques regroupées sous le terme de troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale (TSAF), associant déficits cognitifs, altérations du comportement et anomalies du développement cérébral¹⁻³.

Si les formes les plus sévères, comme le syndrome d'alcoolisation fœtale, incluent des anomalies morphologiques sévères, une large proportion des individus exposés présente des atteintes plus subtiles, notamment au niveau des fonctions exécutives, de l'apprentissage, de l'attention ou de la régulation émotionnelle^{2,3}.

Dans ce contexte, le cortex cérébral occupe une place centrale. Structure clé des fonctions cognitives supérieures, il est particulièrement vulnérable aux perturbations précoces du développement induites par l'exposition à l'alcool⁴. Les études expérimentales et cliniques ont ainsi mis en évidence des altérations touchant différentes étapes de la

corticogénèse, incluant la prolifération des progéniteurs neuronaux, la migration des neurones, l'organisation laminaire et la mise en place des circuits corticaux⁵. Toutefois, malgré l'abondance des travaux consacrés à ces processus, les résultats rapportés restent souvent hétérogènes et parfois difficiles à intégrer dans un cadre cohérent. Cette hétérogénéité est généralement attribuée à la complexité intrinsèque des mécanismes neurodéveloppementaux affectés par l'éthanol. Le développement cortical repose en effet sur une succession d'étapes finement régulées dans le temps et l'espace, chacune susceptible d'être perturbée de manière spécifique selon la nature, l'intensité et la période de l'exposition⁶⁻¹⁰. Néanmoins, une part importante de cette divergence tient également à la diversité des modèles expérimentaux utilisés. Les études diffèrent largement quant au mode d'administration de l'alcool, aux doses et concentrations sanguines atteintes, à la cinétique d'exposition, aux fenêtres développementales ciblées, ainsi qu'aux systèmes biologiques étudiés, allant de modèles *in vitro* simplifiés à des modèles animaux de différentes espèces⁵. Dans ce contexte, il apparaît nécessaire de replacer les altérations rapportées du développement cortical dans les conditions expérimentales qui les ont produites. Cette mise au point propose ainsi une lecture intégrative de la littérature, en mettant en perspective les principaux phénotypes corticaux observés au regard des paramètres expérimentaux utilisés.

2. LES PARAMETRES EXPERIMENTAUX FAÇONNENT L'EXPOSITION A L'ALCOOL

L'un des principaux défis dans l'étude des effets de l'EPA sur le développement cortical réside dans la grande diversité des modèles expérimentaux utilisés. Bien que ces modèles aient permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes neurodéveloppementaux impliqués dans les TSAF, ils reposent sur des paradigmes d'exposition très variables, générant des profils biologiques distincts et parfois difficilement comparables. Les différences de mode d'administration, de dose, de concentration sanguine atteinte, de cinétique d'exposition, de fenêtre développementale ciblée et d'espèce étudiée influencent directement les effets observés sur le cerveau en développement⁵ (Figure 1).

2.1 Mode d'administration, dose et concentration sanguine

Les modèles expérimentaux de TSAF utilisent différents modes d'administration de l'éthanol, incluant principalement le gavage, les injections intrapéritonéales ou sous-cutanées, l'exposition par inhalation ainsi que les paradigmes de consommation volontaire. Chacune de ces approches présente des avantages et des limites spécifiques, mais surtout, elles induisent des profils d'exposition très différents.

Les modèles par injection ou gavage permettent un contrôle précis de la dose administrée et génèrent généralement des concentrations sanguines élevées en alcool, souvent supérieures à 200-300mg/dl¹¹⁻¹⁹. Ces paradigmes reproduisent des expositions aiguës massives, mais nécessitent des manipulations répétées susceptibles d'induire une réponse de stress maternel pouvant influencer le développement fœtal indépendamment de l'exposition à l'alcool²⁰. À l'inverse, les modèles de consommation volontaire, via eau de boisson ou régime liquide enrichi en éthanol, reproduisent davantage une exposition chronique progressive et permettent d'éviter une partie du stress expérimental²¹⁻²⁶.

Cependant, les quantités consommées et les concentrations sanguines obtenues peuvent varier fortement selon les animaux, les espèces et les protocoles utilisés⁵. Ces différences de cinétique et d'intensité d'exposition sont particulièrement importantes dans le contexte du neurodéveloppement cortical. Des effets très différents peuvent être observés selon que l'exposition entraîne des concentrations sanguines faibles (<100 mg/dl), modérées (~100-200 mg/dl) ou extrêmement élevées (>300 mg/dl)⁵. Les modèles induisant les concentrations sanguines les plus élevées sont fréquemment associés à des phénotypes sévères, incluant apoptose neuronale, réduction du volume cérébral, microcéphalie et altérations majeures de la corticogénèse^{5,12,13,15,16}. À l'inverse, des modèles d'exposition plus modérée mettent davantage en évidence des perturbations fines du développement cortical, telles que des anomalies de positionnement neuronal, des altérations de la maturation dendritique ou des modifications de la connectivité corticale

5,23,25,27-29.

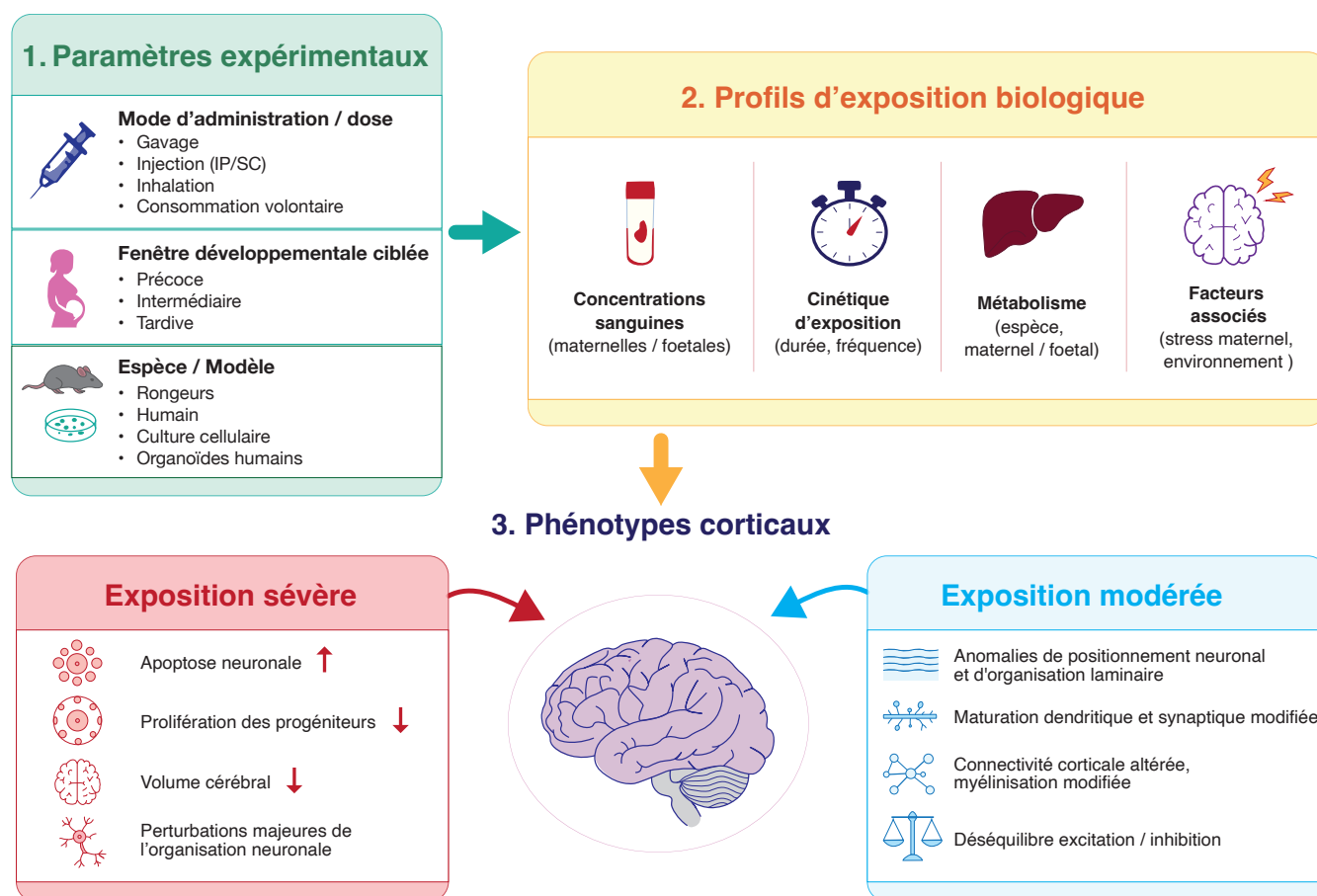


Figure 1. Influence des paramètres expérimentaux sur les phénotypes corticaux observés après exposition prénatale à l'alcool. Les caractéristiques du modèle expérimental, incluant le mode d'administration, la fenêtre développementale ciblée et le système biologique étudié, déterminent des profils d'exposition biologique distincts. Ces profils diffèrent notamment par les concentrations sanguines atteintes, la cinétique d'exposition, le métabolisme maternel et fœtal ainsi que divers facteurs associés. Selon l'intensité et les caractéristiques de l'exposition, différents phénotypes corticaux peuvent être observés. Les modèles associés aux expositions les plus sévères mettent principalement en évidence des phénomènes de neurotoxicité développementale, tandis que les modèles d'exposition plus modérée révèlent davantage des altérations de positionnement des neurones, de la maturation synaptique, de la connectivité corticale et de l'équilibre excitation/inhibition.

Il apparaît également important de souligner qu'une même dose administrée peut conduire à des concentrations sanguines très différentes selon l'espèce, le mode d'administration, le stade gestationnel ou encore le métabolisme maternel. Ainsi, la dose seule ne constitue pas un indicateur suffisant de la sévérité de l'exposition. Il apparaît dès lors essentiel de rapporter systématiquement les concentrations sanguines atteintes en alcool dans les études expérimentales, celles-ci constituant souvent un indicateur plus pertinent que la dose administrée seule pour interpréter et comparer les résultats obtenus dans différents modèles. Des protocoles utilisant des doses nominalement similaires peuvent en effet générer des niveaux d'exposition biologiques très différents. Des modèles utilisant des doses ou des modes d'administration différents ne capturent donc probablement pas les mêmes mécanismes physiopathologiques, compliquant fortement les comparaisons entre études.

2.2. Fenêtre développementale ciblée

La période d'exposition constitue probablement l'un des paramètres les plus critiques dans l'étude des effets de l'EPA sur le développement cortical. Le développement cortical implique une succession d'étapes hautement coordonnées incluant la prolifération des progéniteurs, la migration neuronale, l'organisation laminaire, la croissance dendritique, la

synaptogenèse et la maturation des circuits^{6,7,10}. Chacune de ces étapes représente une fenêtre de vulnérabilité spécifique à l'éthanol.

Les expositions précoces, survenant durant les phases initiales de prolifération et de neurogenèse, sont plus souvent associées à des défauts majeurs de croissance cérébrale, à une réduction du pool de progéniteurs ou à des anomalies morphologiques sévères^{24,30-36}. À l'inverse, les expositions intervenant durant les phases actives de corticogenèse semblent davantage perturber l'organisation laminaire et le positionnement des neurones corticaux^{27,37-41}. Enfin, les expositions tardives, correspondant chez le rongeur aux périodes postnatales précoces équivalentes au troisième trimestre humain, affectent principalement la maturation dendritique, la formation des synapses, la myélinisation et la connectivité^{17,18,29,42-49}. Cette dépendance temporelle contribue fortement aux divergences observées entre études. Deux modèles utilisant des doses similaires mais ciblant des périodes développementales différentes ne perturbent pas nécessairement les mêmes processus biologiques et ne peuvent donc pas être considérés comme équivalents.

2.3. Espèces et systèmes biologiques étudiés

Enfin, les différences entre espèces et systèmes expérimentaux représentent une source supplémentaire de variabilité. Les modèles rongeurs demeurent les plus largement utilisés en raison de leur accessibilité et de la possibilité d'étudier finement les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les TSAF^{11,13,15,16,19,21,22,50-54}. Toutefois, des différences majeures existent entre le développement cortical des rongeurs et celui de l'humain, notamment concernant la durée de gestation, l'organisation du cortex, l'absence de gyrification ou encore l'abondance relative de certains types de progéniteurs corticaux⁵⁵⁻⁵⁸. Par ailleurs, une partie importante du développement cortical survient après la naissance chez les rongeurs, compliquant les équivalences temporelles avec la grossesse humaine²⁰. Cette particularité explique notamment l'utilisation fréquente de modèles postnataux précoces pour reproduire une exposition correspondant au troisième trimestre humain^{48,52,59,60}.

Le développement récent de modèles *in vitro* humains, incluant organoïdes corticaux, offre des perspectives particulièrement intéressantes pour étudier les effets de l'éthanol dans un contexte plus proche de la physiologie humaine⁶¹⁻⁶³. Ces approches permettent notamment d'explorer certains mécanismes spécifiques au cortex humain, comme le rôle des progéniteurs corticaux externes ou l'organisation spatiale du développement cortical. Néanmoins, ces systèmes présentent également des limites importantes, notamment l'absence de vascularisation, de circuits fonctionnels complets et d'interactions systémiques. En particulier, les modèles *in vitro* reproduisent imparfaitement la pharmacocinétique complexe de l'EPA, incluant les interactions materno-fœtales et l'exposition aux métabolites de l'éthanol tels l'acétaldéhyde, susceptibles de contribuer aux effets neurodéveloppementaux observés^{20,64,65}. Par ailleurs, les paradigmes d'exposition *in vitro* utilisent souvent des concentrations élevées d'alcool, et rapportent fréquemment des phénotypes dominés par l'apoptose et la neurotoxicité, qui peuvent masquer les altérations plus subtiles observées dans certains modèles *in vivo* ou chez l'humain.

Ainsi, aucun modèle expérimental ne reproduit à lui seul l'ensemble des caractéristiques des TSAF humains. Chaque approche capture une dimension spécifique des effets de l'EPA sur le développement cortical, sans pour autant reproduire l'ensemble de la complexité des TSAF humains. Cette diversité souligne la nécessité d'interpréter les résultats à la lumière des propriétés et limites propres à chaque modèle.

3. DES PHÉNOTYPES CORTICAUX ET MÉCANISMES DISTINCTS SELON LES MODÈLES

Les effets de l'EPA sur le développement cortical ne se limitent pas à un phénotype unique ou homogène. Selon les paradigmes expérimentaux utilisés, les altérations observées concernent préférentiellement certaines étapes de la corticogenèse et révèlent des mécanismes neurodéveloppementaux distincts. Ainsi, les modèles associés à des expositions aiguës et à fortes concentrations d'éthanol mettent plus fréquemment en évidence des phénomènes de neurotoxicité sévère, tandis que des paradigmes d'exposition plus modérée ou ciblant des fenêtres développementales spécifiques révèlent davantage des perturbations fines de la migration neuronale, de la maturation synaptique ou de la connectivité corticale.

3.1. Altérations de la prolifération et de la survie cellulaire

Les modèles associés aux expositions les plus sévères sont fréquemment associés à des altérations majeures de la prolifération des progéniteurs corticaux ainsi qu'à une augmentation de la mort cellulaire. Plusieurs études ont mis en évidence une réduction du pool de cellules gliales radiaires (RGCs) et de progéniteurs intermédiaires (IPs), associée à une diminution de l'épaisseur corticale et du volume cérébral^{24,30-32,34-36,61,62}. Ces phénotypes sont particulièrement observés dans des paradigmes d'expositions aiguës et/ou répétées conduisant à des concentrations sanguines élevées en alcool. Dans ces modèles, différents mécanismes ont été proposés pour expliquer les défauts précoces de corticogenèse observés, incluant des perturbations du cycle cellulaire, des altérations des voies de signalisation impliquées dans le maintien des progéniteurs corticaux ou encore l'activation de voies pro-apoptotiques^{30,34,36}. Une apoptose neurodéveloppementale importante a également été rapportée dans plusieurs régions corticales et sous-corticales après exposition à de fortes doses d'éthanol¹².

Toutefois, ces phénotypes de neurotoxicité sévère ne sont pas retrouvés dans l'ensemble des modèles de TSAF. Plusieurs paradigmes d'exposition modérée ou chronique ne montrent pas de réduction significative du volume cérébral global^{11,21,23,51,66}, suggérant que les conséquences de l'EPA ne se résument pas systématiquement à une perte cellulaire massive. Ces observations suggèrent que les phénotypes observés dépendent fortement des conditions expérimentales utilisées.

3.2. Altérations de la migration neuronale et de l'organisation corticale

Des anomalies de positionnement neuronal et d'organisation laminaire figurent parmi les phénotypes corticaux rapportés après EPA. Toutefois, dans de nombreux modèles, ces observations reposent principalement sur des analyses anatomiques statiques mettant en évidence une distribution anormale des neurones corticaux, sans démonstration directe d'un défaut de migration neuronale⁵. Contrairement aux modèles associés à une apoptose massive, ces anomalies sont souvent observées dans des paradigmes d'exposition plus modérée, sans réduction majeure du volume cérébral, suggérant une perturbation plus subtile des programmes de corticogenèse.

Plusieurs études ont rapporté une désorganisation de l'architecture laminaire corticale, associée à une distribution anormale des neurones de projection. Des accumulations ectopiques de neurones dans les couches profondes ainsi que des hétérotopies corticales ont notamment été décrites dans différents modèles rongeurs^{27,37-41}. Bien que ces phénotypes soient fréquemment interprétés comme la conséquence de défauts de migration radiale, peu d'études ont directement démontré une altération dynamique de la migration neuronale. Plusieurs mécanismes ont néanmoins été proposés pour expliquer ces anomalies de positionnement, incluant des altérations du cytosquelette ou encore des perturbations des voies impliquées dans le guidage neuronal^{39,67}. Ces anomalies semblent particulièrement dépendantes de la fenêtre développementale ciblée. Les expositions survenant durant les phases actives de corticogenèse affectent préférentiellement l'organisation laminaire et le positionnement des neurones corticaux, tandis que les expositions plus précoces impactent davantage les progéniteurs neuronaux. Ainsi, des modèles ciblant différentes périodes du développement cortical peuvent mettre en évidence des phénotypes distincts, même en présence de niveaux d'exposition comparables.

Les interneurons corticaux semblent également particulièrement sensibles à l'EPA. Plusieurs études suggèrent que l'éthanol perturbe la migration tangentielle des interneurons dérivés des éminences ganglionnaires, notamment via une potentialisation de la signalisation GABAergique au cours du développement^{28,68,69}. Ces anomalies s'accompagnent de modifications persistantes de la densité et de la distribution de certains sous-types d'interneurones corticaux, en particulier les interneurons exprimant la parvalbumine⁶⁹⁻⁷².

3.3. Altérations de la connectivité et de la maturation synaptique

Au-delà des étapes précoces de corticogenèse, de nombreuses études ont mis en évidence des altérations durables de la maturation dendritique, de la plasticité synaptique et de la connectivité corticale après EPA⁵. Ces phénotypes sont principalement observés dans des modèles d'exposition chronique ou modérée, parfois en l'absence d'anomalies anatomiques majeures.

Des modifications importantes de l'arborisation dendritique ont été décrites dans plusieurs régions corticales, incluant le cortex préfrontal, somatosensoriel et visuel^{17,18,29,42-45,73}. Selon les modèles utilisés, une diminution ou une

augmentation de la complexité dendritique, des modifications de la densité des épines dendritiques ou encore un maintien prolongé de morphologies immatures ont été rapportés^{17,18,29,42-45,73}. Ces divergences pourraient refléter des différences de région corticale étudiée, de couche neuronale analysée, de fenêtre développementale ou encore d'âge au moment de l'analyse.

L'EPA affecte également la mise en place des connexions intra- et inter-corticales. Plusieurs travaux ont mis en évidence des anomalies des projections calleuses, des défauts du guidage axonal ainsi que des perturbations de la connectivité fonctionnelle entre différentes régions corticales^{23,25,46,48,66,74-77}. Des études d'imagerie chez l'humain décrivent également des altérations de l'intégrité du corps calleux et des réseaux fonctionnels impliqués dans les fonctions exécutives et attentionnelles⁷⁸⁻⁸⁵.

Enfin, plusieurs modèles suggèrent que l'EPA perturbe durablement l'équilibre excitation/inhibition. Des altérations des transmissions glutamatergique et GABAergique ont été rapportées dans différents circuits corticaux^{26,70,86,87}, possiblement en lien avec les anomalies de migration, de positionnement et de maturation des interneurons observées au cours du développement.

Dans l'ensemble, ces données suggèrent que les modèles d'exposition plus modérée ou prolongée révèlent principalement des altérations persistantes de la maturation et de l'organisation fonctionnelle des circuits corticaux, même en l'absence de malformations cérébrales majeures. Ces observations présentent un intérêt particulier d'un point de vue translationnel. En effet, chez l'humain, les déficits cognitifs et comportementaux associés aux TSAF surviennent fréquemment en l'absence d'anomalies anatomiques majeures détectables. Les altérations de la connectivité fonctionnelle, de la plasticité synaptique ou de l'équilibre excitation/inhibition pourraient ainsi constituer des mécanismes particulièrement pertinents pour expliquer les manifestations neurocognitives observées après EPA.

Les troubles de l'usage

4. L'ADDICTION LIMITE DE COMPARABILITE ET ENJEUX TRANSLATIONNELS

L'hétérogénéité des phénotypes corticaux rapportés après EPA souligne les limites de comparabilité entre les différents modèles expérimentaux utilisés dans le champ des TSAF. Des paradigmes distincts, différant par la dose administrée, les concentrations sanguines atteintes, la fenêtre développementale ciblée ou encore l'espèce étudiée, ne reproduisent probablement pas les mêmes mécanismes physiopathologiques. Dans ce contexte, certaines divergences de la littérature pourraient refléter moins des contradictions expérimentales que le fait que différents modèles interrogent des dimensions biologiques distinctes des TSAF. Cette hétérogénéité complique également l'extrapolation des résultats vers la physiopathologie humaine. Les modèles les plus sévères reproduisent efficacement certains aspects de neurotoxicité développementale aiguë, mais peuvent surestimer des phénotypes tels que l'apoptose massive ou les malformations cérébrales. À l'inverse, des modèles d'exposition plus modérée mettent davantage en évidence des altérations fines de la maturation et de l'organisation des circuits corticaux, parfois plus proches des atteintes cognitives et comportementales fréquemment observées chez l'humain. Ces observations soulignent l'importance d'interpréter les données expérimentales à la lumière des propriétés spécifiques de chaque modèle, plutôt que de considérer les TSAF comme une entité neurodéveloppementale homogène. Une part importante de l'hétérogénéité rapportée dans la littérature pourrait ainsi résulter de différences de paradigmes expérimentaux ciblant des processus biologiques distincts plutôt que de véritables contradictions entre études.

5. Perspectives futures

Le développement de modèles expérimentaux plus intégratifs constitue un enjeu majeur pour améliorer la compréhension des effets de l'EPA sur le développement cortical. Les approches combinant analyses cellulaires, études fonctionnelles, imagerie et outils transcriptomiques devraient permettre de mieux relier les altérations précoces de corticogenèse aux dysfonctionnements durables des circuits corticaux. De même, l'utilisation croissante de modèles humains *in vitro*, incluant organoïdes corticaux et systèmes multicellulaires plus complexes, offre des perspectives particulièrement intéressantes pour étudier certains mécanismes spécifiques au développement cortical humain. Parallèlement, une meilleure caractérisation des paramètres expérimentaux utilisés — notamment les concentrations sanguines atteintes, les cinétiques d'exposition et les fenêtres développementales ciblées — apparaît essentielle pour

améliorer la comparabilité des études. Enfin, le développement d'approches longitudinales et multimodales devrait permettre de mieux comprendre comment des perturbations neurodéveloppementales précoces évoluent vers les altérations cognitives et comportementales observées dans les TSAF à long terme.

Contribution des auteurs : Conceptualisation, MCB, LO, et SL.; écriture de l'article, MCB, LO et SL.; relecture et correction de l'article, SL.; supervision, SL.; Tous les auteurs ont contribué de manière significative à l'article. Tous les auteurs ont lu et accepté de publier cet article.

Sources de financements : Ce travail a bénéficié du soutien du Fonds de la recherche scientifique (F.R.S.-FNRS), de la Fondation Médicale Reine Elisabeth (FMRE), de la Fondation Marguerite-Marie Delacroix et de la Fondation Léon Fredericq.

Remerciements: Les auteurs remercient les membres du *Laboratory of Molecular Regulation of Neurogenesis* ainsi que leurs collaborateurs pour les échanges scientifiques et discussions qui ont contribué à nourrir cette réflexion.

Liens et/ou conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts ni de conflits d'intérêts en relation avec le contenu de cet article.

6. REFERENCES

- 1 Jones, K. L. & Smith, D. W. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* **302**, 999-1001 (1973). [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)91092-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)91092-1)
- 2 Mattson, S. N., Bernes, G. A. & Doyle, L. R. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Review of the Neurobehavioral Deficits Associated With Prenatal Alcohol Exposure. *Alcoholism, clinical and experimental research* **43**, 1046-1062 (2019). <https://doi.org/10.1111/acer.14040>
- 3 Alcoholism, N. I. o. A. A. a. *Fetal Alcohol Spectrum Disorders*, <<https://www.niaaa.nih.gov/research/fetal-alcohol-spectrum-disorders>> (2023).
- 4 Donald, K. A. *et al.* Neuroimaging effects of prenatal alcohol exposure on the developing human brain: a magnetic resonance imaging review. *Acta Neuropsychiatr* **27**, 251-269 (2015). <https://doi.org/10.1017/neu.2015.12>
- 5 Oskera, L., Charlet-Briart, M., Tielens, S., Nguyen, L. & Laguesse, S. Impact of Prenatal Alcohol Exposure on Cerebral Cortex Development. *Adv Exp Med Biol* **1500**, 143-181 (2026). https://doi.org/10.1007/978-3-032-12741-9_6
- 6 Agirman, G., Broix, L. & Nguyen, L. Cerebral cortex development: an outside-in perspective. *FEBS Lett* **591**, 3978-3992 (2017). <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12924>
- 7 Cadwell, C. R., Bhaduri, A., Mostajo-Radji, M. A., Keefe, M. G. & Nowakowski, T. J. Development and Arealization of the Cerebral Cortex. *Neuron* **103**, 980-1004 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.07.009>
- 8 Greig, L. C., Woodworth, M. B., Galazo, M. J., Padmanabhan, H. & Macklis, J. D. Molecular logic of neocortical projection neuron specification, development and diversity. *Nature reviews. Neuroscience* **14**, 755-769 (2013). <https://doi.org/10.1038/nrn3586>
- 9 Lim, L., Mi, D., Llorca, A. & Marin, O. Development and Functional Diversification of Cortical Interneurons. *Neuron* **100**, 294-313 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.009>
- 10 Villalba, A., Gotz, M. & Borrell, V. The regulation of cortical neurogenesis. *Curr Top Dev Biol* **142**, 1-66 (2021). <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2020.10.003>
- 11 Fish, E. W. *et al.* Acute alcohol exposure during neurulation: Behavioral and brain structural consequences in adolescent C57BL/6J mice. *Behavioural brain research* **311**, 70-80 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.05.004>
- 12 Ikonomidou, C. *et al.* Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science* **287**, 1056-1060 (2000). <https://doi.org/10.1126/science.287.5455.1056>
- 13 Parnell, S. E. *et al.* Magnetic resonance microscopy defines ethanol-induced brain abnormalities in prenatal mice: effects of acute insult on gestational day 8. *Alcoholism, clinical and experimental research* **33**, 1001-1011 (2009). <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00921.x>
- 14 Leigland, L. A., Ford, M. M., Lerch, J. P. & Kroenke, C. D. The influence of fetal ethanol exposure on subsequent development of the cerebral cortex as revealed by magnetic resonance imaging. *Alcoholism, clinical and experimental research* **37**, 924-932 (2013). <https://doi.org/10.1111/acer.12051>

- 15 Coleman, L. G., Jr., Oguz, I., Lee, J., Styner, M. & Crews, F. T. Postnatal day 7 ethanol treatment causes persistent reductions in adult mouse brain volume and cortical neurons with sex specific effects on neurogenesis. *Alcohol* **46**, 603-612 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2012.01.003>
- 16 Smiley, J. F. *et al.* Selective reduction of cerebral cortex GABA neurons in a late gestation model of fetal alcohol spectrum disorder. *Alcohol* **49**, 571-580 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2015.04.008>
- 17 Hamilton, G. F., Whitcher, L. T. & Klintsova, A. Y. Postnatal binge-like alcohol exposure decreases dendritic complexity while increasing the density of mature spines in mPFC Layer II/III pyramidal neurons. *Synapse* **64**, 127-135 (2010). <https://doi.org/10.1002/syn.20711>
- 18 Cui, Z. J. *et al.* Prenatal alcohol exposure induces long-term changes in dendritic spines and synapses in the mouse visual cortex. *Alcohol and alcoholism* **45**, 312-319 (2010). <https://doi.org/10.1093/alcalc/agg036>
- 19 Godin, E. A., Dehart, D. B., Parnell, S. E., O'Leary-Moore, S. K. & Sulik, K. K. Ventromedian forebrain dysgenesis follows early prenatal ethanol exposure in mice. *Neurotoxicol Teratol* **33**, 231-239 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2010.11.001>
- 20 Patten, A. R., Fontaine, C. J. & Christie, B. R. A comparison of the different animal models of fetal alcohol spectrum disorders and their use in studying complex behaviors. *Front Pediatr* **2**, 93 (2014). <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00093>
- 21 Zhang, C. R. *et al.* Early gestational ethanol exposure in mice: Effects on brain structure, energy metabolism and adiposity in adult offspring. *Alcohol* **75**, 1-10 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2018.04.008>
- 22 Norton, S., Terranova, P., Na, J. Y. & Sancho-Tello, M. Early motor development and cerebral cortical morphology in rats exposed perinatally to alcohol. *Alcoholism, clinical and experimental research* **12**, 130-136 (1988). <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1988.tb00146.x>
- 23 Rodriguez, C. I., Davies, S., Calhoun, V., Savage, D. D. & Hamilton, D. A. Moderate Prenatal Alcohol Exposure Alters Functional Connectivity in the Adult Rat Brain. *Alcoholism, clinical and experimental research* **40**, 2134-2146 (2016). <https://doi.org/10.1111/acer.13175>
- 24 Li, Y. *et al.* Prenatal ethanol exposure impairs the formation of radial glial fibers and promotes the transformation of GFAPdelta-positive radial glial cells into astrocytes. *Mol Med Rep* **23** (2021). <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11913>
- 25 Tang, S. *et al.* Functional Connectivity and Metabolic Alterations in Medial Prefrontal Cortex in a Rat Model of Fetal Alcohol Spectrum Disorder: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging and in vivo Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Dev Neurosci* **41**, 67-78 (2019). <https://doi.org/10.1159/000499183>
- 26 Kenton, J. A., Ontiveros, T., Bird, C. W., Valenzuela, C. F. & Brigman, J. L. Moderate prenatal alcohol exposure alters the number and function of GABAergic interneurons in the murine orbitofrontal cortex. *Alcohol* **88**, 33-41 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2020.06.001>
- 27 Delatour, L. C., Yeh, P. W. & Yeh, H. H. Ethanol Exposure In Utero Disrupts Radial Migration and Pyramidal Cell Development in the Somatosensory Cortex. *Cerebral cortex* **29**, 2125-2139 (2019). <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy094>
- 28 Cuzon, V. C., Yeh, P. W., Yanagawa, Y., Obata, K. & Yeh, H. H. Ethanol consumption during early pregnancy alters the disposition of tangentially migrating GABAergic interneurons in the fetal cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **28**, 1854-1864 (2008). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5110-07.2008>
- 29 Delatour, L. C., Yeh, P. W. L. & Yeh, H. H. Prenatal Exposure to Ethanol Alters Synaptic Activity in Layer V/VI Pyramidal Neurons of the Somatosensory Cortex. *Cerebral cortex* **30**, 1735-1751 (2020). <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz199>
- 30 Rubert, G., Minana, R., Pascual, M. & Guerri, C. Ethanol exposure during embryogenesis decreases the radial glial progenitor pool and affects the generation of neurons and astrocytes. *Journal of neuroscience research* **84**, 483-496 (2006). <https://doi.org/10.1002/jnr.20963>
- 31 Santillano, D. R. *et al.* Ethanol induces cell-cycle activity and reduces stem cell diversity to alter both regenerative capacity and differentiation potential of cerebral cortical neuroepithelial precursors. *BMC Neurosci* **6**, 59 (2005). <https://doi.org/10.1186/1471-2202-6-59>

- 32 Aronne, M. P., Guadagnoli, T., Fontanet, P., Evrard, S. G. & Brusco, A. Effects of prenatal ethanol exposure on rat brain radial glia and neuroblast migration. *Exp Neurol* **229**, 364-371 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.03.002>
- 33 Aronne, M. P., Evrard, S. G., Mirochnic, S. & Brusco, A. Prenatal ethanol exposure reduces the expression of the transcriptional factor Pax6 in the developing rat brain. *Ann N Y Acad Sci* **1139**, 478-498 (2008). <https://doi.org/10.1196/annals.1432.006>
- 34 Sambo, D. *et al.* Cell type-specific changes in Wnt signaling and neuronal differentiation in the developing mouse cortex after prenatal alcohol exposure during neurogenesis. *Front Cell Dev Biol* **10**, 1011974 (2022). <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1011974>
- 35 Miller, M. W. Limited ethanol exposure selectively alters the proliferation of precursor cells in the cerebral cortex. *Alcoholism, clinical and experimental research* **20**, 139-143 (1996). <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1996.tb01056.x>
- 36 Riar, A. K., Narasimhan, M., Rathinam, M. L., Henderson, G. I. & Mahimainathan, L. Ethanol induces cytostasis of cortical basal progenitors. *J Biomed Sci* **23**, 6 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0225-8>
- 37 Miller, M. W. Effects of alcohol on the generation and migration of cerebral cortical neurons. *Science* **233**, 1308-1311 (1986). <https://doi.org/10.1126/science.3749878>
- 38 Miller, M. W. Migration of cortical neurons is altered by gestational exposure to ethanol. *Alcoholism, clinical and experimental research* **17**, 304-314 (1993). <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1993.tb00768.x>
- 39 El Fatimy, R. *et al.* Heat shock factor 2 is a stress-responsive mediator of neuronal migration defects in models of fetal alcohol syndrome. *EMBO Mol Med* **6**, 1043-1061 (2014). <https://doi.org/10.15252/emmm.201303311>
- 40 Mooney, S. M., Siegenthaler, J. A. & Miller, M. W. Ethanol induces heterotopias in organotypic cultures of rat cerebral cortex. *Cerebral cortex* **14**, 1071-1080 (2004). <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh066>
- 41 Komatsu, S., Sakata-Haga, H., Sawada, K., Hisano, S. & Fukui, Y. Prenatal exposure to ethanol induces leptomeningeal heterotopia in the cerebral cortex of the rat fetus. *Acta Neuropathol* **101**, 22-26 (2001). <https://doi.org/10.1007/s004010000257>
- 42 Whitcher, L. T. & Klintsova, A. Y. Postnatal binge-like alcohol exposure reduces spine density without affecting dendritic morphology in rat mPFC. *Synapse* **62**, 566-573 (2008). <https://doi.org/10.1002/syn.20532>
- 43 Lawrence, R. C., Otero, N. K. & Kelly, S. J. Selective effects of perinatal ethanol exposure in medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Neurotoxicol Teratol* **34**, 128-135 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.08.002>
- 44 Louth, E. L., Luctkar, H. D., Heney, K. A. & Bailey, C. D. C. Developmental ethanol exposure alters the morphology of mouse prefrontal neurons in a layer-specific manner. *Brain research* **1678**, 94-105 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.10.005>
- 45 Galofré, E., Ferrer, I., Fàbregues, I. & López-Tejero, D. Effects of prenatal ethanol exposure on dendritic spines of layer V pyramidal neurons in the somatosensory cortex of the rat. *J Neurol Sci* **81**, 185-195 (1987). [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(87\)90095-5](https://doi.org/10.1016/0022-510x(87)90095-5)
- 46 Livy, D. J. & Elberger, A. J. Alcohol exposure during the first two trimesters-equivalent alters the development of corpus callosum projection neurons in the rat. *Alcohol* **42**, 285-293 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2008.04.002>
- 47 Miller, M. W. Effect of prenatal exposure to ethanol on the pyramidal tract in developing rats. *Brain research* **1672**, 122-128 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.07.028>
- 48 Smith, I. F., Gursky, Z. H. & Klintsova, A. Y. Representation of prefrontal axonal efferents in the thalamic nucleus reuniens in a rodent model of fetal alcohol exposure during third trimester. *Frontiers in behavioral neuroscience* **16**, 993601 (2022). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.993601>
- 49 Sepulveda, B., Carcea, I., Zhao, B., Salton, S. R. & Benson, D. L. L1 cell adhesion molecule promotes resistance to alcohol-induced silencing of growth cone responses to guidance cues. *Neuroscience* **180**, 30-40 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.018>
- 50 Miller, M. W. & Dow-Edwards, D. L. Structural and metabolic alterations in rat cerebral cortex induced by prenatal exposure to ethanol. *Brain research* **474**, 316-326 (1988). [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90445-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90445-3)

- 51 Altounian, M., Bellon, A. & Mann, F. Neuronal miR-17-5p contributes to interhemispheric cortical connectivity defects induced by prenatal alcohol exposure. *Cell reports* **42**, 113020 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113020>
- 52 Milbocker, K. A. *et al.* Reduced and delayed myelination and volume of corpus callosum in an animal model of Fetal Alcohol Spectrum Disorders partially benefit from voluntary exercise. *Scientific reports* **12**, 10653 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14752-3>
- 53 Schneider, M. L., Moore, C. F. & Adkins, M. M. The effects of prenatal alcohol exposure on behavior: rodent and primate studies. *Neuropsychol Rev* **21**, 186-203 (2011). <https://doi.org/10.1007/s11065-011-9168-8>
- 54 Gursky, Z. H., Savage, L. M. & Klintsova, A. Y. Executive functioning-specific behavioral impairments in a rat model of human third trimester binge drinking implicate prefrontal-thalamo-hippocampal circuitry in Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Behavioural brain research* **405**, 113208 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113208>
- 55 Laguesse, S., Peyre, E. & Nguyen, L. Progenitor genealogy in the developing cerebral cortex. *Cell Tissue Res* **359**, 17-32 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1979-5>
- 56 Fernandez, V. & Borrell, V. Developmental mechanisms of gyrification. *Curr Opin Neurobiol* **80**, 102711 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.conb.2023.102711>
- 57 Pinson, A., Namba, T. & Huttner, W. B. Malformations of Human Neocortex in Development - Their Progenitor Cell Basis and Experimental Model Systems. *Frontiers in cellular neuroscience* **13**, 305 (2019). <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00305>
- 58 Almeida, L. *et al.* Murine Models for the Study of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An Overview. *Front Pediatr* **8**, 359 (2020). <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00359>
- 59 Granato, A. Altered organization of cortical interneurons in rats exposed to ethanol during neonatal life. *Brain research* **1069**, 23-30 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.11.024>
- 60 Newville, J., Valenzuela, C. F., Li, L., Jantzie, L. L. & Cunningham, L. A. Acute oligodendrocyte loss with persistent white matter injury in a third trimester equivalent mouse model of fetal alcohol spectrum disorder. *Glia* **65**, 1317-1332 (2017). <https://doi.org/10.1002/glia.23164>
- 61 Lu, L. *et al.* Ethanol exposure disrupted the formation of radial glial processes and impaired the generation and migration of outer radial glial cells in forebrain organoids derived from human embryonic stem cells. *Exp Neurol* **362**, 114325 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114325>
- 62 Adams, J. W. *et al.* Impact of alcohol exposure on neural development and network formation in human cortical organoids. *Molecular psychiatry* **28**, 1571-1584 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01862-7>
- 63 Taléns-Visconti, R. *et al.* Neural differentiation from human embryonic stem cells as a tool to study early brain development and the neuroteratogenic effects of ethanol. *Stem Cells Dev* **20**, 327-339 (2011). <https://doi.org/10.1089/scd.2010.0037>
- 64 Zimatkin, S. M. & Deitrich, R. A. Ethanol metabolism in the brain. *Addiction biology* **2**, 387-400 (1997). <https://doi.org/10.1080/13556219772444>
- 65 Ehrhart, F. *et al.* Review and gap analysis: molecular pathways leading to fetal alcohol spectrum disorders. *Molecular psychiatry* **24**, 10-17 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0095-4>
- 66 El Shawa, H., Abbott, C. W., 3rd & Huffman, K. J. Prenatal ethanol exposure disrupts intraneocortical circuitry, cortical gene expression, and behavior in a mouse model of FASD. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **33**, 18893-18905 (2013). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3721-13.2013>
- 67 Hashimoto-Torii, K., Kawasawa, Y. I., Kuhn, A. & Rakic, P. Combined transcriptome analysis of fetal human and mouse cerebral cortex exposed to alcohol. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 4212-4217 (2011). <https://doi.org/10.1073/pnas.1100903108>
- 68 Lee, S. M., Yeh, P. W. L. & Yeh, H. H. L-Type Calcium Channels Contribute to Ethanol-Induced Aberrant Tangential Migration of Primordial Cortical GABAergic Interneurons in the Embryonic Medial Prefrontal Cortex. *eNeuro* **9** (2022). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0359-21.2021>
- 69 Skorput, A. G., Lee, S. M., Yeh, P. W. & Yeh, H. H. The NKCC1 antagonist bumetanide mitigates interneuronopathy associated with ethanol exposure in utero. *eLife* **8** (2019). <https://doi.org/10.7554/eLife.48648>

- 70 Skorput, A. G., Gupta, V. P., Yeh, P. W. & Yeh, H. H. Persistent Interneuronopathy in the Prefrontal Cortex of Young Adult Offspring Exposed to Ethanol In Utero. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **35**, 10977-10988 (2015). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1462-15.2015>
- 71 Moore, D. B., Quintero, M. A., Ruygrok, A. C., Walker, D. W. & Heaton, M. B. Prenatal ethanol exposure reduces parvalbumin-immunoreactive GABAergic neuronal number in the adult rat cingulate cortex. *Neurosci Lett* **249**, 25-28 (1998). [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(98\)00378-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00378-4)
- 72 Licheri, V. *et al.* Long-term effects of low prenatal alcohol exposure on GABAergic interneurons of the murine posterior parietal cortex. *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)* **47**, 2248-2261 (2023). <https://doi.org/10.1111/acer.15210>
- 73 Popova, E. N. Structure of the sensorimotor area of the cerebral cortex in the offspring of alcoholized rats. *Neurosci Behav Physiol* **34**, 663-669 (2004). <https://doi.org/10.1023/b:neab.0000036004.15139.36>
- 74 Qiang, M., Wang, M. W. & Elberger, A. J. Second trimester prenatal alcohol exposure alters development of rat corpus callosum. *Neurotoxicol Teratol* **24**, 719-732 (2002). [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(02\)00267-2](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(02)00267-2)
- 75 Miller, M. W. Effects of prenatal exposure to ethanol on callosal projection neurons in rat somatosensory cortex. *Brain research* **766**, 121-128 (1997). [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00533-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00533-7)
- 76 Fischer, M., Chander, P., Kang, H., Mellios, N. & Weick, J. P. Transcriptomic changes due to early, chronic intermittent alcohol exposure during forebrain development implicate WNT signaling, cell-type specification, and cortical regionalization as primary determinants of fetal alcohol syndrome. *Alcoholism, clinical and experimental research* **45**, 979-995 (2021). <https://doi.org/10.1111/acer.14590>
- 77 Kleiber, M. L., Mantha, K., Stringer, R. L. & Singh, S. M. Neurodevelopmental alcohol exposure elicits long-term changes to gene expression that alter distinct molecular pathways dependent on timing of exposure. *J Neurodev Disord* **5**, 6 (2013). <https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-6>
- 78 Little, G., Reynolds, J. & Beaulieu, C. Altered Functional Connectivity Observed at Rest in Children and Adolescents Prenatally Exposed to Alcohol. *Brain Connect* **8**, 503-515 (2018). <https://doi.org/10.1089/brain.2017.0572>
- 79 Wozniak, J. R. *et al.* Global functional connectivity abnormalities in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism, clinical and experimental research* **37**, 748-756 (2013). <https://doi.org/10.1111/acer.12024>
- 80 Sundermann, B. *et al.* Functional connectivity of cognition-related brain networks in adults with fetal alcohol syndrome. *BMC Med* **21**, 496 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03208-8>
- 81 Fan, J. *et al.* Localized reductions in resting-state functional connectivity in children with prenatal alcohol exposure. *Human brain mapping* **38**, 5217-5233 (2017). <https://doi.org/10.1002/hbm.23726>
- 82 Ware, A. L., Long, X. & Lebel, C. Functional connectivity of the attention networks is altered and relates to neuropsychological outcomes in children with prenatal alcohol exposure. *Dev Cogn Neurosci* **48**, 100951 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.100951>
- 83 Gao, L. *et al.* Quantitative assessment of cerebral connectivity deficiency and cognitive impairment in children with prenatal alcohol exposure. *Chaos* **29**, 041101 (2019). <https://doi.org/10.1063/1.5089527>
- 84 Bookstein, F. L., Streissguth, A. P., Sampson, P. D., Connor, P. D. & Barr, H. M. Corpus callosum shape and neuropsychological deficits in adult males with heavy fetal alcohol exposure. *Neuroimage* **15**, 233-251 (2002). <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0977>
- 85 Fraize, J. *et al.* Mapping corpus callosum surface reduction in fetal alcohol spectrum disorders with sulci and connectivity-based parcellation. *Frontiers in neuroscience* **17**, 1188367 (2023). <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1188367>
- 86 Skorput, A. G. & Yeh, H. H. Chronic Gestational Exposure to Ethanol Leads to Enduring Aberrances in Cortical Form and Function in the Medial Prefrontal Cortex. *Alcoholism, clinical and experimental research* **40**, 1479-1488 (2016). <https://doi.org/10.1111/acer.13107>
- 87 Bird, C. W., Chavez, G. J., Barber, M. J. & Valenzuela, C. F. Enhancement of parvalbumin interneuron-mediated neurotransmission in the retrosplenial cortex of adolescent mice following third trimester-equivalent ethanol exposure. *Scientific reports* **11**, 1716 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81173-z>