

alcoologie et addictologie

Juin 2020

LA REVUE

T42 N2

Directeur de la publication

Pr Mickael Naassila

Directeur de la rédaction

Pr François Paille

Rédacteur en chef

Pr Amine Benyamina

Rédacteurs associés

Dr Philippe Batel

Dr Ivan Berlin

Dr Laurent Karila

Pr Michel Lejoyeux

Pr Mickael Naassila

Rédactrice Sciences humaines

Pr Myriam Tsikounas

Rédactrice Sciences psychologiques

Pr Isabelle Varescon-Pousson

Comité de rédaction

Pr Georges Brousse

Pr Olivier Cottencin

Dr Michel Craplet

Pr Jean-Bernard Daeppen

Dr Jean-Michel Delile

Pr Maurice Dematteis

Dr Claudine Gillet

Pr Michel Reynaud

Dr Alain Rigaud

Dr Marc Valleur

Éditeur / Publisher

Société Française d'Alcoologie c/o GRAP,

Université Picardie

Chemin du Thil, F-80025 Amiens Cx 1

revue@sfalcoologie.fr

Tél : 07 84 75 01 57

Rédaction

Société Française d'Alcoologie

235 Av. de la Recherche Entrée B, 3ème

étage, 59120 Loos revue@sfalcoologie.fr

Tél : 07 84 75 01 57

Dépôt Légal mars 2020 ISSN 2554-4853

La revue *Alcoologie et Addictologie* est indexée dans les bases de données PASCAL/CNRS, PsycINFO et SantéPsy. Les sommaires sont publiés dans "Actualité et dossier en santé publique" (HCSP).

- L'alcool un fardeau sanitaire, un frein au développement durable et un « french paradox » qui fait pschitt
Mickaël Naassila
- Vers une définition opérationnelle du binge drinking : une nécessité diagnostique et de recherche
Mickaël Naassila
- Comorbidité entre trouble d'usage d'alcool et trouble d'anxiété sociale : perspectives cliniques à partir d'éléments de la littérature
Adrien Renson
- Modification de biais cognitifs et addictions : Revue systématique
Isabelle Varescon
- Evaluation de l'efficacité d'une application smartphone sur la réduction du biais attentionnel à l'alcool chez des étudiants
Valentin Flaudias
- Regard psychosociologique sur l'alcool et l'alcoolodépendance
Pierre Veissière
- Les maladies hépatiques sont fréquentes chez les patients alcoolodépendants : résultats de l'utilisation du FibroScan en médecine générale
Marie-Pauline Orban

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Des recommandations plus détaillées sont disponibles sur le site internet <https://sfalcoologie.fr/revue/>. Se référer en outre au Projet éditorial.

Le manuscrit doit être soumis pour une rubrique donnée par l'un de ses auteurs, qui fait parvenir au rédacteur en chef (d/o Manon Balleuil)

Un exemplaire papier, ainsi que la version électronique par courriel à sfa@sfalcoologie.fr

Alcoologie et Addictologie accepte la soumission de manuscrits rédigés en français et en anglais.

PAGE DE TITRE

- Elle doit comporter le titre de l'article (pas plus de huit mots ; éviter les abréviations)
- Les noms (seule l'initiale en capitale), prénom (en toutes lettres), titre,
- Adresse professionnelle et adresse électronique de chacun des auteurs
- Le nom de l'auteur correspondant
- Une déclaration des éventuels liens d'intérêt

RÉSUMÉ et MOTS-CLÉS

Le résumé du manuscrit doit comporter 200 mots. Pour la rubrique Recherche, il doit être structuré en sections distinctes : Contexte, Méthodes, Résultats, Discussion.

Proposer de trois à cinq mots-clés.

Une version anglaise du résumé et des mots-clés peut être proposée à la rédaction.

INTRODUCTION

Il convient de la rédiger de sorte de la rendre accessible à tout lecteur non spécialiste du domaine.

MÉTHODES (rubrique Recherche)

La partie Méthodes doit comporter le protocole de l'étude et le type d'analyse statistique utilisé, ainsi que la déclaration du consentement des sujets.

RÉSULTATS (rubrique Recherche)

Les données expérimentales doivent être décrites succinctement mais complètement dans le texte, sans redondance ni différence avec celles des figures et tableaux.

DISCUSSION et CONCLUSION

La discussion des résultats de l'étude et de leur interprétation doit être brève et focalisée sur les données. Il convient d'expliquer d'éventuelles autres interprétations et les limites du protocole.

Dans tous les cas, **le manuscrit devra être structuré** à partir de points-clés de la réflexion.

Longueur du texte. La longueur des articles est limitée à 4 000 mots pour les Recherches et les Mises au point. Les Regards critiques, Pratiques cliniques et autres textes ne doivent pas dépasser 2 000 mots.

Abréviations. Recourir le moins possible aux abréviations. Les définir lors de leur première utilisation dans le texte.

Co-auteurs. Afin de mentionner correctement l'apport de chaque auteur à l'article. Il convient de préciser la contribution de chacun d'entre eux.

Remerciements. Il convient de remercier toute personne ayant contribué de manière substantielle à l'article sans pour autant pouvoir être considérée comme un co-auteur.

Notes de bas de page. Elles ne sont pas autorisées.

RÉFÉRENCES

Prière de les limiter à 50 (voire 100 pour les Revues systématiques uniquement).

Elles sont numérotées dans l'ordre de leur apparition dans le texte, sans mise en forme automatique, et figurent sur pages séparées après le texte.

Tout lien Internet et adresse URL, y compris vers les propres sites des auteurs, doit figurer dans la liste des références avec un numéro et non dans le corps du texte du manuscrit. Pour répondre aux exigences nécessaires à l'indexation d'Alcoologie et Addictologie dans les bases de données internationales, nous avons adopté les Normes éditoriales de Vancouver (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Exemples de références dans Alcoologie et Addictologie

- Article dans un journal
- Aubin HJ, Auriacombe M, Reynaud M, Rigaud A. Implication pour l'alcoologie de l'évolution des concepts en addictologie. De l'alcoolisme au trouble de l'usage d'alcool. Alcoologie et Addictologie. 2013 ; 35 (4) : 309-15.
- Article sous presse
- Despres C, Demagny L, Bungener M. Les pratiques médicales de sevrage du patient alcoolo-dépendant. Influence de la conférence de consensus de 1999. Alcoologie et Addictologie. Forthcoming 2011.
- Chapitre d'un livre, ou article au sein d'un livre
- Idès J. Jeu pathologique. In : Lejoyeux M, éditeur. Addictologie. Paris J. Masson; 2008. p. 229-38.

ILLUSTRATIONS

Il convient de fournir les illustrations sur des fichiers distincts de celui du texte. Veuillez noter qu'il est de la responsabilité des auteurs d'obtenir "accord du détenteur de copyright avant de reproduire des figures ou tableaux précédemment publiés ailleurs.

Les tableaux doivent être appelés dans le texte, numérotés en chiffres romains. Les figures répondent aux mêmes normes et sont numérotées en chiffres arabes.

Rédacteur en chef : Pr Amine Benyamina, d/o Manon Balleuil, Société Française d'Alcoologie, 235 Av. de la Recherche Entrée B, 3ème étage, 59120 Loos Tél.: 33 (0)7 84 75 01 57 - Courriel : sfa@sfalcoologie.fr - <https://sfalcoologie.fr/revue/>

Directeur de la publication
Pr Mickael Naassila

Directeur de la rédaction
Pr François Paille

Rédacteur en chef
Pr Amine Benyamina

Rédacteurs associés
Dr Philippe Batel
Dr Ivan Berlin
Dr Laurent Karila
Pr Michel Lejoyeux
Pr Mickael Naassila

Rédactrice Sciences humaines
Pr Myriam Tsikounas

Rédactrice Sciences psychologiques
Pr Isabelle Varescon-Pousson
Comité de rédaction
Pr Georges Brousse
Pr Olivier Cottencin
Dr Michel Craplet
Pr Jean-Bernard Daeppen
Dr Jean-Michel Delile
Pr Maurice Dematteis
Dr Claudine Gillet
Pr Michel Reynaud
Dr Alain Rigaud
Dr Marc Valleur

Éditeur / Publisher
Société Française d'Alcoologie c/o GRAP,
Université Picardie
Chemin du Thil, F-80025 Amiens Cx 1
revue@sfalcoologie.fr
Tél : 07 84 75 01 57

Rédaction
Société Française d'Alcoologie
235 Av. de la Recherche Entrée B, 3ème
étage, 59120 Loos revue@sfalcoologie.fr
Tél : 07 84 75 01 57

Dépôt Légal mars 2020 ISSN 2554-4853

*La revue Alcoologie et Addictologie est indexée
dans les bases de données PASCAL/CNRS, PsycINFO
et SantéPsy. Les sommaires sont publiés dans
"Actualité et dossier en santé publique" (HCSP).*

SOMMAIRE

Alcoologie et Addictologie 2020 ; 42(2) : 1-121

EDITORIAL

- 4 L'alcool un fardeau sanitaire, un frein au développement durable et un « french paradox » qui fait pschitt
Mickaël Naassila

MISE AU POINT

- 11 Où en est-on du french paradox en 2020 ?
Mickaël Naassila
- 33 Vers une définition opérationnelle du binge drinking : une nécessité diagnostique et de recherche
Maurage Pierre, Lannoy Séverine, Mange Jessica, Grynberg Delphine, Beaunieux Hélène, Banovic Ingrid, Gierski Fabien, Naassila Mickael
- 59 Comorbidité entre trouble d'usage d'alcool et trouble d'anxiété sociale : perspectives cliniques à partir d'éléments de la littérature
Renson Adrien, Maurage Pierre, Luts Alain, Germeau Nausica, De Timary Philippe

- 69 Modification de biais cognitifs et addictions : Revue systématique
Perras Alexis, Aubert Lilian, Varescon Isabelle

RECHERCHE

- 92 Evaluation de l'efficacité d'une application smartphone sur la réduction du biais attentionnel à l'alcool chez des étudiants
Flaudias Valentin, Zerhouni Oulmann, Llorca Pierre-Michel, De Chazeron Ingrid, Chakroun-Baggioni Nadia, Brousse Georges

LIBRE PROPOS

- 102 Regard psychosociologique sur l'alcool et l'alcoolodépendance
Pierre Veissière

PRATIQUE CLINIQUE

- 110 Les maladies hépatiques sont fréquentes chez les patients alcoolodépendants : résultats de l'utilisation du FibroScan en médecine générale
Marie-Pauline Orban, Thomas Orban

Directeur de la publication
Pr Mickael Naassila

Directeur de la rédaction
Pr François Paille

Rédacteur en chef
Pr Amine Benyamina

Rédacteurs associés
Dr Philippe Batel
Dr Ivan Berlin
Dr Laurent Karila
Pr Michel Lejoyeux
Pr Mickael Naassila

Rédactrice Sciences humaines
Pr Myriam Tsikounas

Rédactrice Sciences psychologiques
Pr Isabelle Varescon-Pousson
Comité de rédaction
Pr Georges Brousse
Pr Olivier Cottencin
Dr Michel Craplet
Pr Jean-Bernard Daepfen
Dr Jean-Michel Delile
Pr Maurice Dematteis
Dr Claudine Gillet
Pr Michel Reynaud
Dr Alain Rigaud
Dr Marc Valleur

Éditeur / Publisher
Société Française d'Alcoologie c/o GRAP,
Université Picardie
Chemin du Thil, F-80025 Amiens Cx 1
revue@sfalcoologie.fr
Tél : 07 84 75 01 57

Rédaction
Société Française d'Alcoologie
235 Av. de la Recherche Entrée B, 3ème
étage, 59120 Loos revue@sfalcoologie.fr
Tél : 07 84 75 01 57

Dépôt Légal mars 2020/ISSN 2554-4853

*La revue Alcoologie et Addictologie est indexée
dans les bases de données PASCAL/CNRS, PsycINFO
et SantéPsy. Les sommaires sont publiés dans
"Actualité et dossier en santé publique" (HCSP).*

CONTENTS

Alcoologie et Addictologie 2020 ; 42(2) : 1-121

EDITORIAL

- 4 Alcohol: a health burden, a brake on sustainable development and a "French paradox" that's going out the window
Mickaël Naassila

REVIEW

- 11 Where do we stand with the french paradox in 2020?
Mickaël Naassila
- 33 Towards an operational definition of binge drinking: a diagnostic and research need
Maurage Pierre, Lannoy Séverine, Mange Jessica, Grynberg Delphine, Beaunieux Hélène, Banovic Ingrid, Gierski Fabien, Naassila Mickael
- 59 Comorbidity between alcohol use disorder and social anxiety disorder: clinical perspectives from the literature
Renson Adrien, Maurage Pierre, Luts Alain, Germeau Nausica, De Timary Philippe
- 69 Modification of cognitive biases and addiction: systematic review
Perras Alexis, Aubert Lilian, Varescon Isabelle

RESEARCH

- 92 Evaluation of the effectiveness of a smartphone application in reducing attentional bias towards alcohol in students
Flaudias Valentin, Zerhouni Oulmann, Llorca Pierre-Michel, De Chazeron Ingrid, Chakroun-Baggioni Nadia, Brousse Georges

OPINION

- 102 A psychosociological look at alcohol use disorder and dependence
Pierre Veissière

CLINICAL PRATICE

- 110 Liver disease is common in alcohol-dependent patients: results from the use of FibroScan in
Marie-Pauline Orban, Thomas Orban



EDITORIAL

L'alcool un fardeau sanitaire, un frein au développement durable et un « french paradox » qui fait pschitt

Naassila Mickael^{1,*}

¹ Université de Picardie Jules Verne, Unité INSERM UMRS1247, Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances (GRAP), Amiens, France

* Correspondance : Pr Mickael Naassila, Université de Picardie Jules Verne, Centre Universitaire de recherche en Santé, Chemin du Thil, 80025, Amiens cedex 1, France. mickael.naassila@inserm.fr ; tél 03 22 82 76 72

Au moment de la campagne nationale sur les repères de consommation d'alcool, de la 8^{ème} semaine de la connaissance de dommages liés à l'alcool (<https://www.awarh.eu> the 8th Awareness Week on Alcohol related Harm 16-20th November 2020) et juste avant la nouvelle édition du DéfiDeJanvier en janvier 2021, il m'a paru important d'évoquer le coût exorbitant de l'alcool sur notre santé, notre espérance de vie et le fait que l'alcool pèse sur nos très louables ambitions de développement durable. Il m'a aussi semblé important de montrer à quel point les mesures de contrôles de l'alcool et la volonté politique de lutter contre les dommages associés à l'alcool sont efficaces et ont des effets très rapidement mesurables sur les populations. On peut alors s'interroger sur les motivations d'un gouvernement à ne pas voir le fossé qui existe entre les dommages associés à l'alcool et les mesures en cours pour lutter contre ces dommages. Il faut espérer que des exemples de réussite de certains pays européens bénéficieront à tous les pays. Il m'a paru aussi essentiel de revenir sur le fameux « french paradox » avec les études récentes qui suggèrent plutôt un artéfact et son insignifiance face aux risques dès les faibles niveaux de consommation.

1. UN FRENCH PARADOX QUI FAIT PSCHITT

Des centaines d'études épidémiologiques se sont ainsi intéressées au lien entre la consommation d'alcool et les maladies cardiovasculaires. Le projet MONICA (1985-1994) a fait couler beaucoup d'encre notamment en France avec les données suggérant un lien entre la consommation de vin et d'aliments riches en graisse avec un nombre d'évènements et de mortalité coronaires réduits, qui a conduit au fameux « french paradox »[1,2]. La démonstration de tels effets, souvent appelés « protecteurs », nécessiterait la conduite d'un essai clinique contrôlé et randomisé, qui n'existe pas à ce jour[3], et dont la faisabilité et les questions éthiques sont un frein majeur. D'ailleurs en 2018, l'essai MACH du National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), financé à hauteur de \$100 millions principalement par l'industrie de l'alcool et visant à démontrer l'existence d'effets « protecteurs » de l'alcool sur la santé cardiovasculaire et le diabète grâce au suivi pendant 10 ans de 7800 patients a été suspendu par le National Institutes of Health (NIH)[4]. En plus de confirmer que les problèmes éthiques et de conflits d'intérêts viennent compliquer ce type d'étude, il semble clair que la volonté de financer un tel essai clinique indique l'absence de preuves encore aujourd'hui de ces potentiels effets « protecteurs ». Plusieurs études récentes remettent en cause l'existence d'une réduction de risque de mortalité ou de maladie chez les buveurs présentant des faibles niveaux de consommation d'alcool comparativement aux abstinents vie entière ou aux buveurs occasionnels[5-9]. Ainsi, les effets « protecteurs » des faibles consommations d'alcool reposeraient sur des données erronées ayant abouti à des fausses croyances[10].

Des études récentes ont utilisé la randomisation mendélienne comme nouvelle approche pour rechercher le lien entre consommation d'alcool et santé et plus particulièrement avec les maladies cardiovasculaires[11,12]. Une limite importante des études épidémiologiques sur l'alcool consiste en l'incertitude de la consommation (l'exposition). La randomisation mendélienne utilise la génétique et concernant l'alcool, les mutations des gènes codant l'alcool déshydrogénase (ADH qui dégrade l'éthanol) et l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH qui dégrade l'acétaldéhyde, principal métabolite toxique de l'éthanol) pour estimer la consommation d'alcool des sujets. Il s'agit donc d'une consommation d'alcool prédite génétiquement et non plus auto-déclarée. Il ne s'agit pas ici dans un éditorial d'être exhaustif et je ne citerai qu'une étude de randomisation mendélienne [11]. Cette étude sur 161498 participants recrutés dans 10 territoires de Chine a génotypé deux variants communs dans les populations asiatiques de l'est avec le rs122994-ADH1B et le rs671-ALDH2. Les sujets ont été suivis pendant 10 ans notamment pour les maladies cardiovasculaires (AVC ischémique, hémorragie intracérébrale et infarctus du myocarde). Les risques relatifs associant incidence des pathologies et la consommation d'alcool rapportée (épidémiologie classique) ou celle prédite d'après le génotype (épidémiologie génétique ou randomisation mendélienne) ont été calculés en effectuant une stratification selon la région afin de contrôler les variations de prévalence des maladies et des consommations d'alcool prédites par le génotype. Parmi les hommes, l'épidémiologie conventionnelle montre des associations de type courbe en U entre la consommation d'alcool rapportée et l'incidence de l'AVC ischémique, l'hémorragie cérébrale et l'infarctus du myocarde. Les hommes déclarant consommer environ 10 verres standards par semaine (1 à 2 verres par jour) présentent un risque réduit comparativement aux non-buveurs ou à ceux consommant plus d'alcool (Figure 1). De manière très frappante, l'analyse basée sur les consommations d'alcool prédites par le génotype ne conduit pas du tout à des relations selon des courbes en U mais plutôt des relations linéaires (monotone) (Figure 1). Aucun résultat significatif n'a été obtenu chez les femmes pour lesquelles la taille de l'échantillon était faible. Les auteurs concluent que la randomisation mendélienne permet de démontrer qu'il n'y a pas de rôle protecteur d'un faible niveau de consommation d'alcool vis-à-vis du risque d'AVC. Sur la Figure 1 est montré à titre d'exemple le résultat concernant le risque d'AVC (tous types) en fonction des deux types d'analyse.

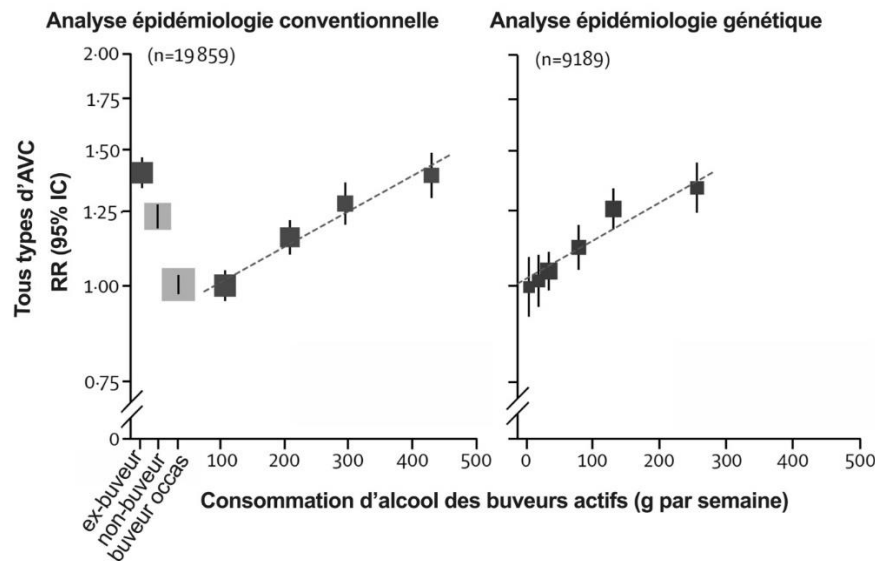


Figure 1 : Associations de l'incidence des AVC (tous types) avec la consommation d'alcool selon le type d'analyse épidémiologique classique ou génétique (randomisation Mendélienne)[11]. RR risque relatif. La catégorie avec la plus faible moyenne de consommation d'alcool constitue le groupe de référence (RR=1).

Certaines limites dans cette étude sont à prendre en considération comme le fait que la population étudiée ici consomme majoritairement des spiritueux et avec un profil de consommation non précisé mais qui s'apparenterait plus au binge drinking. Les niveaux de consommation très différents entre les régions peuvent suggérer des différences également en termes de conditions sociales, environnementales et de style de vie. Il faut aussi garder à l'esprit que des individus porteurs de mutations qui limiteraient leur consommation d'alcool peuvent consommer en dépit des effets négatifs induits par l'ingestion d'alcool, en d'autres termes les mutations génétiques expliquent seulement une certaine part du niveau et profil de consommation[13], et toute variable instrumentale est limitée par sa puissance explicative.

Même si certaines limites sont à considérer, il est remarquable de constater que l'analyse basée sur des facteurs génétiques qui prédisposent à la consommation d'alcool, fait disparaître un potentiel effet protecteur de l'alcool, même si la consommation d'alcool est largement influencée par des facteurs culturels et environnementaux. Au total, le plus faible risque d'AVC observé chez les buveurs occasionnels comparativement aux non buveurs ou aux ex-buveurs qui est suggéré par les analyses épidémiologiques conventionnelles reflète le biais de causalité inverse ou l'existence de facteurs de confusion et cette diminution du risque « s'évapore » avec une analyse d'épidémiologie génétique.

2. L'ALCOOL, UN FARDEAU SANITAIRE ET UN FREIN AU DEVELOPPEMENT DURABLE

En 2019, l'alcool occupe la 9^{ème} place des facteurs de risque contribuant au fardeau des maladies (15^{ème} place en 1990). La consommation d'alcool cause 3 millions de morts dans le monde. En Europe l'alcool est responsable de 10% de toute la mortalité (2545 morts par jour) et de 1 décès sur 4 chez les jeunes adultes. L'alcool est directement impliqué dans 200 maladies et atteintes retrouvées dans la classification internationale des maladies.

Dans son plan d'action européen 2012-2020, l'OMS vise la réduction de la consommation d'alcool. L'objectif d'une réduction de la consommation d'alcool de 10% était visé pour 2025 et cet objectif ne sera jamais atteint au vu des projections actuelles. En 2015 l'ensemble des nations a adopté les 17 principaux objectifs (169 sous-objectifs ciblés) de développement durable dont le 3^{ème} est de garantir la santé et le bien-être à tous les âges. La consommation d'alcool est un enjeu si important qu'elle est une des cibles de l'objectif N°3 (cible 3.5 : « renforcer la prévention et le traitement des troubles de l'usage de drogues et de la consommation nocive d'alcool »). Même si la consommation d'alcool per capita a diminué entre 2005 et 2016 en Europe, elle reste la plus élevée au monde. Annuellement, chaque adulte (≥ 15 ans) consomme 9.8 litres d'alcool pur soit 196 litres de bière ou 82 litres de vin ou encore 25 litres de spiritueux. L'Europe est la région du monde où la prévalence des troubles de l'usage d'alcool est la plus élevée (14.8% chez les hommes et 3.5% chez les femmes).

Si on regarde les faits avec une « vision développement durable », l'alcool a un impact fort sur les populations. Les individus et les familles touchées par les troubles liés à l'usage d'alcool sont plus vulnérables à la pauvreté et aux problèmes alimentaires. L'alcool est fortement associé à la violence (conjugale, domestique et sexuelle). En général, les populations de faible niveau socio-économique sont la cible des dommages associés à l'alcool les plus élevés comparativement aux populations plus riches avec le même niveau de consommation d'alcool. La consommation d'alcool à un âge précoce, la consommation et l'intoxication éthylique répétées ont des effets nocifs sur le développement cérébral et donc des répercussions à vie sur les individus. La lutte contre les inégalités, les discriminations, les risques liés à l'usage d'alcool chez les femmes et les interventions et les mesures de contrôle de l'alcool sont une nécessité. Du point de vue environnemental, une bière contient jusqu'à 93% d'eau et il faut jusqu'à 10 litres d'eau pour fabriquer un litre de bière.

3. DES MESURES DE CONTROLE DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL EFFICACES, LA « SUCCESS STORY » RUSSE ET LITHUANIENNE

La réduction de la consommation d'alcool sauve des vies et des études récentes montrent par exemple qu'en Lituanie et en Russie, les mesures de prévention et de contrôle de l'alcool ont eu un impact très impressionnant sur la mortalité (Figure 2)[14]. Les deux pays ont augmenté significativement les taxes sur les boissons alcoolisées, restreint leur disponibilité et ont interdit le marketing et la publicité dans un délai court. Les deux pays ont vu une diminution significative de la consommation, de la mortalité toutes causes et une augmentation de l'espérance de vie (Figure 3)[15]. Ces résultats devraient être considérés par les autres pays. Cela pose aussi la question des achats transfrontaliers, du des pratiques de marketing sur internet et des traités internationaux.

Mesures de contrôle de l'alcool et mortalité toutes causes en Lituanie entre 2000 et 2019

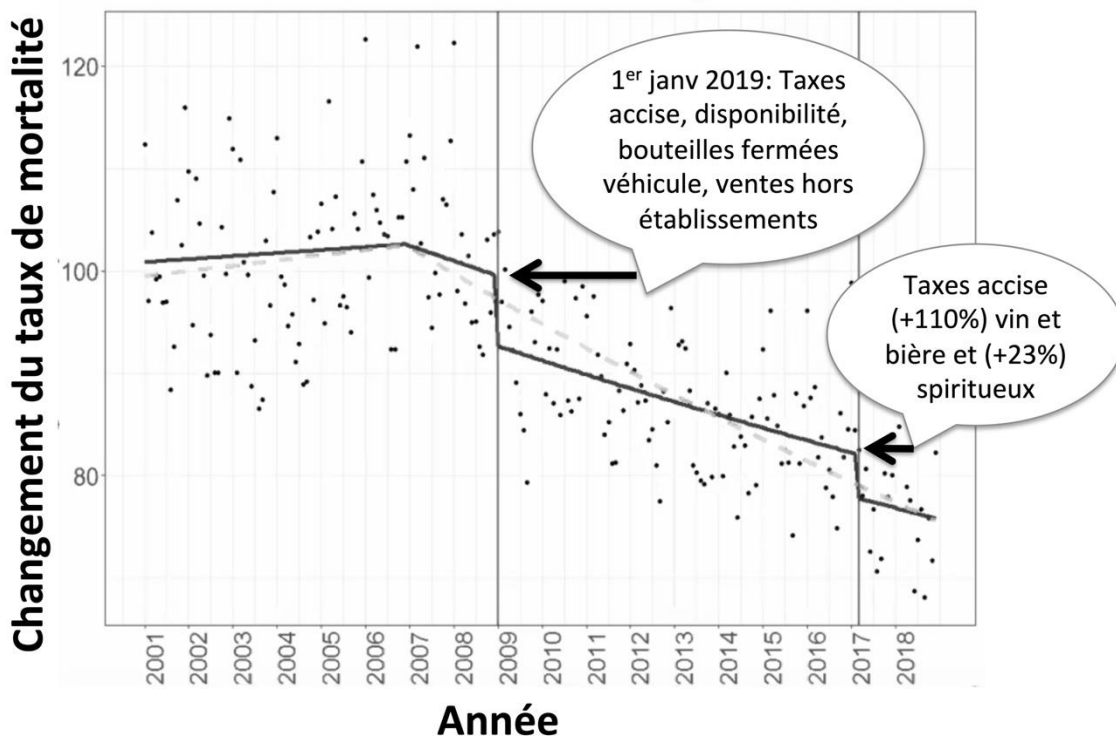


Figure 2 : Impact des mesures de contrôle de l'alcool sur la mortalité toutes causes en Lituanie entre 2000 et 2019.

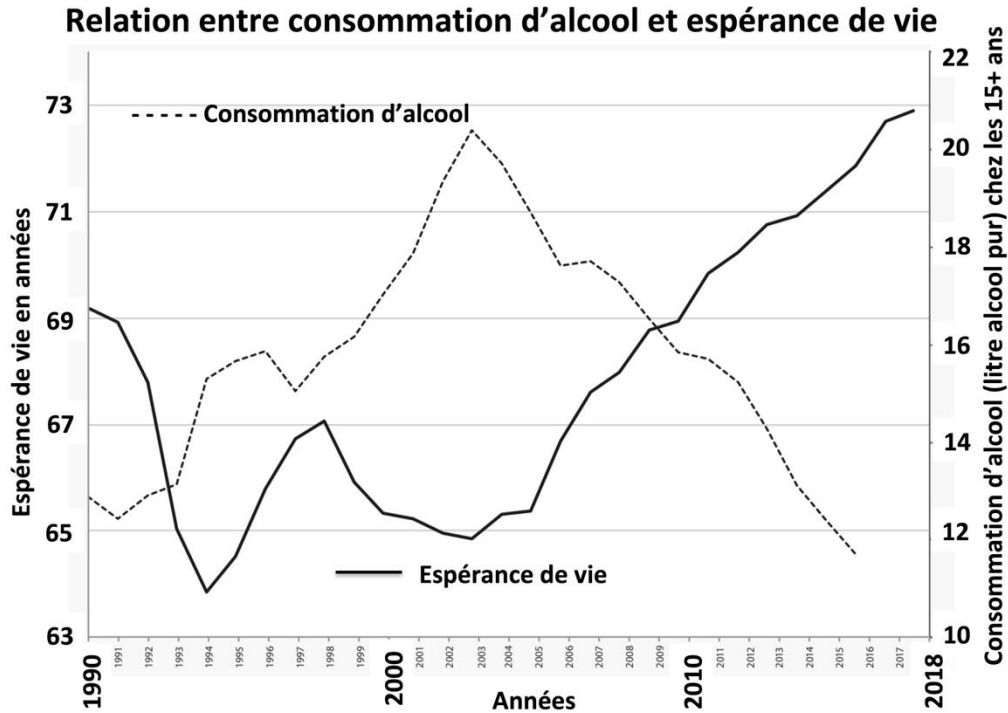


Figure 3 : Relation entre la consommation d'alcool per capita (chez les plus de 15 ans) exprimée en litres d'alcool pur et l'espérance de vie exprimée en année. Adapté de [16].

Il faut noter cependant que d'autres mesures ont aussi pu interagir (mesures concernant le tabac, la prévention et la prise en charge). Les leçons de cette expérience russe sont que l'alcool n'est pas un bien de consommation ordinaire comme la nourriture ou les vêtements et que les gouvernements doivent protéger les populations contre les dommages induits par l'alcool. Ils doivent reconnaître ces dommages et les coûts qui découlent des atteintes de la santé et des pertes économiques et s'engager au changement.

Les mesures à envisager rappelle l'OMS sont de différents ordres : « best buys » (taxe d'accise, réduction de la publicité et de la disponibilité), interventions efficaces (restriction alcool au volant, les interventions brèves) et les autres recommandations basées sur les preuves (révision des prix, prix minimum, âge d'achat, restrictions voire interdictions des promotions, prévention/traitement/prise en charge, information du consommateur et étiquetage). Concernant les indicateurs de suivi, l'OMS a proposé les chiffres de mortalité attribuable à l'alcool de certaines pathologies (cardiovasculaires, cancers, diabète et maladies respiratoires chroniques), la prise en charge des troubles de l'usage et enfin la consommation d'alcool per capita annuelle.

Il est surprenant de constater que l'éthanol bien qu'étant un cancérigène (reconnu depuis plus de 30 ans) et une molécule avec des dommages sanitaires et sociaux tels, échappe encore aux régulations d'étiquetage des substances psychoactives et de aliments. L'alcool a été identifié comme un facteur de risque de plusieurs cancers et contribue à 5,8% des décès par cancer en 2012[17]. Il est donc bien établi que l'alcool est cancérigène, même les industriels le reconnaissent, mais comme l'association entre alcool et cancers reste mal connue dans la population, les industriels profitent de cette méconnaissance et refusent d'indiquer les avertissements sanitaires comme « l'alcool peut causer le cancer » sur les bouteilles[18]. Et c'est bien dommage car dans une enquête menée dans 29 pays montrant que le lien entre alcool et cancer est celui le moins connu, c'est aussi celui qui permet de diminuer la consommation chez 40% des buveurs[19]. Une



étude récente qui a utilisé les données de l'Enquête nationale sur la santé (NHIS) de 2000 à 2017 pour explorer les habitudes de consommation d'alcool auto-déclarées chez les personnes rapportant un diagnostic de cancer montre que sur 34 080 participants, 56,5% étaient des buveurs actifs, 34,9% dépassaient des niveaux de consommation modérés et 21% se livraient à une consommation de type binge drinking[20]. Il faut espérer qu'en France, l'INCa et la Ligue contre le cancer mettent en place des campagnes d'information fortes et convaincante.

Il reste à voir aussi si le prochain plan européen de lutte contre le cancer (Europe Beating Cancer Plan) comportera cet avertissement sur le lien entre alcool et cancers. La région d'Europe de l'Ouest a mis en place des mesures d'avertissement sanitaire suite à l'impulsion de l'union économique eurasienn[21]. Ainsi, certains pays ont imposé des messages clairs sur les bouteilles d'alcool du type « la consommation excessive d'alcool est nocive pour votre santé », « la consommation d'alcool n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans, les femmes enceintes ou allaitantes et les personnes ayant une maladie du système nerveux ou somatique »[18].

De tels exemples de réussite d'une meilleure pratique des mesures de contrôle de l'alcool dans certains pays qui ont sauvé des vies et augmenté l'espérance de vie de leur population doivent inspirer l'ensemble des pays européens. Mais formuler et changer les pratiques de contrôle de l'alcool est un énorme challenge au vu du lobbying politique actuel notamment en France et de la crise économique qui pointe. Il est à parier que cette bonne volonté, même si elle existait, serait très vite dépassée par les changements technologiques très rapide qui révolutionnent les moyens de livraison de l'alcool et le marketing digital.

Liens d'intérêt : L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec le sujet du présent article.

4. REFERENCES

1. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992. 1992. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91277-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91277-F) .
2. Ferrieres J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart*. 2004. 2004. <https://doi.org/10.1136/heart.90.1.107> .
3. Naimi TS, Xuan Z, Brown DW, Saitz R. Confounding and studies of 'moderate' alcohol consumption: the case of drinking frequency and implications for low-risk drinking guidelines. *Addiction*. 2013;108:1534-1543.
4. Wadman M. NIH pulls the plug on controversial alcohol trial. *Science* (80-). 2018. 15 June 2018. <https://doi.org/10.1126/science.aau4964> .
5. Stockwell T, Zhao J, Panwar S, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Do "Moderate" Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality. *J Stud Alcohol Drugs*. 2016;77:185-198.
6. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018. 2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30134-X) .
7. Knott CS, Coombs N, Stamatakis E, Biddulph JP. All cause mortality and the case for age specific alcohol consumption guidelines: pooled analyses of up to 10 population based cohorts. *BMJ*. 2015;350:h384.
8. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392:1015-1035.
9. Goulden R. Moderate Alcohol Consumption Is Not Associated with Reduced All-cause Mortality. *Am J Med*. 2016. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.10.013> .
10. 1Daube M. Alcohol's evaporating health benefits. *BMJ*. 2015.
11. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet*. 2019. 2019. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31772-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31772-0) .
12. Holmes M V., Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014;349:g4164-g4164.
13. Gmel G. Beneficial effects of moderate alcohol use-a case for Occam's razor? *Addiction*. 2017;112:215-217.



14. Neufeld M, Ferreira-Borges C, Gil A, Manthey J, Rehm J. Alcohol policy has saved lives in the Russian Federation. *Int J Drug Policy*. 2020;80:102636.
15. The Lancet. Russia's alcohol policy: a continuing success story. *Lancet*. 2019.
16. Alexander N, Maria N, Jürgen R. Are trends in alcohol consumption and cause-specific mortality in russia between 1990 and 2017 the result of alcohol policy measures? *J Stud Alcohol Drugs*. 2019. 2019. <https://doi.org/10.15288/jsad.2019.80.489> .
17. Praud D, Rota M, Rehm J, Shield K, Zatoński W, Hashibe M, et al. Cancer incidence and mortality attributable to alcohol consumption. *Int J Cancer*. 2016. 2016. <https://doi.org/10.1002/ijc.29890> .
18. Neufeld M, Ferreira-Borges C, Rehm J. Implementing Health Warnings on Alcoholic Beverages: On the Leading Role of Countries of the Commonwealth of Independent States. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:8205.
19. Winstock AR, Holmes J, Ferris JA, Davies EL. Perceptions of alcohol health warning labels in a large international cross-sectional survey of people who drink alcohol. *Alcohol Alcohol*. 2020. 2020. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agz099> .
20. Sanford NN, Sher DJ, Xu X, Ahn C, D'Amico A V., Aizer AA, et al. Alcohol Use Among Patients With Cancer and Survivors in the United States, 2000-2017. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2020;18:69-79.
21. Berdzuli N, Ferreira-Borges C, Gual A, Rehm J. Alcohol Control Policy in Europe: Overview and Exemplary Countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:8162.

MISE AU POINT**Où en est-on du french paradox en 2020 ?**Naassila Mickael^{1, *}

¹ Université de Picardie Jules Verne, Unité INSERM UMRS1247, Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances (GRAP), Amiens, France.

* Correspondance : Pr Mickael Naassila, Université de Picardie Jules Verne, Centre Universitaire de recherche en Santé, Chemin du Thil, 80025, Amiens cedex 1, France. mickael.naassila@inserm.fr ; tél 03 22 82 76 72

Résumé : Des nouvelles données et méthodologies appliquées à l'étude de l'association entre consommation d'alcool et risques pour la santé ont fait avancer l'état des connaissances notamment sur les faibles niveaux de consommation d'alcool. Il ne semble plus tenable en 2020 de mettre en avant de potentiels effets « protecteurs » de l'alcool car lorsque les risques sur la santé sont appréciés de manière globale, ces effets sont très largement dépassés par les effets délétères de l'alcool. Même si de potentiels effets « protecteurs » existaient, ils seraient obtenus pour des consommations ne dépassant pas les nouveaux repères de consommation. Des études récentes ont utilisé la randomisation mendélienne ou « épidémiologie génétique » comme nouvelle approche pour rechercher le lien entre consommation d'alcool et santé et plus particulièrement avec les maladies cardiovasculaires. Certaines études dont l'analyse est basée sur des facteurs génétiques qui prédisposent à la consommation d'alcool, montrent que le potentiel effet protecteur de l'alcool disparaît comparativement aux analyses épidémiologiques classiques des études observationnelles.

Mots-clés : randomisation mendélienne, french paradox, santé, maladie, consommation modérée

Abstract: New data and methodologies applied to the study of the association between alcohol consumption and health risks have advanced the state of knowledge, particularly concerning low levels of alcohol consumption. In 2020, it no longer seems tenable to highlight the potential "protective" effects of alcohol, because when health risks are assessed globally, these effects are far outweighed by the harmful effects of alcohol. Even if potential "protective" effects did exist, they would be obtained for consumption levels that do not exceed the new consumption guidelines. Recent studies have used mendelian randomization or 'genetic epidemiology' as a new approach to investigate the link between alcohol consumption and health, and more specifically with cardiovascular disease. Some studies based on genetic factors predisposing to alcohol consumption show that the potential protective effect of alcohol disappears in comparison with the classic epidemiological analyses of observational studies.

Key-words: mendelian randomization, french paradox, health, disease, moderate intake

1. INTRODUCTION

Le lien entre consommation d'alcool et santé est complexe car il dépend notamment de la quantité consommée, du profil de consommation et de facteurs individuels (Rehm et coll., 2003a; Naimi et coll., 2013). Les effets de l'alcool sur la santé dépendent ainsi de nombreux facteurs individuels comme des facteurs génétiques, l'âge, le sexe ou encore l'état de santé des sujets. La mesure des effets de l'alcool sur la santé nécessite la prise en compte de ces nombreux facteurs.

A ce jour, des liens solides ont été établis entre consommation d'alcool et cirrhose hépatique et certains cancers (foie, colorectal, sein et voies aérodigestives supérieures) (Rehm et coll., 2010b) alors que le lien avec d'autres pathologies, comme les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les maladies coronariennes (Toma et coll., 2017), reste débattu et notamment en ce qui concerne l'impact de faibles niveaux de consommation. De nouvelles analyses qui intègrent les nombreux facteurs de confusion potentiels dans les études épidémiologiques observationnelles classiques ainsi que les nouvelles méthodologies comme la randomisation Mendélienne apportent des nouvelles données qui viennent étayer les connaissances dans ce domaine.

Si les effets sur la santé des niveaux élevés de consommation d'alcool sont aujourd'hui bien établis, ceux des faibles niveaux de consommation commencent à être mieux estimés depuis quelques années. Par exemple, la maladie du foie liée à l'alcool a longtemps été considérée comme une maladie apparaissant après des années de consommation d'alcool à des niveaux élevés, c'est à dire plus de 4 verres standards (soit 40g d'éthanol) par jour (Bellentani et Tiribelli, 2001; Rehm et coll., 2010a). Cependant, une méta-analyse récente a montré que même la consommation chronique de niveaux plus faibles, de 12 à 24g d'alcool par jour (1 à 2.5 verres standards par jour) augmente le risque de cirrhose (un stade avancé de maladie du foie liée à l'alcool) (Rehm et coll., 2010a). Selon ces données, le seuil auquel la consommation chronique d'alcool augmente le risque de pathologies est plutôt faible et donc plus difficile à repérer. Il existe aussi des facteurs individuels de vulnérabilité car si 90-100% des consommateurs chroniques d'alcool développent une fibrose hépatique alcoolique, seulement 10-20% développeront une forme avancée de maladie du foie liée à l'alcool (Seitz et coll., 2018). Les femmes par exemple développent une maladie de foie liée à l'alcool à des niveaux de consommation plus faibles et plus rapidement comparativement aux hommes (Becker, 1996). La moitié de la mortalité due à la cirrhose est attribuable à la consommation d'alcool (Rehm et coll., 2013).

2. CONSOMMATION D'ALCOOL ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES, NAISSANCE DU FAMEUX « FRENCH PARADOX »

Des centaines d'études épidémiologiques se sont intéressées au lien entre la consommation d'alcool et les maladies cardiovasculaires. Le projet MONICA (1985-1994) a fait couler beaucoup d'encre notamment en France avec les données suggérant un lien entre la consommation de vin et d'aliments riches en graisse avec un nombre d'évènements et de mortalité coronaires réduits, qui a conduit au fameux « *french paradox* » (Renaud et Langeril, 1992; Ferrieres, 2004). Cette croyance de potentiels « bienfaits » de l'alcool sur la santé cardiaque s'est vite installée, pouvant être rapportée par 30% des patients interrogés, ces mêmes patients déclarant boire jusqu'à 1.5 fois plus que ceux ne croyant pas à ces potentiels « bienfaits » de l'alcool (Whitman et coll., 2015). Ces effets ont été rapportés quel que soit le type de boisson, vin, bière ou spiritueux et d'ailleurs aucune étude à ce jour n'a été pensée pour démontrer l'effet d'un type de boisson bien spécifique (Dorans et coll., 2015; Hange et coll., 2015; Stockwell et coll., 2016). La démonstration de tels effets, souvent appelés « protecteurs », nécessiterait la conduite d'un essai clinique contrôlé et randomisé, qui n'existe pas à ce jour (Naimi et coll., 2013), et dont la faisabilité et les questions éthiques sont un frein majeur. D'ailleurs en 2018, l'essai MACH du *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA), financé à hauteur de \$100 millions principalement par l'industrie de l'alcool et visant à démontrer

l'existence d'effets « protecteurs » de l'alcool sur la santé cardiovasculaire et le diabète grâce au suivi pendant 10 ans de 7 800 patients a été suspendu par le *National Institutes of Health* (NIH) (Wadman, 2018). En plus de confirmer que les problèmes éthiques et les conflits d'intérêts viennent compliquer ce type d'étude, il semble clair que la volonté de financer un tel essai clinique indique l'absence de preuves encore aujourd'hui de ces potentiels effets « protecteurs ».

Les mécanismes par lesquels l'alcool agit sur le système cardiovasculaire ne sont pas encore complètement connus mais plusieurs mécanismes « protecteurs » ont été avancés avec notamment : l'augmentation du HDL cholestérol (« bon cholestérol »), l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, la diminution de l'agrégation plaquettaire, la diminution du taux de fibrinogène et la diminution de la réponse inflammatoire systémique (Shirpoor, 2018). L'implication de ces mécanismes dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires reste débattue (Toma et coll., 2017).

Concernant le risque de maladie cardiovasculaire, le *binge drinking* est connu pour affecter le fonctionnement cardiaque. Le *binge drinking* est connu pour provoquer des effets arythmogènes, communément appelés « syndrome du cœur en vacances » (Ettinger et coll., 1978). Ces effets seraient dus à une libération importante de catécholamines et les études observationnelles rapportent des perturbations du rythme cardiaque, une fréquence cardiaque au repos plus élevée et une élévation de la pression artérielle (Toma et coll., 2017). Une étude chez 14 787 jumeaux monozygotes suivis pendant 30 ans rapporte que les jumeaux déclarant des épisodes de *binge drinking* présentent un risque de mortalité accru de 2.82 [IC : 1.3-6.08] (Sipilä et coll., 2016). Dans l'étude INTERHEART, une étude cas-contrôle sur l'infarctus du myocarde, un épisode de *binge drinking* (≥ 60 g et ≥ 50 g d'alcool en 24h chez l'homme et la femme, respectivement) est associé à 40% d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde dans les 24h (Leong et coll., 2014) ; ce risque étant plus élevé la première heure après l'ingestion d'alcool chez les buveurs non-réguliers (Mostofsky et coll., 2016). L'étude de cohorte PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiological*) rapporte quant à elle que le *binge drinking* est un prédicteur de la mortalité globale égal à 1.54 [IC : 1.27-1.87] (Smyth et coll., 2015).

Il est bien établi que la consommation chronique d'alcool à des niveaux élevés souvent décrite comme la consommation de plus de 6 et 4 verres standards par jour pour les hommes et les femmes, respectivement, induit des atteintes du système cardiovasculaire (Rehm et Roerecke, 2017). A ces niveaux de consommation, l'alcool affaiblit directement le muscle cardiaque, augmente la pression artérielle de manière dose-dépendante et perturbe le fonctionnement vasculaire (vasomotricité, stress oxydatif). Les épisodes de forte consommation ($\geq 6/\geq 4$ verres standards, hommes/femmes) même chez les personnes qui boivent en moyenne peu d'alcool augmentent le risque de maladie cardiaque ischémique, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de troubles du rythme cardiaque (Rehm et Roerecke, 2017).

De très nombreuses études de cohortes rapportent des courbes en J pour la relation entre la quantité d'alcool consommée et les maladies cardiovasculaires indiquant que les sujets qui ont de faibles niveaux de consommation d'alcool ont un taux de maladies cardiovasculaires moindre comparativement aux sujets qui sont abstinents ou qui consomment le plus, même chez les abstinents qui ont arrêté de boire pour des raisons médicales (Smyth et coll., 2015; Gémes et coll., 2016). Ces résultats ont été retrouvés dans des populations très différentes : hommes et femmes avec antécédents d'infarctus du myocarde, patients hypertendus, patients infectés par le VIH, populations de l'est de l'Asie ou du nord de l'Europe par exemple (Toma et coll., 2017). Les courbes en J sont retrouvées même après correction pour de nombreux facteurs : âge, sexe, consommation de tabac, ethnie, niveau d'éducation, revenus, comorbidités, activité physique, régime alimentaire, traitement médicamenteux (Smyth et coll., 2015). Des méta-analyses récentes rapportent un risque plus faible de maladies coronariennes (-30%) et d'insuffisance cardiaque (-17%) pour des consommations variables de 12 à 24g d'éthanol (1.2 à 2.4 verres standards) par jour comparativement

aux non-buveurs (Zhang et coll., 2014; Larsson et coll., 2015). Cette réduction du risque serait plus faible chez les femmes comparativement aux hommes (Zheng et coll., 2015). La courbe en J rapportée pour le risque d'ischémie cérébrovasculaire n'est cependant pas retrouvée dans deux autres grandes études épidémiologiques (Smyth et coll., 2015; O'Donnell et coll., 2016). Dans l'étude INTERSTROKE incluant les données de 32 pays les OR pour l'AVC, l'AVC ischémique et l'AVC hémorragique associés avec les consommations d'alcool ≤ 14 verres par semaine pour les femmes et ≤ 21 verres par semaine pour les hommes sont respectivement de 1.14 [IC : 1.01-1.28], 1.07 [IC : 0.93-1.23] et 1.43 [IC : 1.17-1.74], comparativement aux non-buveurs ou aux anciens buveurs (O'Donnell et coll., 2016). Il faut noter que dans cette étude, la quantité d'éthanol par unité n'est pas précisée (10g comme en France et dans les données de l'OMS ou 8g en Angleterre). Pour des consommations plus élevées (>14 verres par semaine pour les femmes et >21 verres par semaine pour les hommes), les OR sont respectivement de 2.09 [IC : 1.64-2.67], 2.14 [IC : 1.62-2.82] et 2.44 [IC : 1.64-3.63], comparativement aux non-buveurs ou aux anciens buveurs (O'Donnell et coll., 2016). Un effet différentiel de l'alcool sur le risque d'AVC et le risque d'infarctus du myocarde viendrait du fait que l'alcool augmente la pression artérielle et l'hypertension jouerait un rôle plus important dans la survenue des AVC. Concernant le risque de fibrillation auriculaire, une étude a montré qu'il est augmenté de 5% pour la consommation de 10g (1 verre standard) d'alcool 1.05 [IC : 1.01-1.09] (Larsson et coll., 2015). Une méta-analyse récente confirme cette augmentation du risque de fibrillation auriculaire proportionnel à la consommation d'alcool : 1.08 [IC : 1.06-1.10], 1.17 [IC : 1.13-1.21], 1.26 [IC : 1.19-1.33], 1.36 [IC : 1.27-1.46], 1.47 [IC : 1.34-1.61], respectivement pour la consommation de 1, 2, 3, 4 ou 5 verres par jour (Mcmanus et coll., 2016). Même si des voies biologiques ont été suggérées comme impliquées dans les effets « protecteurs » de l'alcool, les liens de causalité n'ont jamais été démontrés et ces effets semblent surestimés (Rehm et Roerecke, 2017).

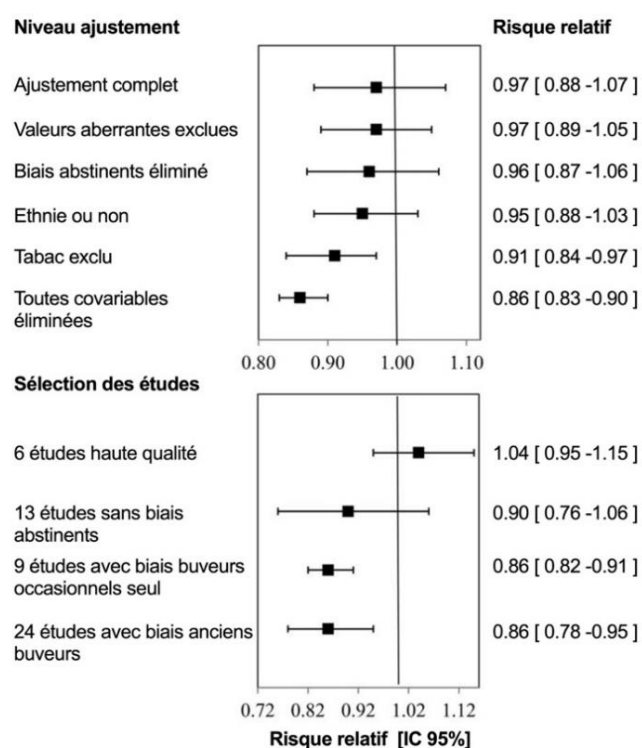
Plusieurs études récentes remettent en cause l'existence d'une réduction de risque de mortalité ou de maladie chez les buveurs présentant des faibles niveaux de consommation d'alcool comparativement aux abstinents vie entière ou aux buveurs occasionnels (Knott et coll., 2015; Goulden, 2016; Stockwell et coll., 2016; Griswold et coll., 2018; Wood et coll., 2018). Ainsi, les effets « protecteurs » des faibles consommations d'alcool reposeraient sur des données erronées ayant abouti à des fausses croyances (Daube, 2015). Naimi et ses collaborateurs ont ainsi rapporté en 2015 que 27 (90%) des 30 potentiels facteurs confondants de la maladie cardiaque coronarienne sont plus fréquents chez les abstinents que chez les buveurs présentant de faibles niveaux de consommation (Naimi et coll., 2005). Selon Fillmore et ses collaborateurs, l'abstinence vie entière est définie strictement comme « zéro alcool » et n'inclut donc aucune consommation occasionnelle sur la vie entière (même « rarement » ou « presque jamais ») (Fillmore et coll., 2006). Même ce type de consommation a été montré être largement sous déclaré (Stockwell et coll., 2014).

Parmi les premières critiques évoquées sur les résultats des études observationnelles rapportant les associations de type courbe en J entre maladie cardiovasculaire et consommation d'alcool, il y a les fameux « *sick-quitters* », personnes qui se sont arrêté de boire pour des raisons de santé. Cette théorie des « *sick-quitters* » a été proposée en 1988 (Shaper et coll., 1988). Inclure les « *sick-quitters* » dans le groupe de référence le rend artificiellement plus « malade » que le groupe de buveurs actifs ou celui des abstinents vie-entière et apporte de la confusion avec un effet de « protection » qui en fait un artéfact. Les abstinents vie-entière dans les pays riches s'apparentent souvent à un sous-groupe minoritaire qui diffère des buveurs sur beaucoup d'aspects (statut socio-économique, religion, régime nutritionnel) (Naimi et coll., 2005). Concernant les caractéristiques de style de vie, la possibilité d'une sur-représentation des buveurs en meilleure santé, plus résilients et des buveurs avec une consommation à faible risque dans les études de cohortes comparativement à la population générale, a été avancée (Naimi et coll., 2017). L'abstinence vie entière est aussi difficilement mesurable dans les études épidémiologiques. Par exemple, dans une enquête américaine, 53% des personnes qui se sont déclarées abstinents vie-entière, présentaient en fait une consommation d'alcool quelques années auparavant et certains avec des niveaux de consommation non

négligeables (Rehm et coll., 2008). Les dernières études observationnelles qui ont pris en compte les « *sick-quitters* » montrent que les associations de type courbe en J sont maintenues même lorsque les « *sick-quitters* » sont exclus du groupe de référence (Shaper et coll., 1988; Larsson et coll., 2014; Roerecke et Rehm, 2014; Stockwell et coll., 2016). Ce qui est en contradiction avec une autre étude qui avait suggéré que l'exclusion des anciens buveurs et des buveurs occasionnels du groupe de référence constitué par les abstinents, fait disparaître l'association de type courbe en J (Fillmore et coll., 2006). Inversement, re-classifier les anciens buveurs comme des abstinents et donc les replacer dans le groupe des non-buveurs diminue le risque relatif chez les buveurs actifs (Makelä et coll., 2005). Ces données ont poussé certains auteurs à recommander d'inclure les anciens buveurs au groupe des buveurs actifs lorsque les buveurs sont comparés aux abstinents vie entière et ont proposé que l'exclusion seule des anciens buveurs du groupe des abstinents ne suffisait pas (Liang et coll., 2013). Certains épidémiologistes recommandent quant à eux de prendre le groupe des buveurs occasionnels (<1.30g par jour, environ 1 verre par semaine) comme groupe de référence (Rehm et coll., 2008; Stockwell et coll., 2016). Une autre étude rapporte un risque réduit de mortalité liée à une maladie cardiovasculaire associée à la consommation d'alcool mais seulement lorsque les sujets ne présentaient pas de maladies chroniques (cardiovasculaires, cancers ou autres) au moment du recrutement (Bergmann et coll., 2013). Ces mêmes auteurs suggèrent ainsi que ces risques réduits sont largement dus à des biais de sélection, aux risques concurrents (par exemple le faible nombre de décès liés aux maladies coronariennes chez les femmes consommant le plus d'alcool car les décès sont liés à d'autres causes) ou encore à la mauvaise catégorisation des individus selon l'estimation de leur consommation d'alcool (Bergmann et coll., 2013). Les risques concurrents sont un problème dans les études de mortalité toute cause car le risque comparé de différentes maladies varie avec l'âge (la maladie coronarienne intervient habituellement plus tard dans la vie que les cancers ou les maladies du foie par exemple). Cela crée donc un biais dans les études de cohorte et donc particulièrement dans les cohortes plus âgées (Stockwell et Chikritzhs, 2013). Il est frappant de constater que ce biais de sélection dû à la mortalité prématurée, lorsqu'il est pris en considération chez les 20-49 ans et ajouté à la mortalité mesurée chez les plus de 50 ans, entraîne une augmentation des chiffres de mortalité liée à l'alcool de 86% et de la perte des années de vie due à l'alcool de 250% (Naimi et coll., 2019). Les auteurs de cette dernière étude américaine rapportent que dans leurs propres cohortes, l'âge moyen lors du recrutement est d'au moins 50 ans (Naimi et coll., 2019). Il est important aussi de savoir que dans cette dernière étude, les auteurs n'ont pas intégré la mortalité jusqu'à l'âge de 19 ans car selon eux la mortalité est liée essentiellement à des causes particulières comme par exemple les accidents de la route liés à l'alcool et que les consommateurs d'alcool commencent en général à boire à partir de 20 ans.

Une méta-analyse récente sur plus de 4 millions de personnes a montré que lorsque les anciens buveurs sont exclus du groupe de référence, et lorsque les études sont contrôlées pour leur qualité, chez les sujets présentant un faible niveau de consommation d'alcool (1.3 à 24.9g d'éthanol par jour soit moins de 2.5 verres standards par jour), aucune association de type courbe en J pouvant laisser croire à des effets « protecteurs », n'est obtenue (Stockwell et coll., 2016). Sur les 87 études retenues dans cette méta-analyse, 65 incluaient les anciens buveurs dans le groupe de référence des abstinents, 50 incluaient les buveurs occasionnels et seulement 13 étaient exemptes de ces biais de classification des abstinents. Cette dernière étude est une des rares à avoir analysé non seulement les facteurs confondants habituels mais à avoir aussi analysé l'influence du *design* des études. Elle montre assez clairement que la prise en compte de la plupart des facteurs de confusion (tabac, origine ethnique ou raciale, abstinents, valeurs aberrantes) explique sur le plan statistique la diminution du risque de mortalité chez les buveurs avec les faibles niveaux de consommation (voir figure suivante). De la même manière, cette étude montre aussi que le *design* des études influence le risque et que, seules, les études de meilleure qualité ne montrent aucune réduction du risque (Figure 1). Des auteurs ont cependant souligné que cette étude aurait exclu plusieurs études de qualité (Barrett-Connor et coll., 2016) et ont remis en cause la validité de la méta-analyse (Ding et Mukamal, 2017).

Figure 1 : En haut : estimation des risques relatifs de la mortalité toute cause chez les buveurs avec des faibles niveaux de consommation comparativement aux abstinentes vie entière avec ou sans covariables dans 81 études. En bas : estimation des risques relatifs de la mortalité toute cause chez les buveurs avec des faibles niveaux de consommation comparativement aux abstinentes vie entière après contrôle des caractéristiques des études par le choix des études (Stockwell et coll., 2016)



Ces résultats sont en accord avec ceux d'une étude de cohorte basée sur dix populations différentes qui montre que lorsque le groupe de référence des non-buveurs exclut les anciens buveurs et que l'analyse est stratifiée sur l'âge, l'association de type courbe en J est maintenue seulement chez les femmes de plus de 65 ans (Knott et coll., 2015). Un autre étude récente réalisée en Espagne chez 3 045 individus de plus de 60 ans non institutionnalisés ne montre aucun effet protecteur des faibles niveaux de consommation d'alcool (selon les auteurs : consommation occasionnelle (< 1.43 g/j), légère (≥ 1.43 et < 20 g/j pour les hommes et ≥ 1.43 et < 10 g/j pour les femmes), modérée (≥ 20 et < 40 g/j pour les hommes et ≥ 10 et < 20 g/j pour les femmes) ou forte/*binge* (≥ 40 g/j pour les hommes et ≥ 24 g/j pour les femmes) en contrôlant de nombreux facteurs de confusion dont le biais des abstinentes et de causalité inverse (Ortolá et coll., 2019). Sans la prise en compte de la différence de facteurs de risques cardiovasculaires entre les buveurs et les non-buveurs, il semble clair que les facteurs de confusion constituent un sérieux problème dans la méthodologie et les conclusions de telles études (Toma et coll., 2017). La plupart des facteurs de confusion ont de plus tendance à surestimer de potentiels effets « protecteurs ». Cet effet « protecteur » est invalidé par les études épidémiologiques génétiques, dites de randomisation Mendélienne. D'autres questions sont soulevées dans les études comme la sous-estimation de la consommation d'alcool par les buveurs actifs et son impact sur l'estimation des risques (Butt et coll., 2011; Pflaum et coll., 2016), ou encore la vente d'alcool et la consommation d'alcool non enregistrée (Rehm et coll., 2014), la variation de la consommation d'alcool au cours de la vie (la consommation d'alcool vie entière pourrait être un meilleur critère) (Britton et coll., 2015). La sous-déclaration de la consommation d'alcool est fréquemment rapportée dans les études (Feunekes et coll., 1999; Sommers et coll., 2000), comme par exemple celles sur l'hypertension (Klatsky et coll., 2006) ou les cancers (Klatsky et coll., 2014). D'ailleurs, concernant les cancers il a été suggéré qu'un risque de cancer accru dès les faibles niveaux de consommation d'alcool devrait être considéré lorsqu'on s'interroge sur la balance bénéfice/risque de la consommation d'alcool (Klatsky, 2015).

3. RISQUE DE MORTALITE ET FAIBLES NIVEAUX DE CONSOMMATION

Une étude parue en avril 2018 a suggéré un repère de faible risque lié à la consommation d'alcool équivalent à 10 verres standards (100g d'éthanol) par semaine (Wood et coll., 2018). Cette analyse portait sur 599 912 buveurs actifs provenant de 83 études prospectives européennes sur les risques cardiovasculaires dans 19 pays. Cette étude portait sur des buveurs actifs sans antécédent de pathologie cardiovasculaire. Les non-buveurs (ex-buveurs ou jamais buveurs) ont été exclus afin de limiter le risque de causalité inverse (des *sick quitters* qui auraient arrêté de consommer pour des raisons de santé) ou des modifications d'effet non-mesuré (différences entre buveurs et abstinents vie-entière comme par exemple un changement de style de vie ou l'état de santé). Cette étude réalisée dans des pays riches ou développés a mis en place un suivi longitudinal d'au moins un an en corrigeant l'analyse pour la stabilité de la consommation d'alcool. Plus de la moitié de la population rapportait une consommation d'au moins 10 verres standards par semaine et 8.4% plus de 35 verres standards par semaine. L'analyse principale présentait une excellente puissance statistique puisqu'elle a porté sur un total de 40 317 décès et 39 018 premiers incidents cardiovasculaires. Les résultats montrent une association positive curvilinéaire entre la consommation d'alcool et la mortalité prématurée. Le plus faible risque de mortalité prématurée est observé chez les sujets consommant 10 verres standards par semaine ou moins. Au-dessus de ce seuil, une augmentation du risque de mortalité d'accident vasculaire cérébral, de maladie coronarienne (infarctus du myocarde exclu), d'insuffisance cardiaque, de maladie hypertensive mortelle et d'anévrisme aortique mortel est observée. L'élévation de la pression artérielle avec l'augmentation de la consommation d'alcool expliquerait, au moins en partie, l'augmentation des risques cardiovasculaires et notamment celui d'AVC. Cette étude montre un risque diminué d'infarctus du myocarde comme cela a été suggéré par d'autres auteurs (Leong et coll., 2014). Les auteurs associent cet effet sur l'infarctus du myocarde à l'augmentation du taux du HDL-cholestérol (lipoprotéine haute densité), cependant un lien de causalité n'est pas démontré par d'autres auteurs (Kaur et coll., 2014). Des analyses secondaires montrent que les anciens buveurs (n=29 726) et dans une moindre mesure les abstinents vie-entière (n=53 851) présentent un risque accru de maladie cardiovasculaire et de mortalité toute cause comparativement aux individus avec les niveaux de consommation les plus élevés de la population. Cependant, les groupes comparés ici pourraient présenter des caractéristiques de santé (mesurées ou non mesurées) bien différentes (genre, catégorie ethnique ou raciale, niveau d'éducation, diabète). Les associations entre consommation d'alcool et toute-cause de mortalité étaient plus fortes chez les consommateurs de bière et de spiritueux comparativement aux consommateurs de vin. Le profil de consommation a aussi été étudié et les résultats montrent que les sujets qui rapportent un *binge drinking* ou qui concentrent leur consommation hebdomadaire sur deux occasions ou moins, présentent un niveau plus élevé de mortalité toute-cause comparativement aux buveurs consommant la même quantité d'alcool mais de manière plus régulière. Cependant certains résultats sont à prendre avec précaution car ceux sur le type de boissons et la fréquence de consommation sont aussi liés à un statut tabagique et à un moindre niveau socio-économique, suggérant ainsi de potentiels facteurs confondants qui ne sont pas toujours pris en compte. Les auteurs estiment aussi que la réduction de la consommation d'alcool (en dessous de 10 verres par semaine et sans compensation par la diminution des infarctus du myocarde) pourrait augmenter l'espérance de vie de deux années chez les buveurs de 40 ans. Les résultats de la présente étude sont plus robustes que ceux obtenus dans les pays pauvres ce qui nécessite donc de poursuivre les recherches.

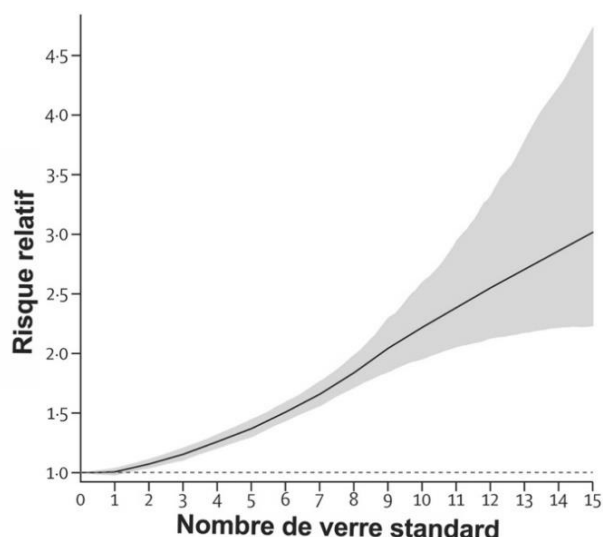
Une autre étude publiée 4 mois plus tard en août 2018 consiste en une analyse systématique de l'étude 2016 du fardeau global des maladies (GBD ou *Global Burden Disease*) (Griswold et coll., 2018). Cette étude a analysé la consommation d'alcool, la mortalité attribuable à l'alcool et les années de vie en bonne santé perdues dans 195 pays et territoires entre 1990 et 2016 en prenant en compte le sexe et les individus âgés de 15 à 95 ans ainsi que les plus âgés. C'est une des études les plus importantes avec 694 bases de données de consommation d'alcool d'individus et de populations, comprenant 592 études prospectives et rétrospectives. La consommation d'alcool a été ajustée sur les ventes d'alcool et une méta-analyse a été

réalisée sur les risques relatifs de 23 conditions de santé associés à la consommation d'alcool. L'étude s'est intéressée à quantifier le niveau de consommation d'alcool pour lequel un risque minimal global est observé pour la santé des individus. La prévalence des buveurs actifs a été considérée comme la consommation d'au moins un verre standard l'année précédente et l'abstinence comme l'absence de toute consommation l'année écoulée. La prévalence des buveurs actifs variait considérablement entre les pays avec une prévalence plus élevée pour les pays avec un haut index sociodémographique (développement, niveau d'éducation, fertilité, revenus) : 72% des femmes et 83% des hommes (*versus* 8.9% des femmes et 20% des hommes dans les pays avec un index sociodémographique faible à modéré). La différence entre hommes et femmes concernant la prévalence des buveurs actifs variait aussi de manière importante (de très faible à très élevée) entre les pays. La consommation quotidienne d'alcool variait de manière importante entre les pays 1.9 [95%IC : 1.3-2.7] et 2.9 [95%IC : 2.0-4.1] verres standards chez les femmes et les hommes, respectivement, dans les pays à haut index sociodémographique.

Les résultats montrent que l'alcool occupe le 7^{ème} rang du classement des facteurs de risque à la fois de mortalité et d'années de vie en bonne santé perdues avec 2.2% [95%IC : 1.5-3.0] de la mortalité ajustée sur l'âge chez les femmes et 6.8% [95%IC : 5.8-8.0] de la mortalité ajustée sur l'âge chez les hommes. Chez les 15-49 ans, l'alcool est le premier facteur de risque en 2016 avec 3.8% [95%IC : 3.2-4.3] de la mortalité attribuable chez les femmes et 12.2% [95%IC : 10.8-13.6] de la mortalité attribuable chez les hommes. Toujours chez les 15-49 ans, les années de vie en bonne santé perdues sont de 2.3% [95%IC : 2.0-2.6] et 8.9% [95%IC : 7.8-9.9], respectivement chez les femmes et les hommes. Chez les plus de 50 ans, les cancers représentent la majeure partie des décès attribuables l'alcool, constituant 27.1% [95%IC : 21.2-33.3] et 18.9% [95%IC : 15.3-22.6] de la mortalité chez les femmes et les hommes, respectivement. Dans les pays à faible index sociodémographique, la première cause du fardeau sanitaire est la tuberculose suivie de la cirrhose et d'autres maladies chroniques du foie. Les relations entre niveau de consommation d'alcool et risque relatif de certaines pathologies montrent une courbe en J pour la maladie cardiaque ischémique mais pas pour les autres pathologies (cancer du sein, diabète, cancer de la bouche et tuberculose) ou le risque relatif augmente de manière continue (fonction monotone croissante). Ainsi le risque relatif minimum est de 0.86 [IC : 0.80-0.96] pour les hommes et de 0.82 [IC : 0.72-0.95] pour les femmes, observé pour une consommation de 0.83 verre standard par jour pour les hommes et 0.92 verre standard par jour pour les femmes. On peut constater que ce risque minimum est observé à des niveaux de consommation bien inférieurs à nos nouveaux repères de consommation (à faible risque). Cette étude arrive à la conclusion que le niveau de consommation d'alcool pour lequel le risque de dommages est minimal est de zéro verre standard par semaine [IC : 0.0-0.08] (Figure 3).

Figure 3 : Risque relatif d'années de vie en bonne santé perdues (ajustement sur l'âge) en fonction de la consommation quotidienne d'alcool en 2016 et pour les deux sexes (Griswold et coll., 2018). La consommation d'alcool est exprimée en nombre de verre standard (10g d'éthanol pur par verre).

Les auteurs concluent aussi que globalement la consommation d'alcool, quel que soit le niveau de consommation, a des effets néfastes sur la santé des différentes populations étudiées. Même si un risque réduit est observé à des faibles niveaux de consommation pour la maladie cardiaque ischémique et le diabète chez les femmes, il est largement compensé lorsque l'on considère le risque



global, particulièrement à cause de la forte association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer, blessures et maladies transmissibles. Ces données vont dans le sens de nos nouveaux repères de consommation qui mettent aussi en lumière que « toute consommation peut comporter un risque pour sa santé ». Cette étude souligne le fait qu'il est important que les pays à faible index sociodémographique maintiennent ou développent des politiques publiques fortes en ce qui concerne l'alcool. Elle souligne aussi l'importance de revisiter les politiques publiques sur l'alcool et les programmes de prévention ainsi que de considérer des recommandations sur l'abstinence. Il faut aussi considérer les différentes limites de cette étude avec notamment l'estimation de la consommation (production d'alcool illicite ou non enregistrée), le profil de consommation des individus considéré comme stable, l'estimation de la mortalité routière liée à l'alcool ou celle induite par des violences liées à l'alcool qui n'est pas connue dans tous les pays, la consommation des moins de 15 ans qui n'a pas été estimée et enfin des maladies non prises en compte comme les démences et le psoriasis. Ces limites ont pour effet de sous-estimer les risques sanitaires et le fardeau global attribuable à l'alcool. La comparaison d'un grand nombre de pays peut aussi conduire à des résultats largement influencés par des facteurs sociaux et culturels. La mortalité toutes-causes (ou totale) n'ayant pas été mesurée ne permettrait pas de conclure « qu'il n'y a pas de niveau de consommation d'alcool qui améliore la santé » (Di Castelnuovo et coll., 2019). Ce dernier point est important car il soulève la problématique du meilleur critère de jugement à utiliser dans ce type d'analyse qui vise à déterminer les effets de la consommation d'alcool sur la santé. Le lien entre consommation d'alcool et santé pourrait dépendre du critère utilisé entre mortalité ou morbidité (maladies spécifiques) et il semble que davantage d'études utilisant la morbidité soient nécessaires afin d'avoir une estimation plus pertinente du fardeau total des dommages sanitaires liés à l'alcool (Shield et Rehm, 2019). Certains auteurs défendent l'idée que la mortalité toute-cause est le meilleur critère à utiliser même s'il s'agit souvent de la combinaison de nombreuses études épidémiologiques dont on ne peut jamais totalement exclure la présence de facteurs de confusion et de biais (Di Castelnuovo et coll., 2006; Costanzo et coll., 2019). Il faut aussi considérer le fait que la relation entre niveau de consommation d'alcool et la mortalité toutes-causes est difficilement démontrable dans des méta-analyses d'études de cohortes (Rehm, 2019). En effet cette relation dépend de la distribution des causes de décès dans une société et les cohortes ne sont pas sélectionnées pour être, et ne sont jamais, représentatives de la population générale (absence des sans-abris, des personnes incarcérées ou encore des personnes placées en institution par exemple), car elles sont sélectionnées principalement pour minimiser le taux d'abandon (les perdus de vue) (Rehm, 2019). C'est un point important car cela implique que les méta-analyses d'études sur l'usage d'alcool et la mortalité toute cause donneront des courbes non-représentatives de la population générale et ceci pour n'importe quel pays. Il faudrait combiner toutes les courbes de risque spécifique pour chaque cause sous forme de moyenne pondérée et se faisant les courbes de risque s'aplatissent ou les courbes en J disparaissent complètement notamment en ce qui concerne les causes cardiovasculaires de décès (Rehm, 2019). Cela s'observe dans la dernière publication GBD 2016 où leur combinaison des fonctions de risque, incluant le potentiel effet «protecteur» de la maladie cardiaque ischémique est contrebalancé par les effets délétères de l'alcool, donnant ainsi une courbe «plate» pour les niveaux de consommation d'alcool moyens les plus faibles (Griswold et coll., 2018).

4. AVANCEES DES CONNAISSANCES GRACE A DES NOUVELLES METHODOLOGIES

De très nombreuses recherches ont concerné l'analyse du risque de mortalité toutes-causes dû à la consommation d'alcool en étudiant des cohortes particulières, des enquêtes ou des méta-analyses de ces études (Holman et coll., 1996; Gmel et coll., 2002). Certaines études et notamment celles sur la mortalité « toute-cause » qui ont conclu à un risque minimum avec de faibles niveaux de consommation d'alcool étaient limitées par la faible taille des populations étudiées, le faible niveau de contrôle des facteurs de confusion et le mauvais choix du groupe de référence pour calculer les risques relatifs. Des études très récentes qui ont utilisé des méthodologies comme la randomisation mendélienne, les études de combinaison de cohortes (*pooling cohort studies*) et les méta-analyses « multivariées-ajustées », ne

démontrent pas de risque minimum sur la mortalité toute-cause ou celle liée aux pathologies cardiovasculaires (Holmes et coll., 2014; Knott et coll., 2015; Stockwell et coll., 2016).

5. RANDOMISATION MENDELIENNE

Des études récentes ont utilisé la randomisation mendélienne (RM) comme nouvelle approche pour rechercher le lien entre consommation d'alcool et santé et plus particulièrement avec les maladies cardiovasculaires (Holmes et coll., 2014; Millwood et coll., 2019).

La science de l'épidémiologie observationnelle utilisée pour détecter des associations entre la consommation d'alcool et la maladie souffre de l'existence de facteurs de confusion qui peuvent contribuer à la génération de données erronées et difficilement reproductibles qui viennent parasiter l'état des connaissances. Ces deux dernières décennies la littérature sur le sujet montre que de nombreux essais contrôlés randomisés n'ont pas retrouvé les données des études épidémiologiques observationnelles alors qu'ils testaient la même hypothèse. Les facteurs de confusion les plus fréquents sont la causalité inverse (où la maladie influence l'apparente exposition et non l'inverse) et les biais de sélection (par exemple un recrutement de sujets hospitalisés qui ne serait pas représentatif de la population générale). Par exemple concernant l'alcool, les individus avec des symptômes à un stade précoce d'une maladie cardiovasculaire pourraient réduire leur consommation et dans cette situation la consommation d'alcool pourrait apparaître comme un facteur protecteur contre cette maladie cardiovasculaire. Cette causalité inverse peut aussi être observée dans le cas de biais de déclaration lorsque l'individu a connaissance de sa pathologie. Un patient atteint d'une maladie cardiovasculaire pourrait minimiser sa consommation d'alcool puisqu'il lui aurait déjà été conseillé de diminuer sa consommation d'alcool.

Une limite importante des études épidémiologiques sur l'alcool consiste en l'incertitude de la consommation (c'est-à-dire l'exposition). Les profils de consommation sont variables et la consommation d'alcool peut être largement sous-déclarée voire sous-estimée.

Une approche alternative réside dans les expériences de randomisation mendélienne (RM) qui sont basées sur la loi de Mendel d'arrangement indépendant c'est-à-dire que chaque trait est hérité de manière indépendante des autres traits à la génération suivante. Les individus héritent donc des allèles et des polymorphismes (variants) génétiques de chaque parent de manière aléatoire. Si des polymorphismes spécifiques présentent une association forte avec une exposition particulière, les individus peuvent donc être considérés comme ayant été « randomisés » à la naissance vis-à-vis de cette exposition d'intérêt. Dans la RM, la ségrégation aléatoire des allèles (gènes) permet de les diviser en groupes indépendants témoin et exposé, les facteurs de confusion se distribuant de manière égale entre les deux groupes. Cette expérience naturelle de RM est similaire à celle des essais contrôlés randomisés qui nécessitent une randomisation des individus dans des groupes témoin et exposé et en faisant cela, les facteurs de confusion sont considérés comme étant distribués de manière identique entre les groupes (Gupta et coll., 2017). L'utilisation de la RM permet d'éviter le problème des facteurs confondants non-mesurés et des erreurs de mesure de la recherche épidémiologique où les expériences contrôlées comme les essais contrôlés randomisés ne sont pas réalisables. En effet, les données de la RM ne sont pas affectées par les facteurs de confusion ou des biais tels que le statut socio-économique ou la causalité inverse car les variables mesurées au niveau par exemple biologiques ou cliniques ne peuvent pas modifier la génétique des individus. Dans la RM, les gènes servent de variables instrumentales pour des facteurs environnementaux modifiables (par exemple la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle, la consommation de tabac) et permettent de détecter le lien de causalité avec la maladie étudiée (Figure 4). Même si en général c'est un trait (ou endophénotype) de la maladie qui est pris en compte dans la RM, il faut noter la limite potentiellement due au fait que

l'usage d'alcool et la consommation à risque d'alcool sont liés à l'intervention de nombreux gènes et présentent donc une origine polygénique.

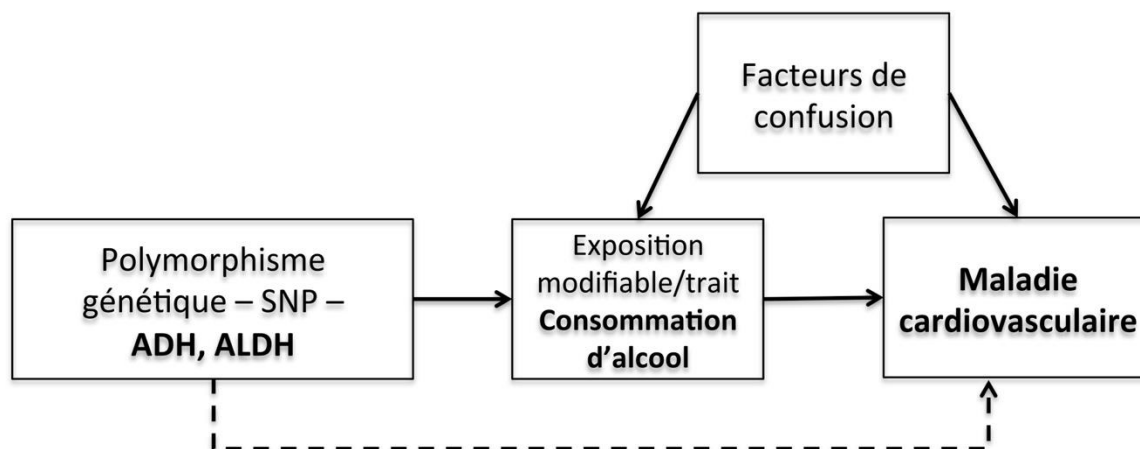


Figure 4 : Schéma de la randomisation mendélienne montrant la relation causale (indiquée par une flèche) entre un variant génétique (variable instrumentale), l'exposition modifiable/trait, la maladie étudiée et les potentiels facteurs de confusion. L'absence de flèche entre le variant génétique et les facteurs de confusion indique l'absence d'effet causal direct. L'association directe entre le variant génétique et l'exposition modifiable et la maladie d'intérêt est recherchée dans une expérience de randomisation mendélienne. L'exemple du comportement de consommation d'alcool (exposition modifiable) et de la maladie cardiovasculaire est illustré où les variants des gènes codant l'ADH et l'ALDH influençant le métabolisme de l'alcool et de l'acétaldéhyde, agissent sur le comportement de consommation d'alcool.

La variable instrumentale génétique sert d'indicateur d'exposition modifiable ou de trait d'intérêt dans la RM et joue donc un rôle particulièrement crucial. Elle doit donc être associée de manière certaine et robuste à l'exposition modifiable ou le trait et être indépendante des facteurs de confusion non-observés qui influencent l'exposition ou la maladie. Elle doit être associée avec la maladie seulement via l'exposition étudiée, et chaque variable génétique a un effet causal unique (monotonie). Cette monotonie peut ne pas être respectée en cas d'interaction gène-environnement qui entraînerait une différence d'expression génétique en fonction d'une différence environnementale. D'autres facteurs comme la stratification de population (ancêtres génétiques différents entre les différents sous-groupes d'une population), le déséquilibre de liaison (corrélations entre allèles) et la pléiotropie (un gène et plusieurs phénotypes) peuvent aussi produire des estimations biaisées. Les gènes ne sont pas associés à une large étendue de facteurs comportementaux et socio-culturels, ils peuvent donc servir d'indicateurs d'exposition modifiable environnementale car moins sujets aux facteurs de confusion en comparaison avec la mesure directe des expositions. De plus la détermination du génotype est aléatoire (randomisée) et prend place à la conception ce qui permet d'éviter le biais de causalité inverse, c'est à dire que l'état de santé (maladie) influence l'exposition plutôt que l'inverse. La direction de la causalité entre deux facteurs est difficilement identifiable dans les études d'association et sa détermination est plus facile dans les expériences de RM qui aident à détecter de manière non biaisée des effets de causalité. Au total, les variants génétiques offrent des instruments non-biaisés qui peuvent être utilisés comme indicateurs d'exposition environnementale pour étudier leur relation de causalité avec la maladie d'intérêt. Le terme d'épidémiologie causale a donc été proposé et la MR s'étoffe maintenant d'une approche à deux étapes avec la prise en compte de facteurs épigénétiques. Dans la hiérarchie des niveaux de preuve, la RM se situe entre les études observationnelles

et les essais contrôlés randomisés. Il faut aussi considérer les limites de ces nouvelles approches (Gupta et coll., 2017).

L'alcool est oxydé en acétaldéhyde par l'alcool déshydrogénase (ADH) et l'acétaldéhyde est lui-même oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). La moitié des japonais est hétérozygote ou homozygote pour un variant nul de l'ALDH2 et le pic de concentration sanguine de l'acétaldéhyde après avoir consommé de l'alcool est respectivement 18 fois et 5 fois plus élevé chez les homozygotes du variant nul et chez les hétérozygotes comparativement aux individus homozygotes ne portant pas la mutation (Enomoto et coll., 1991). Cette mutation rend la consommation d'alcool déplaisante par l'induction entre autres d'un flush facial (bouffée vasomotrice), des palpitations et une somnolence. Le génotype est responsable d'une très grande différence de la consommation d'alcool (TAKAGI et coll., 2002). Cependant, deux facteurs, l'âge et l'usage de la cigarette, dont on pourrait attendre qu'ils constituent des facteurs de confusion dans des études d'associations observationnelles classiques entre alcool et maladie, ne sont pas liés au génotype en dépit d'une forte association du génotype avec la consommation d'alcool. En conséquence, on s'attendrait à ce que le génotype ALDH2 influence les maladies connues pour être liées à la consommation d'alcool. Comme preuve de concept, une étude a montré que l'homozygotie du variant nul ALDH2, associée à une faible consommation d'alcool, est en effet liée à un risque réduit de cirrhose hépatique (Chao et coll., 1994).

Une étude a suggéré que la consommation d'alcool augmente le risque de cancer de l'œsophage et l'importance de son rôle a été remis en question (Memik, 2003). Une méta-analyse a démontré que les sujets homozygotes pour le variant nul ALDH2, qui consomment beaucoup moins d'alcool, ont un risque beaucoup plus réduit de présenter un cancer de l'œsophage (Lewis, 2005). En effet cette réduction du risque est proche de celle prédite par l'effet du génotype sur la consommation d'alcool sur le risque de cancer de l'œsophage dans une méta-analyse d'études observationnelles (Gutjahr et coll., 2001). De manière très intéressante, il est frappant de constater que le risque de cancer de l'œsophage est plus élevé chez les hétérozygotes qui boivent plutôt moins d'alcool que les homozygotes du variant fonctionnel. Ces données suggèrent que la consommation d'alcool influence le risque de cancer de l'œsophage par l'augmentation du taux d'acétaldéhyde. L'augmentation du risque parmi les hétérozygotes est seulement visible chez ceux qui boivent de l'alcool mais qui le métabolisent inefficacement, et présentent donc des taux élevés d'acétaldéhyde circulant. Cet exemple met en lumière que l'alcool est un facteur de risque modifiable de l'environnement dans le cancer de l'œsophage et que l'effet de l'alcool est relayé par la production d'acétaldéhyde.

En 2014, Holmes et ses collaborateurs (Holmes et coll., 2014) ont utilisé le variant rs1229984 du gène codant l'ADH1B, enzyme principale dans le métabolisme de l'alcool (Edenberg, 2007), comme outil pour rechercher un lien de causalité entre la consommation d'alcool et les maladies cardiovasculaires. Les porteurs de la mutation (allèle A) présentent un flush facial suite à la consommation d'alcool, des plus faibles niveaux de consommation d'alcool et d'alcoolémie (Yokoyama et coll., 2014), ainsi qu'un risque réduit d'alcoolodépendance chez les adolescents (Bierut et coll., 2012) et les adultes (MacGregor et coll., 2009; Bierut et coll., 2012). Cet instrument génétique a déjà été choisi dans des études sur le rôle de la consommation d'alcool dans l'hypertension et différents cancers (Kato et coll., 2011; Drogan et coll., 2012; Lawlor et coll., 2013). Cette étude de RM est une méta-analyse de 56 études épidémiologiques comprenant 261 991 sujets d'origine européenne dont 202 559 cas de maladie coronarienne et 10 164 cas d'accident vasculaire cérébral. Dans cette étude, les sujets porteurs de l'allèle A consomment moins d'alcool par semaine (-17.2%) [95%IC : 15.6-18.9], ont moins d'épisodes de *binge drinking* OR¹ 0.78 [95%IC : 0.73-0.84] et plus de jours d'abstinence OR 1.27 [95%IC : 1.21-1.34] que les sujets ne portant pas l'allèle A. Les porteurs

¹ OR pour Odds Ratio



de l'allèle A ont aussi une pression artérielle systolique inférieure, des taux d'interleukine-6, un tour de taille et un indice de masse corporelle réduits. Les résultats montrent que les porteurs de l'allèle A présentent moins de maladies coronariennes OR 0.90 [95%IC : 0.84-0.96]. L'effet protecteur de la mutation est retrouvé dans les différentes catégories de niveau de consommation d'alcool (0, >0-<5.5, ≥5.5-≤16, ≥16 unités par semaine). Les porteurs de l'allèle A présentent aussi moins d'AVC ischémiques OR 0.83 [95%IC : 0.72-0.95], mais pas de différence concernant l'ensemble des différents types d'AVC. Les auteurs concluent que chez les porteurs de la mutation du gène codant ADH1, les non-buveurs et la réduction de la consommation chez les buveurs (même chez ceux qui boivent le moins) le risque de maladie coronarienne et d'AVC ischémique est réduit. Les auteurs suggèrent que la réduction de la consommation d'alcool est bénéfique du point de vue cardiovasculaire même chez ceux qui boivent le moins. Ces résultats ne vont donc pas dans le sens d'un effet protecteur de faibles niveaux de consommation d'alcool.

Ce variant génétique a aussi été utilisé dans des études explorant le lien de causalité entre la consommation d'alcool et la mortalité ou la démence. Une étude australienne sur la mortalité a ainsi utilisé une cohorte de 3 496 hommes âgés de 70 à 89 ans dont 225 étaient porteurs de la mutation ADH1B rs1229984 ayant consommé ou non de l'alcool (jamais, précédemment, ≤ 2 verres (soit 20g d'éthanol pur) par jour, 2 à 4 verres par jour, 4 à 6 verres par jour, > 6 verres par jour) (Almeida et coll., 2017). Les porteurs de la mutation consommaient moins d'alcool que les non-porteurs. Les résultats de l'étude montrent une augmentation du risque de mortalité avec les niveaux croissants de consommation d'alcool suggérant ainsi un lien de causalité. Cette étude n'a pas démontré de diminution de la mortalité avec une consommation d'alcool faible à modérée. Concernant les démences, plusieurs études n'ont pas démontré de lien de causalité entre la consommation d'alcool prédite génétiquement et le risque d'atteintes cognitives (Almeida et coll., 2014; Kumari et coll., 2014; Larsson et coll., 2017).

Plus récemment, une étude (Millwood et coll., 2019) de RM sur 161 498 participants recrutés dans 10 territoires de Chine a génotypé deux variants communs dans les populations asiatiques de l'est avec le rs122994-ADH1B et le rs671-ALDH2. Les sujets ont été suivis pendant 10 ans notamment pour les maladies cardiovasculaires (AVC ischémique, hémorragie intra-cérébrale et infarctus du myocarde). Les risques relatifs associant incidence des pathologies et la consommation d'alcool rapportée (épidémiologie classique) ou celle prédite d'après le génotype (épidémiologie génétique ou RM) ont été calculés en effectuant une stratification selon la région afin de contrôler les variations de prévalence des maladies et des consommations d'alcool prédites par le génotype. Les différents génotypes (en combinant les 2 variants soit 9 génotypes différents) et les 10 régions de Chine permettent de définir 6 catégories de consommation d'alcool : 4, 18, 34, 78, 130 et 256g par semaine. La classification des individus dépend donc ici de leur génotype et de leur région et non de leur consommation d'alcool. Différents profils de consommateurs ont été considérés l'année précédant le recrutement : les ex-buveurs (aucune consommation ou consommation occasionnelle mais avec une consommation d'alcool la plupart des semaines avant le recrutement), non-buveurs (pas d'alcool consommé et jamais de consommation la plupart des semaines), buveurs occasionnels (usage occasionnel et jamais de consommation la plupart des semaines) et les buveurs actifs (usage d'alcool la plupart des semaines).

Dans cette étude 33% des hommes (69 897 /21 0205) ont rapporté une consommation d'alcool la plupart des semaines, principalement de spiritueux comparativement à seulement 2% des femmes (6 245/302 510). Les données ont été ajustées pour le territoire, l'âge, le niveau d'éducation, les revenus et la consommation de tabac. Parmi les hommes, l'épidémiologie conventionnelle montre des associations de type courbe en U entre la consommation d'alcool rapportée et l'incidence de l'AVC ischémique, l'hémorragie cérébrale et l'infarctus du myocarde. Les hommes déclarant consommer environ 10 verres standards par semaine (1 à 2

verres par jour) présentent un risque réduit comparativement aux non-buveurs ou à ceux consommant plus d'alcool. De manière très frappante, l'analyse basée sur les consommations d'alcool prédites par le génotype ne conduit pas du tout à des relations selon des courbes en U mais plutôt des relations linéaires. Les consommations prédites varient entre 4 et 256g par semaine, soit entre zéro et environ 4 verres standards par jour. L'alcool augmente la pression artérielle (d'environ 5 mmHg) et le taux de cholestérol HDL. L'alcool augmente le risque d'AVC (de 27% pour l'AVC ischémique et 58% pour l'hémorragie intra-cérébrale) et dans la présente étude l'alcool n'influence pas le risque d'infarctus du myocarde. Ainsi, pour l'AVC ischémique et l'hémorragie intra-cérébrale les risques relatifs étaient respectivement de 1.27 [95%IC : 1.13-1.43] et de 1.58 [95%IC : 1.36-1.84] pour la consommation de 28 verres standards par semaine (40g par jour) alors qu'aucune association n'a été trouvée pour le risque d'infarctus du myocarde 0.96 [95%IC : 0.78-1.18]. Les données génétiques révèlent que l'alcool est responsable d'environ 8% des AVC ischémiques et 16 % des hémorragies intra-cérébrales. Les deux types d'analyse (épidémiologique classique et génétique) montrent une association positive robuste avec la pression artérielle systolique. Aucun résultat significatif n'a été obtenu chez les femmes pour lesquelles la taille de l'échantillon était faible. Les auteurs concluent que la RM permet de démontrer qu'il n'y a pas de rôle protecteur d'un faible niveau de consommation d'alcool vis-à-vis du risque d'AVC. Sur la figure suivante (Figure 5) est montré à titre d'exemple le résultat concernant le risque d'AVC (tous types) en fonction des deux types d'analyse.

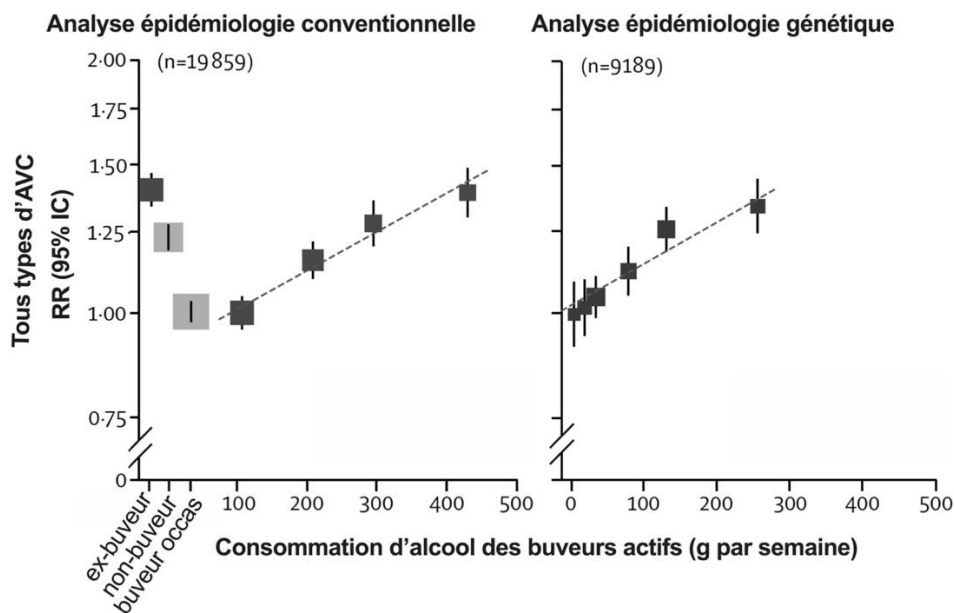


Figure 5 : Association de l'incidence des AVC (tous types) avec la consommation d'alcool selon le type d'analyse épidémiologique classique ou génétique (randomisation Mendélienne) (Millwood et coll., 2019). RR risque relatif. La catégorie avec la plus faible moyenne de consommation d'alcool constitue le groupe de référence (RR=1).

Les résultats obtenus dans cette étude sur l'augmentation du risque d'AVC avec l'augmentation de la consommation d'alcool ainsi que les résultats sur l'infarctus du myocarde sont en accord avec ceux d'une méta-analyse récente (Wood et coll., 2018).

Certaines limites dans cette étude sont à prendre en considération comme le fait que la population étudiée ici consomme majoritairement des spiritueux et avec un profil de consommation non précisé mais qui s'apparenterait plus au *binge drinking*. Les niveaux de consommation très différents entre les régions peuvent suggérer des différences également en termes de conditions sociales, environnementales et de style de vie. Il faut aussi garder à l'esprit que des individus porteurs de mutations qui limiteraient leur consommation d'alcool peuvent consommer en dépit des effets négatifs induits par l'ingestion d'alcool, en d'autres termes les mutations génétiques expliquent seulement une certaine part du niveau et du profil de consommation (Gmel, 2017), et toute variable instrumentale est limitée par sa puissance explicative.

Même si certaines limites sont à considérer, il est remarquable de constater que l'analyse basée sur des facteurs génétiques qui prédisposent à la consommation d'alcool, fait disparaître un potentiel effet protecteur de l'alcool, même si la consommation d'alcool est largement influencée par des facteurs culturels et environnementaux. Au total, le plus faible risque d'AVC observé chez les buveurs occasionnels comparativement aux non buveurs ou aux ex-buveurs qui est suggéré par les analyses épidémiologiques conventionnelles reflète le biais de causalité inverse ou l'existence de facteurs de confusion et cette diminution du risque « s'évapore » avec une analyse d'épidémiologie génétique.

6. NOUVEAUX REPERES DE CONSOMMATION D'ALCOOL EN FRANCE

Le risque de mortalité lié à des faibles niveaux de consommation d'alcool est toujours un sujet de recherche d'actualité qui suscite de nombreuses controverses. Plusieurs études récentes se sont intéressées à la détermination de l'impact des faibles niveaux de consommation sur la mortalité globale ou celle liée à une pathologie particulière. De nombreux travaux, eux aussi récents, ont concerné les problèmes méthodologiques des études. De nouvelles méthodologies comme l'épidémiologie génétique ou randomisation mendélienne viennent nous éclairer sur le lien de causalité entre les faibles niveaux de consommation d'alcool et le risque de mortalité.

Cet impact des faibles niveaux de consommation revêt une importance capitale pour estimer le fardeau global des maladies (Gakidou et coll., 2017), le développement des politiques publiques de lutte contre les maladies liées à l'alcool (Babor et coll., 2010) et enfin l'établissement des recommandations nationales sur les repères de consommation (Stockwell et Room, 2012).

En France un avis d'experts a été publié en mai 2017 sur le risque absolu de mortalité liée à la consommation d'alcool calculé en fonction des différents niveaux de consommation. Il s'agit d'une modélisation de la mortalité « vie-entière » (15-74 ans) attribuable à la consommation d'alcool visant à déterminer un risque « faible » ou « acceptable » (proportion de décès faible) en fonction du niveau de consommation (consommation alors considérée comme à faible risque). Cette modélisation se base sur une quantité d'alcool consommée quotidiennement et tous les jours tout au long de la vie (consommation d'alcool stable tout au long de la vie) et sur des risques eux aussi vie entière. La distribution de la consommation n'a pas été prise en compte et les non-buveurs ont été pris comme groupe de référence (chiffres du Baromètre santé). Une subtilité a été introduite dans cet avis où il est question non pas de seuil mais plutôt de repère évitant ainsi l'écueil de seuil au-dessous duquel il n'existerait aucun risque. Les résultats de cette modélisation ont conduit à choisir un risque « faible » ou « acceptable » compris entre 1% et 1‰. Le risque de 1% est atteint dès la consommation de 15g/j (1.5 verre standard) chez les femmes et 25g/j (2.5 verres standards) chez les hommes. Cet avis d'experts recommande au final de ne pas dépasser 10 verres standards par semaine et 2 verres standards par jour, soit au moins 2 jours sans consommation dans la semaine. Cette nouvelle recommandation ne fait plus de distinction en fonction du sexe afin de simplifier la communication. Ces nouveaux repères mettent en lumière la nécessité d'évoquer maintenant l'idée d'une consommation à faible risque et non plus l'idée de consommation « avec modération » qui n'est

pas assez précise relativement au fait que toute consommation pourrait comporter un risque pour la santé. Les anglais ont fait évoluer leurs recommandations sur l'alcool en 2016 en choisissant un risque absolu de mortalité de 1% et en arrivant au repère de 11 verres par semaine (Burton et Sheron, 2018).

7. CONCLUSION

Au total, des nouvelles données et des nouvelles méthodologies appliquées à l'étude de l'association entre consommation d'alcool et risques pour la santé ont fait avancer l'état des connaissances notamment sur les faibles niveaux de consommation d'alcool. Il ne semble plus tenable en 2020 de mettre en avant de potentiels effets « protecteurs » de l'alcool car lorsque les risques sur la santé sont appréciés de manière globale, ces effets sont très largement dépassés par les effets délétères de l'alcool. La consommation d'alcool est associée avec l'augmentation du risque de plusieurs cancers dont le cancer du sein et le risque existe à des doses aussi faibles que 10g d'éthanol pur, soit un verre, par jour. Les nouvelles données sur les risques encourus dès les faibles niveaux de consommation d'alcool ont poussé plusieurs pays, dont la France, à revoir leurs recommandations et à fixer des « repères » acceptables et crédibles scientifiquement. Il est frappant de constater que les résultats des études scientifiques convergent vers ce repère des dix verres standards par semaine et deux verres standards par jour et que dans le même temps les recommandations de différents pays vont aussi dans le même sens. Même si de potentiels effets « protecteurs » existaient, ils seraient obtenus pour des consommations ne dépassant pas les nouveaux repères de consommation. Enfin, de nombreux experts s'accordent et recommandent de ne pas conseiller d'initier une consommation d'alcool même faible à des fins d'amélioration de la santé chez des non-buveurs. Les nouvelles données sur les effets des faibles niveaux de consommation doivent nous interpeller sur la nécessité de renforcer les messages d'information, de sensibilisation et de prévention. La réduction de la consommation d'alcool même lorsque les niveaux sont déjà faibles à modérés permettrait d'éviter un nombre non négligeable de décès et l'incidence de certaines pathologies. Des campagnes du type « *dry january* » en Angleterre, « tournée minérale » en Belgique et Le Défi De Janvier en France rencontrent un grand succès et sont l'occasion non seulement de réduire les effets de l'alcool sur la santé des populations mais aussi d'interpeller les individus sur leur propre consommation. La France s'est engagée à réduire de 10% la consommation d'alcool et les études montrent que cet objectif permettrait une fois atteint de réduire significativement la morbidité et la mortalité liées à l'alcool. Malheureusement il sera impossible d'atteindre ces objectifs qui ont été fixés pour 2025 et il est plus que jamais nécessaire de lutter plus efficacement contre les risques et les dommages liés la consommation d'alcool, même faible.

Liens d'intérêt : L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec le sujet du présent article. L'article se base en partie sur l'expertise collective INSERM alcool publiée en 2021 et à laquelle l'auteur a participé.

Citation de l'article : Où en est-on du french paradox en 2020 ? Naassila M, Alcoologie et Addictologie, 2020, 42(2) : 11-32.

8. REFERENCES

1. Åberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, et al. Binge drinking and the risk of liver events: A population-based cohort study. *Liver International* 2017.
2. Allen NE, Beral V, Casabonne D, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *Journal of the National Cancer Institute* 2009.
3. Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, et al. Excessive alcohol consumption increases mortality in later life: a genetic analysis of the health in men cohort study. *Addiction Biology* 2017 ; 22 : 570-8.
4. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, et al. Alcohol consumption and cognitive impairment in older men: A mendelian randomization study. *Neurology* 2014.
5. Askgard G, Grønbaek M, Kjær MS, et al. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Journal of Hepatology* 2015.

6. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *The Lancet Oncology* 2007.
7. Babor TF, Caetano R, Casswell S, et al. Alcohol: No Ordinary Commodity. *Alcohol: No Ordinary Commodity: Research and Public Policy*, 2010.
8. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2015.
9. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Annals of Oncology* 2013 ; 24 : 301-8.
10. Barrett-Connor E, Gaetano G de, Djoussé L, et al. Comments on Moderate Alcohol Consumption and Mortality. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 2016.
11. Becker U. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: A prospective population study. *Hepatology* 1996 ; 23 : 1025-9.
12. Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: Lesson from the dionysos study. *Journal of Hepatology* 2001.
13. Bergmann MM, Rehm J, Klipstein-Grobusch K, et al. The association of pattern of lifetime alcohol use and cause of death in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *International Journal of Epidemiology* 2013 ; 42 : 1772-90.
14. Bierut LJ, Goate AM, Breslau N, et al. ADH1B is associated with alcohol dependence and alcohol consumption in populations of European and African ancestry. *Molecular Psychiatry* 2012.
15. Bonaldi C, Hill C. La mortalité attribuable à l'alcool en France en 2015. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2019 ; 5-6 : 98-107.
16. Britton A, Ben-Shlomo Y, Benzeval M, et al. Life course trajectories of alcohol consumption in the United Kingdom using longitudinal data from nine cohort studies. *BMC Medicine* 2015.
17. Burton R, Sheron N. No level of alcohol consumption improves health. *The Lancet* 2018 ; 392 : 987-8.
18. Butt P, Beirness D, Gliksman L, et al. Alcohol and health in Canada: A summary of evidence and guidelines for low-risk drinking. *Canadian Centre on Substance Abuse* 2011.
19. Buykx P, Li J, Gavens L, et al. Public awareness of the link between alcohol and cancer in England in 2015: a population-based survey. *BMC Public Health* 2016 ; 16 : 1194.
20. Cancer Research UK. Breast cancer statistics for the UK.
21. Cao Y, Willett WC, Rimm EB, et al. Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies. *BMJ* 2015 ; 351 : h4238.
22. Chao Y-C, Liou S-R, Chung Y-Y, et al. Polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase genes and alcoholic cirrhosis in chinese patients. *Hepatology* 1994 ; 19 : 360-6.
23. Chikritzhs T, Stockwell T, Naimi T, et al. Has the leaning tower of presumed health benefits from 'moderate' alcohol use finally collapsed? *Addiction* 2015 ; 110 : 726-7.
24. Choi YJ, Myung SK, Lee JH. Light alcohol drinking and risk of cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Cancer Research and Treatment* 2018.
25. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Preventive Medicine* 2004.
26. Costanzo S, Gaetano G de, Di Castelnuovo A, et al. Moderate alcohol consumption and lower total mortality risk: justified doubts or established facts? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2019.
27. Daube M. Alcohol's evaporating health benefits. *BMJ (Online)* 2015.
28. Department of Health. How to keep health risks from drinking alcohol to a low level: public consultation on proposed new guidelines. *Institute of Public Health* 2016.
29. Dervaux A, Laqueille X. Le traitement par thiamine (vitamine B1) dans l'alcoolodépendance. *La Presse Médicale* 2017 ; 46 : 165-71.
30. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: An updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Archives of Internal Medicine* 2006.
31. Di Castelnuovo AF, Costanzo S, Gaetano G de. Alcohol and the global burden of disease. *Lancet (London, England)* 2019 ; 393 : 2389.
32. Ding EL, Mukamal KJ. Robustness of the J-Shaped Association of Alcohol With Coronary Heart Disease Risk. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 2017.
33. Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, et al. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: cohort of Swedish men. *Circ. Heart Fail.* 2015 ; 8 : 422-7.
34. Drogan D, Sheldrick AJ, Schütze M, et al. Alcohol consumption, genetic variants in alcohol dehydrogenases, and risk of cardiovascular diseases: A prospective study and meta-analysis. *PLoS ONE* 2012.
35. Ducimetiere P. Avis d'experts relatif à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool en France, 2017.

36. Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 2007 ; 30 : 5-13.
37. Enomoto N, Takase S, Yasuhara M, et al. Acetaldehyde Metabolism in Different Aldehyde Dehydrogenase-2 Genotypes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1991 ; 15 : 141-4.
38. Ettinger PO, Wu CF, La Cruz C de, et al. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *American heart journal* 1978 ; 95 : 555-62.
39. Ezzati M, Hoorn VS, Lopez AD, et al. Comparative Quantification of Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Risk Factors. *Global Burden of Disease and Risk Factors*, 2006.
40. Ferrieres J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart* 2004.
41. Feunekes GJJ, van 't Veer P, van Staveren WA, et al. Alcohol intake assessment: The sober facts. *American Journal of Epidemiology* 1999.
42. Fillmore KM, Roizen R, Farrell M, et al. Wartime Paris, cirrhosis mortality, and the ceteris paribus assumption. *Journal of Studies on Alcohol* 2015.
43. Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, et al. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addiction Research and Theory* 2006.
44. Gakidou E, Afshin A, Abajobir AA, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017 ; 390 : 1345-422.
45. Gémes K, Janszky I, Laugsand LE, et al. Alcohol consumption is associated with a lower incidence of acute myocardial infarction: Results from a large prospective population-based study in Norway. *Journal of Internal Medicine* 2016.
46. Gmel G. Beneficial effects of moderate alcohol use-a case for Occam's razor? *Addiction* 2017 ; 112 : 215-7.
47. Gmel G, Gutjahr E, Rehm J. How stable is the risk curve between alcohol and all-cause mortality and what factors influence the shape? A precision-weighted hierarchical meta-analysis. *European Journal of Epidemiology* 2002 ; 18 : 631-42.
48. Goulden R. Moderate Alcohol Consumption Is Not Associated with Reduced All-cause Mortality. *American Journal of Medicine* 2016.
49. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 2018 ; 392 : 1015-35.
50. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, et al. Alcohol-attributable mortality in France. *European Journal of Public Health* 2013 ; 23 : 588-93.
51. Gupta V, Walia GK, Sachdeva MP. 'Mendelian randomization': an approach for exploring causal relations in epidemiology. *Public Health* 2017.
52. Gutjahr E, Gmel G, Rehm J. Relation between average alcohol consumption and disease: An overview. *European Addiction Research* 2001.
53. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *British Journal of Cancer* 2002 ; 87 : 1234-45.
54. Hange D, Sigurdsson JA, Björkelund C, et al. A 32-year longitudinal study of alcohol consumption in Swedish women: Reduced risk of myocardial infarction but increased risk of cancer. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2015 ; 33 : 153-62.
55. Hill C. Alcool et risque de cancer. *Gérontologie et société* 2003 ; 26 / n° 10 : 59.
56. Holman CDAJ, English DR, Milne E, et al. Meta-analysis of alcohol and all-cause mortality: A validation of NHMRC recommendations. *Medical Journal of Australia* 1996.
57. Holmes VM, Dale CE, Zuccolo L, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014 ; 349 : g4164-g4164.
58. Hydes TJ, Burton R, Inskip H, et al. A comparison of gender-linked population cancer risks between alcohol and tobacco: How many cigarettes are there in a bottle of wine? *BMC Public Health* 2019.
59. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer* 2010.
60. Ilomaki J, Jokanovic N, Tan ECK, et al. Alcohol Consumption, Dementia and Cognitive Decline: An Overview of Systematic Reviews. *Current clinical pharmacology* 2015 ; 10 : 204-12.
61. Jones L, Bellis MA, Dan D, et al. Alcohol-Attributable Fractions for England: Alcohol-Attributable Mortality and Hospital Admissions, 2008.
62. Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nature Genetics* 2011.
63. Kaur N, Pandey A, Negi H, et al. Effect of HDL-Raising Drugs on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Regression. *PLoS ONE* 2014 ; 9 : e94585.

64. Klatsky A. Alcohol Intake, Beverage Choice, and Cancer: A Cohort Study in a Large Kaiser Permanente Population. *The Permanente Journal* 2015.
65. Klatsky AL, Udaltsova N, Li Y, et al. Moderate alcohol intake and cancer: the role of underreporting. *Cancer Causes & Control* 2014 ; 25 : 693-9.
66. Klatsky AL, Gunderson EP, Kipp H, et al. Higher Prevalence of Systemic Hypertension Among Moderate Alcohol Drinkers: An Exploration of the Role of Underreporting. *Journal of Studies on Alcohol* 2006 ; 67 : 421-8.
67. Knott CS, Coombs N, Stamatakis E, et al. All cause mortality and the case for age specific alcohol consumption guidelines: pooled analyses of up to 10 population based cohorts. *BMJ* 2015 ; 350 : h384-h384.
68. Kumari M, Holmes VM, Dale CE, et al. Alcohol consumption and cognitive performance: a Mendelian randomization study. *Addiction* 2014 ; 109 : 1462-71.
69. Larsson SC, Traylor M, Malik R, et al. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *BMJ* 2017 ; j5375.
70. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail* 2015 ; 17 : 367-73.
71. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: A prospective study and dose-response meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2014.
72. Latino-Martel P, Arwidson P, Ancellin R, et al. Alcohol consumption and cancer risk: Revisiting guidelines for sensible drinking. *CMAJ* 2011.
73. Lawlor DA, Nordestgaard BG, Benn M, et al. Exploring causal associations between alcohol and coronary heart disease risk factors: findings from a Mendelian randomization study in the Copenhagen General Population Study. *European Heart Journal* 2013 ; 34 : 2519-28.
74. Lelbach WK. CIRRHOSIS IN THE ALCOHOLIC AND ITS RELATION TO THE VOLUME OF ALCOHOL ABUSE. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1975 ; 252 : 85-105.
75. Leon DA, Chenet L, Shkolnikov VM, et al. Huge variation in Russian mortality rates 1984-94: artefact, alcohol, or what? *The Lancet* 1997 ; 350 : 383-8.
76. Leong DP, Smyth A, Teo KK, et al. Patterns of Alcohol Consumption and Myocardial Infarction Risk. *Circulation* 2014 ; 130 : 390-8.
77. Lewis SJ. Alcohol, ALDH2, and Esophageal Cancer: A Meta-analysis Which Illustrates the Potentials and Limitations of a Mendelian Randomization Approach. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2005 ; 14 : 1967-71.
78. Liang W, Chikritzhs T, Mendelson JE. The Association between Alcohol Exposure and Self-Reported Health Status: The Effect of Separating Former and Current Drinkers. *PLoS ONE* 2013 ; 8 : e55881.
79. Liu Y, Mitsuhashi T, Yamakawa M, et al. Alcohol consumption and incident dementia in older Japanese adults: The Okayama Study. *Geriatrics & Gerontology International* 2019 ; 19 : 740-6.
80. MacGregor S, Lind PA, Bucholz KK, et al. Associations of ADH and ALDH2 gene variation with self report alcohol reactions, consumption and dependence: An integrated analysis. *Human Molecular Genetics* 2009.
81. Makelä P, Paljärvi T, Poikolainen K. Heavy and nonheavy drinking occasions, all-cause and cardiovascular mortality and hospitalizations: a follow-up study in a population with a low consumption level. *Journal of Studies on Alcohol* 2005 ; 66 : 722-8.
82. Masson S, Emmerson I, Henderson E, et al. Clinical but not histological factors predict long-term prognosis in patients with histologically advanced non-decompensated alcoholic liver disease. *Liver International* 2014 ; 34 : 235-42.
83. Mcmanus DD, Yin X, Gladstone R, et al. Alcohol Consumption, Left Atrial Diameter, and Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association* 2016.
84. Memik F. Alcohol and Esophageal Cancer, Is There an Exaggerated Accusation? *Hepato-Gastroenterology* 2003.
85. Miles L. The new WCRF/AICR report - Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. *Nutrition Bulletin* 2008 ; 33 : 26-32.
86. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *The Lancet* 2019.
87. Mostofsky E, Chahal HS, Mukamal KJ, et al. Alcohol and Immediate Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Circulation* 2016.
88. Myung S-K. Erroneous conclusions about the association between light alcohol drinking and the risk of cancer: comments on Bagnardi et al.'s meta-analysis. *Annals of Oncology* 2016 ; 27 : 2138.1-2138.
89. Naassila M. Alcool : un impact sur la santé, même à faibles doses. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2019 : 176-7.
90. Naimi TS, Stadtmueller LA, Chikritzhs T, et al. Alcohol, Age, and Mortality: Estimating Selection Bias Due to Premature Death. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 2019 ; 80 : 63-8.
91. Naimi TS, Stockwell T, Zhao J, et al. Selection biases in observational studies affect associations between 'moderate' alcohol consumption and mortality. *Addiction* 2017 ; 112 : 207-14.

92. Naimi TS, Xuan Z, Brown DW, et al. Confounding and studies of 'moderate' alcohol consumption: the case of drinking frequency and implications for low-risk drinking guidelines. *Addiction* 2013 ; 108 : 1534-43.
93. Naimi TS, Brown DW, Brewer RD, et al. Cardiovascular risk factors and confounders among nondrinking and moderate-drinking U.S. adults. *American Journal of Preventive Medicine* 2005.
94. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. NIAAA Council Approves Definition of Binge Drinking. *NIAAA Newsletter* 2004 : 3:3.
95. Nemtsov VA. Alcohol-related human losses in Russia in the 1980s and 1990s. *Addiction* 2002.
96. Neufeld M, Rehm J. Alcohol consumption and mortality in Russia since 2000: Are there any changes following the alcohol policy changes starting in 2006? *Alcohol and Alcoholism* 2013.
97. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet* 2016 ; 388 : 761-75.
98. Ortolá R, García-Esquinas E, López-García E, et al. Alcohol consumption and all-cause mortality in older adults in Spain: an analysis accounting for the main methodological issues. *Addiction (Abingdon, England)* 2019.
99. Paille F, Reynaud M. L'alcool, une des toutes premières causes d'hospitalisation en France. *B.E.H.* 2015 : 440-9.
100. Pflaum T, Hausler T, Baumung C, et al. Carcinogenic compounds in alcoholic beverages: an update. *Archives of Toxicology* 2016.
101. Piazza-Gardner AK, Gaffud TJB, Barry AE. The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging & mental health* 2013 ; 17 : 133-46.
102. Pun VC, Lin H, Kim JH, et al. Impacts of alcohol duty reductions on cardiovascular mortality among elderly Chinese: a 10-year time series analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2013 ; 67 : 514-8.
103. Purnell C, Gao S, Callahan CM, et al. Cardiovascular risk factors and incident alzheimer disease: A systematic review of the literature. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2009.
104. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, et al. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimer's Research & Therapy* 2019 ; 11 : 1.
105. Rehm J. Why the relationship between level of alcohol-use and all-cause mortality cannot be addressed with meta-analyses of cohort studies. *Drug and Alcohol Review* 2019.
106. Rehm J, Roerecke M. Cardiovascular effects of alcohol consumption. *Trends in cardiovascular medicine* 2017 ; 27 : 534-8.
107. Rehm J, Kailasapillai S, Larsen E, et al. A systematic review of the epidemiology of unrecorded alcohol consumption and the chemical composition of unrecorded alcohol. *Addiction (Abingdon, England)* 2014.
108. Rehm J, Samokhvalov VA, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2013.
109. Rehm J, Taylor B, MOHAPATRA S, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Review* 2010a ; 29 : 437-45.
110. Rehm J, Baliunas D, Borges GLG, et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction* 2010b ; 105 : 817-43.
111. Rehm J, Irving H, Ye Y, et al. Are Lifetime Abstainers the Best Control Group in Alcohol Epidemiology? On the Stability and Validity of Reported Lifetime Abstinence. *American Journal of Epidemiology* 2008 ; 168 : 866-71.
112. Rehm J, Room R, Monteiro M, et al. Alcohol as a Risk Factor for Global Burden of Disease. *European Addiction Research* 2003a ; 9 : 157-64.
113. Rehm J, Room R, Graham K, et al. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction* 2003b ; 98 : 1209-28.
114. Renaud S, Lorgèril M de. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *The Lancet* 1992.
115. Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: A narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Medicine* 2014.
116. Romieu I, Scoccianti C, Chajès V, et al. Alcohol intake and breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *International Journal of Cancer* 2015.
117. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: 23 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ* 2018 ; 362 : k2927.
118. Schwartz N, Nishri D, Chin Cheong S, et al. Is there an association between trends in alcohol consumption and cancer mortality? Findings from a multicountry analysis. *European Journal of Cancer Prevention* 2019.
119. Schwarzwinger M, Pollock BG, Hasan OSM, et al. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a nationwide retrospective cohort study. *The Lancet Public Health* 2018.
120. Schwarzwinger M, Baillot S, Yazdanpanah Y, et al. Contribution of alcohol use disorders on the burden of chronic hepatitis C in France, 2008-2013: A nationwide retrospective cohort study. *Journal of Hepatology* 2017 ; 67 : 454-61.
121. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *The Lancet Oncology* 2009.

122. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, et al. Alcoholic liver disease. *Nature reviews. Disease primers* 2018 ; 4 : 16.
123. Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. ALCOHOL AND MORTALITY IN BRITISH MEN: EXPLAINING THE U-SHAPED CURVE. *The Lancet* 1988 ; 332 : 1267-73.
124. Shield KD, Rehm J. Commentary on Costanzo et al. (2019): The need for secondary analyses of prospective cohort studies-creating a better understanding of alcohol consumption and hospitalization. *Addiction (Abingdon, England)* 2019 ; 114 : 651-2.
125. Shield KD, Marant Micallef C, Hill C, et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to different levels of alcohol consumption. *Addiction* 2018 ; 113 : 247-56.
126. Shield KD, Parry C, Rehm J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol research : current reviews* 2013 ; 35 : 155-73.
127. Shirpoor A. Ethanol and the Cardiovascular System: Friend or Enemy? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2018.
128. Simpson RF, Hermon C, Liu B, et al. Alcohol drinking patterns and liver cirrhosis risk: analysis of the prospective UK Million Women Study. *The Lancet Public Health* 2019.
129. Sinclair J, McCann M, Sheldon E, et al. The acceptability of addressing alcohol consumption as a modifiable risk factor for breast cancer: a mixed method study within breast screening services and symptomatic breast clinics. *BMJ Open* 2019 ; 9 : e027371.
130. Sipilä P, Rose RJ, Kaprio J. Drinking and mortality: long-term follow-up of drinking-discordant twin pairs. *Addiction* 2016 ; 111 : 245-54.
131. Smyth A, Teo KK, Rangarajan S, et al. Alcohol consumption and cardiovascular disease, cancer, injury, admission to hospital, and mortality: A prospective cohort study. *The Lancet* 2015.
132. Sommers MS, Dyehouse JM, Howe SR, et al. Validity of self-reported alcohol consumption in nondependent drinkers with unintentional injuries. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2000.
133. Stockwell T, Zhao J, Panwar S, et al. Do "Moderate" Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 2016 ; 77 : 185-98.
134. Stockwell T, Zhao J, Macdonald S. Who under-reports their alcohol consumption in telephone surveys and by how much? An application of the 'yesterday method' in a national Canadian substance use survey. *Addiction (Abingdon, England)* 2014.
135. Stockwell T, Chikritzhs T. Commentary: Another serious challenge to the hypothesis that moderate drinking is good for health? *International Journal of Epidemiology* 2013 ; 42 : 1792-4.
136. Stockwell T, Room R. Constructing and responding to low-risk drinking guidelines: Conceptualisation, evidence and reception. *Drug and Alcohol Review* 2012 ; 31 : 121-5.
137. TAKAGI S, IWAI N, YAMAUCHI R, et al. Aldehyde Dehydrogenase 2 Gene Is a Risk Factor for Myocardial Infarction in Japanese Men. *Hypertension Research* 2002 ; 25 : 677-81.
138. Thursz M, Gual A, Lackner C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology* 2018 ; 69 : 154-81.
139. Toma A, Pare G, Leong DP. Alcohol and Cardiovascular Disease: How Much is Too Much? *Current Atherosclerosis Reports* 2017 ; 19 : 1-7.
140. Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ* 2017 ; 357 : j2353.
141. Venkataraman A, Kalk N, Sewell G, et al. Alcohol and Alzheimer's Disease-Does Alcohol Dependence Contribute to Beta-Amyloid Deposition, Neuroinflammation and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease? *Alcohol* 2017 ; 52 : 151-8.
142. Verbaten MN. Chronic effects of low to moderate alcohol consumption on structural and functional properties of the brain: beneficial or not? *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2009 ; 24 : 199-205.
143. Wadman M. NIH pulls the plug on controversial alcohol trial. *Science* 2018.
144. Whitman IR, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Perceptions, Information Sources, and Behavior Regarding Alcohol and Heart Health. *The American Journal of Cardiology* 2015 ; 116 : 642-6.
145. Wilson LF, Baade PD, Green AC, et al. The impact of reducing alcohol consumption in Australia: An estimate of the proportion of potentially avoidable cancers 2013-2037. *International Journal of Cancer* 2019.
146. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *The Lancet* 2018.
147. World Cancer Research Fund. Diet, nutrition, physical activity and gallbladder cancer. *Continuous Update Project* 2015.
148. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. *Continuous Update Project Expert Report* 2018, 2018.
149. World Health Organisation. Global status report on alcohol and health 2014. *Global status report on alcohol* 2014 : 1-392.
150. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018, 2018.
151. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. *World Health Organization* 2013.



152. Wozniak MB, Brennan P, Brenner DR, et al. Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2015 ; 137 : 1953-66.
153. Xu W, Wang H, Wan Y, et al. Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Epidemiology* 2017.
154. Yokoyama A, Yokoyama T, Mizukami T, et al. Blood Ethanol Levels of Nonabstinent Japanese Alcoholic Men in the Morning After Drinking and Their ADH1B and ALDH2 Genotypes. *Alcohol and Alcoholism* 2014 ; 49 : 31-7.
155. Zakhari S, Hoek JB. Epidemiology of moderate alcohol consumption and breast cancer: Association or causation? *Cancers* 2018.
156. Zhang C, Qin YY, Chen Q, et al. Alcohol intake and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Cardiology* 2014.
157. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, et al. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2016.
158. Zheng Y-L, Lian F, Shi Q, et al. Alcohol intake and associated risk of major cardiovascular outcomes in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Public Health* 2015 ; 15 : 773.

MISE AU POINT

Vers une définition opérationnelle du *binge drinking* : une nécessité diagnostique et de recherche

Maurage Pierre¹, Lannoy Séverine^{1,2}, Mange Jessica³, Grynberg Delphine^{4,5}, Beaunieux Hélène³, Banovic Ingrid⁶, Gierski Fabien^{2,7,8}, Naassila Mickael^{8,*}

¹ Louvain for Experimental Psychopathology research group (LEP), Psychological Science Research Institute, UCLouvain, Louvain-la-Neuve, Belgium.

² Laboratoire Cognition, Santé, Société (C2S — EA 6291), Université de Reims Champagne Ardenne (URCA), Reims, France.

³ Laboratoire de Psychologie Caen Normandie (LPCN ; EA 7452), Université de Caen Normandie, Caen, France.

⁴ Univ. Lille, CNRS, CHU Lille, UMR 9193 — SCALab — Sciences Cognitives et Sciences Affectives, 59000 Lille, France

⁵ Institut Universitaire de France, Paris, France

⁶ CRFDP EA 7475, Université de Rouen Normandie, Rouen, France.

⁷ Pôles de Psychiatrie Adulte et d'Addictologie, Etablissement Public de Santé Mentale de la Marne & CHU de Reims, Reims, France.

⁸ Université de Picardie Jules Verne, Unité INSERM UMRS1247, Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances (GRAP), Amiens, France.

* Correspondance : Pr Mickael Naassila, Université de Picardie Jules Verne, Centre Universitaire de recherche en Santé, Chemin du Thil, 80025, Amiens cedex 1, France. mickael.naassila@inserm.fr ; tél 03 22 82 76 72

Résumé : Le *binge drinking* (BD), caractérisé par des alternances récurrentes entre des épisodes d'intoxication intense et des périodes d'abstinence, est le mode de consommation d'alcool le plus fréquent chez les jeunes et dont la prévalence tend à augmenter ces dernières années chez les personnes plus âgées. De nombreuses études ont souligné l'impact nocif caractéristique de ce mode de consommation en montrant des capacités diminuées dans un large éventail de fonctions cognitives chez les *binge drinkers*, ainsi que des modifications de la structure et du fonctionnement du cerveau. Cependant, plusieurs controverses et incohérences entravent actuellement le développement des connaissances dans ce domaine, tant au niveau de la recherche que de la prise en charge des personnes recourant de façon régulière et parfois presque exclusive à cette habitude de consommation. La principale préoccupation est l'absence de définition consensuelle du BD, entraînant une variabilité dans la sélection des groupes expérimentaux et l'évaluation de la consommation d'alcool. Ce problème est également rencontré en recherche préclinique avec la modélisation animale utile à l'étude du BD car elle souffre, elle aussi, de l'absence de définition claire. Le présent article vise à surmonter ce problème grâce à une approche en deux étapes. Tout d'abord, une revue de la littérature permet de proposer une définition intégrée du BD, le distinguant des autres modes de consommation d'alcool. Cette définition identifie six caractéristiques spécifiques du BD, à savoir (1) la présence d'épisodes avec des effets physiologiques du BD ; (2) la présence d'épisodes avec des effets psychologiques du BD ; (3) la proportion des épisodes de BD par rapport à toutes les occasions de consommation d'alcool ; (4) la fréquence des épisodes de BD ; (5) la vitesse de consommation, et (6) l'alternance entre épisodes de BD et périodes d'abstinence. Deuxièmement, en capitalisant sur cette définition, nous proposons un protocole complet et standardisé mesurant conjointement ces six caractéristiques du BD. Enfin, plusieurs perspectives de recherche sont présentées pour affiner la définition proposée et permettre son extension à d'autres populations dans les prochaines études humaines et animales.

Mots-clés : Alcool, troubles dus à l'usage d'alcool, consommation forte, intoxication alcoolique

Abstract: Binge drinking (BD), characterized by recurring alternations between intense intoxication episodes and abstinence periods, is the most frequent alcohol consumption pattern in youth and is growing in prevalence among older adults. Many studies have underlined the specific harmful impact of this habit by showing impaired abilities in a wide range of cognitive functions among binge drinkers, as well as modifications of brain structure and function. However, several controversies and inconsistencies currently hamper the harmonious development of the field and the recognition of BD as a specific alcohol

consumption pattern. The main concern is the absence of consensual BD definition, leading to variability in experimental group selection and alcohol consumption evaluation. This problem is also encountered in preclinical research with animal modeling useful for the study of BD because it also suffers from the lack of clear definition. The present paper aims at overcoming this key issue through a two-step approach. First, a literature review allows proposing an integrated BD definition, distinguishing it from other subclinical alcohol consumption patterns. This definition identifies six specific characteristics of BD, namely (1) the presence of physiological BD episodes; (2) the presence of psychological BD episodes; (3) the ratio of BD episodes compared to all alcohol drinking occasions; (4) the frequency of BD episodes; (5) the consumption speed, and (6) the alternation between BD episodes and soberness periods. Second, capitalizing on this definition, we propose a comprehensive and standardized protocol jointly measuring these six BD characteristics. Finally, several research perspectives are presented to refine the proposed definition and allow its extension to other populations in upcoming human and animal studies.

Key-words: alcohol; alcohol use disorders; heavy drinking; alcohol intoxication

1. INTRODUCTION

La consommation excessive d'alcool constitue un problème de santé publique majeur dans le monde (OMS, 2018). Son impact négatif a été étudié expérimentalement depuis des décennies dans un large éventail de disciplines incluant notamment la médecine, la psychologie et les neurosciences. Cette approche expérimentale s'est cependant longtemps focalisée sur 2 grandes catégories de types de consommation d'alcool. Premièrement, les conséquences à court terme de l'alcool, à savoir l'impact de l'intoxication alcoolique après une consommation aiguë, qui a été bien documenté au niveau physiologique (Jung et Namkoong, 2014 ; Raheja et al., 2018), comportemental (Field et al., 2010 ; Van Skike et al., 2019) et cérébral (Bjork et Gilman, 2014 ; Schulte et al., 2012). Deuxièmement, les atteintes associées aux troubles de l'usage d'alcool (TUA) sévères qui ont, elles aussi, été largement documentées, avec la toxicité directe ou indirecte à long terme de l'alcool sur la plupart des organes (Dguzeh et al., 2018 ; Piano, 2017 ; Rhem et al., 2010), et notamment le cerveau (Bühler & Mann 2011 ; Stavro et al., 2013). Avec la prévalence accrue d'autres modes de consommation (par exemple, la consommation «sociale» chez l'adulte ; la consommation épisodique à l'adolescence), ainsi que l'émergence de données expérimentales montrant les atteintes physiques et psychologiques liées à ces habitudes de consommation, la littérature scientifique a plus récemment évolué, s'intéressant également à d'autres modes de consommation d'alcool. Cette nouvelle perspective expérimentale a été renforcée par le passage nosographique de l'approche catégorielle des TUA (DSM-IV, Association de Psychiatrie Américaine, 1994) à l'approche dimensionnelle (DSM-5, Association de Psychiatrie Américaine, 2013), intégrant des schémas sub-cliniques de consommation d'alcool (c'est-à-dire TUA léger / modéré). En conséquence, des études menées chez les adolescents et les jeunes adultes ont montré que, même en l'absence de trouble de l'usage d'alcool cliniquement significatif, une consommation excessive d'alcool (un mésusage voire même une consommation sociale) entraîne des conséquences délétères, au niveau physiologique (GBD 2016 Alcohol Collaborators, 2018) mais aussi cognitif et cérébral (Gutwinski et al., 2018 ; Topiwala et al., 2017).

Parmi ces modes de consommation d'alcool, le *binge drinking* (BD) est devenu un sujet de recherche majeur en raison de son omniprésence dans la population et de l'éventail de ses conséquences (Rolland et Naassila, 2017). Les *binge drinkers* présentent un profil de consommation spécifique : ce sont des consommateurs épisodiques, dont la principale motivation serait d'atteindre rapidement l'ivresse (Collège professionnel des acteurs de l'addictologie hospitalière, COPAAH, 2014). La répétition de tels épisodes se traduit par une alternance d'intoxications intenses et de périodes d'abstinence (Stephens & Duka, 2008), constituant un mode spécifique de consommation d'alcool. Le BD est l'habitude de consommation d'alcool la plus

répandue chez les jeunes des pays occidentaux (Dormal et al., 2019), 40% des adolescents et des jeunes adultes déclarant au moins un épisode de BD par mois (Archie et al., 2012 ; Kanny et al., 2013). Considérée depuis longtemps comme une habitude festive, et souvent vue comme inoffensive, le BD a pourtant, au-delà des risques immédiats, des impacts psychologiques et cérébraux rapides et durables, comme l'ont démontré de multiples données (Carbia et al., 2018a ; Hermens et al., 2013a). Ces conséquences sont désormais établies, grâce à des données humaines et animales soulignant la neurotoxicité spécifique résultant de la répétition des cycles d'intoxication-abstinence : de tels cycles, qui caractérisent le comportement de BD, conduisent en effet à de multiples périodes de sevrage particulièrement délétères pour le cerveau (Maurage et al., 2012 ; Obernier et al., 2002 ; Pascual et al., 2007), notamment en générant des mécanismes d'embrasement neuronal (« *kindling* » ; Becker, 1998). Cela a même conduit à l'émergence de « l'hypothèse du continuum » (Enoch, 2006) suggérant que le BD pourrait constituer la première étape vers des TUA sévères : les déficiences neurocognitives déclencheraient le cercle vicieux addictif en réduisant les capacités d'inhibition et en augmentant les biais attentionnels envers les stimuli liés à l'alcool. Dans l'ensemble, les études sur le BD ont acquis une position centrale dans le domaine des TUA, mais plusieurs limites entravent actuellement leur développement.

En effet, malgré le consensus selon lequel le BD est associé à une réduction des capacités neurocognitives, des résultats contradictoires ont également été rapportés, comme des performances comportementales intactes pour des capacités cognitives de haut niveau (Bø et al., 2016a ; Hartley et al., 2004). De la même manière, les données d'imagerie cérébrales montrent soit des réductions, soit des augmentations de l'activité de certaines structures. Ainsi, des activations cérébrales augmentées sont rapportées et généralement interprétées avec une « l'hypothèse de compensation », c'est-à-dire comme le recrutement de réseaux cérébraux intacts pour compenser l'activité réduite dans d'autres réseaux, Crego et al., 2009 ; López-Caneda et al., 2012, 2014 ; Maurage et al., 2013). Dans le même ordre d'idées, la validité de « l'hypothèse du continuum », et plus globalement les liens entre BD et TUA sévères, sont largement débattus (Lannoy et al., 2019a). Ces controverses résultent principalement des incohérences inter-études sur la définition, l'opérationnalisation et la mesure du BD (Rolland et al., 2017 ; Rolland et Naassila, 2017). Au-delà du consensus selon lequel le BD est caractérisé par des intoxications intenses sur de courtes périodes, des variations substantielles sont observées entre les études concernant la conceptualisation des épisodes de BD (c'est-à-dire l'établissement des critères pour déterminer qu'un événement de consommation aiguë d'alcool se qualifie comme un épisode de BD) et du mode de consommation de BD (c'est-à-dire la détermination des critères pour considérer que les épisodes de BD constituent un mode particulier de consommation d'alcool). Cela conduit à des variations dans les critères de sélection appliqués et les mesures de la consommation d'alcool, aboutissant à une forte hétérogénéité entre les études concernant la population de *binge drinkers* sélectionnés, ce qui *in fine* influe sur les résultats rapportés. Un tel manque de cohérence est notamment illustré, outre via l'absence de critères de diagnostic DSM-5 pour le BD, par le récent rapport de l'OMS sur l'alcool (OMS, 2018), dans lequel le BD n'est pas considéré comme un mode spécifique de consommation d'alcool et n'est pas défini avec précision ou mesuré, contrairement à d'autres habitudes (ex. : consommation excessive et épisodique). Il est donc urgent de proposer une définition consensuelle des épisodes de BD et du mode de consommation, mais aussi une mesure standardisée du BD à appliquer uniformément dans les futures études, garantissant leur comparabilité. Cet article vise donc, en capitalisant sur un aperçu des pratiques actuelles dans les études sur le BD, à dépasser cette limite, en (1) proposant une définition intégrée des habitudes de BD (c'est-à-dire une définition des épisodes de BD et des schémas de consommation du BD) chez les adolescents et les jeunes adultes, basée sur les connaissances actuelles et soulignant leurs différences avec d'autres habitudes de consommation problématiques, et (2) offrant un protocole court mais complet et facile à mettre en œuvre pour mesurer efficacement le BD dans les futures études. Nous décrirons ensuite plusieurs pistes de recherche étendant l'exploration du BD à d'autres populations et proposant un plan expérimental pour valider et affiner notre définition.

2. COMMENT DEFINIR LE BINGE DRINKING ? UNE DEFINITION ACTUELLE AVEC UNE MULTITUDE DE PROPOSITIONS

Alors que nombre de tentatives ont proposé des définitions standardisées du BD (par exemple, ateliers de l'Institut National sur l'Abus d'Alcool l'Alcoolisme Américain (NIAAA), 2001 ; 2003), le BD n'est toujours pas considéré comme un mode spécifique de TUA par le DSM-5 ou l'OMS, et les critères de définition sont débattus [voir par exemple les numéros spéciaux parus dans *Psychology of Addictive Behaviors* (2001) et *Addiction* (2016)]. Toutes les définitions tiennent compte de la quantité d'alcool consommée par le biais de l'alcoolémie ou, plus généralement, des mesures de doses standard d'alcool (Tableau 1). De plus, certaines d'entre elles prennent en compte le sexe (Wechsler et al., 1995), se concentrent sur la quantité (OMS), la vitesse de consommation (NIAAA) et / ou la fréquence de consommation (Presley et Pimentel, 2005), ou même proposent des paramètres supplémentaires (par exemple le pourcentage d'épisodes d'ivresse par occasion de consommation, Townshend & Duka, 2002).

Tableau 1. Principales définitions actuelles du binge drinking et caractéristiques considérées.

Source	Seuil Quantité ¹	Adaptation critères	Vitesse de consommation	Période de référence	Fréquence	Pays
<i>Johnston et al. (2014²)</i>	5+	-	-	2 dernières semaine	Une seule fois	USA
<i>Wechsler, et al., (1995)</i>	4+/5+	Genre	-	-	Une seule fois	USA
NIAAA ³ (2004)	4+/5+ (56g/70g)	Genre	En moins de 2 heures	-	Une seule fois	USA
	.08g/dL BAC	-	En moins de 2 heures	-	Une seule fois	USA
<i>Presley & Pimentel (2005)</i>	4+/5+ (56g/70g)	-	-	-	3x/semaine	USA
<i>Townshend & Duka (2005)</i>	Pas de seuil (score continu)	-	Nombre de verres standard par heure	Nombre de doses/semaine et épisodes d'ivresse dans les 6 derniers mois	Pourcentage d'épisodes d'ivresse	Royaume uni
SAMSHA ⁴ (2011)	4+/5+	Genre	En moins de 2 heures	Mois passé	Une seule fois	USA
OMS ⁵ (2014)	6+ (60g)	-	-	-	Une seule fois	Internationale

Seuil correspondant au nombre minimal de verres standard par occasion pour être catégorisé comme *Binge Drinker*. Quand 2 valeurs sont présentées, elles correspondent aux nombres de verres standards chez les femmes vs les hommes ;

² Données de « Monitoring the Future » entre 1975 et 2013

³ NIAAA : National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (USA)

⁴ SAMHSA : Substance Abuse and Mental Health Services Administration (USA)

⁵ OMS : Organisation Mondiale de la Santé

La définition du NIAAA est apparue comme la plus utilisée et constitue une référence pour une mesure de critères d'efficacité dans les essais de phase 3 pour la *Food and Drugs Administration* (FDA ; USA) ou dans son adaptation européenne (Agence Européenne des Médicaments, *European Medicine Agency*). Elle se

concentre sur la quantité et la vitesse de consommation, définissant le BD comme la consommation de plus de 56 g² (femmes) ou 70 g (hommes) d'éthanol en moins de 2 heures, conduisant à une alcoolémie d'au moins 0,8 g/l. Trois arguments principaux sont à la base de cette définition : (1) elle constitue un marqueur de risque pertinent, en raison de sa capacité à identifier des populations à haut risque (Bradley et al., 2001) et de sa valeur prédictive concernant le développement des TUA (Wechsler et al., 1994) ; (2) elle standardise l'utilisation d'un terme succinct et informatif, à savoir le BD, véhiculant un sens partagé et une opérationnalisation cohérente (Carey, 2001) et offrant un cadre compréhensible pour communiquer les concepts liés aux risques (Naimi et al., 2003) ; (3) la prévalence (Tavolacci et al., 2019) et les corrélats (Rolland et al., 2017) des mesures du BD basés sur cette définition sont bien documentés. Dans l'ensemble, la principale force de cette définition du BD est sa position dominante, combinée à sa facilité de calcul (Fillmore et Jude, 2011).

Malgré son utilisation très répandue, cette définition du NIAAA ne considérant que la quantité et la vitesse de consommation a fait l'objet de critiques (Carey, 2001 ; Pearson et al., 2016) car elle présente 3 problèmes principaux : (1) elle estime la quantité consommée exclusivement via le nombre de « doses standard » consommées (verre standard ou unité d'alcool qui varie selon les pays, créant souvent des confusions potentielles) et ignore les caractéristiques physiques du consommateur (tolérance, sexe, et indice de masse corporelle), qui influencent pourtant l'alcoolémie ; (2) elle ne tient pas compte de la fréquence des épisodes de BD, alors que ce facteur est crucial pour différencier une consommation à faible risque d'une consommation problématique (Presley et Pimentel, 2005), un seul épisode de BD ne présentant qu'une faible utilité prédictive (Gmel et al., 2011) ; (3) elle détermine des seuils normalisés, ce qui est utile pour la surveillance en santé publique, les comparaisons de populations et l'étude de l'évolution des tendances dans le temps (Wells et al., 2016), mais cette approche par seuils a aussi été largement critiquée. En effet, l'enjeu de l'utilisation d'un seuil (*cut-off*), l'enjeu est de se concentrer soit sur l'intensité du comportement (mesuré sur un continuum) soit sur une classification selon des catégories (dichotomisation par exemple). Cependant, l'application d'un seuil sur des données linéaires peut générer une dichotomisation erronée, considérant les personnes de différents groupes comme qualitativement différentes (DeCoster et al., 2009) et conduisant à une faible sensibilité ou à une labellisation (c'est-à-dire une catégorisation dans un groupe) inexact (Pearson et al., 2016). De plus, même en considérant le lien entre BD et TUA comme monotone (c'est-à-dire la relation croissante non constante) plutôt que linéaire (c'est-à-dire croissante constante) [par exemple, Wechsler et al. (1995) pour un échantillon d'étudiants ; Witkiewitz (2013) pour un échantillon clinique], la pertinence du seuil est discutable. Pearson et al. (2016) ont fait valoir que tout seuil distinguant les plus légers des plus gros buveurs pouvait obtenir des résultats similaires, certains autres seuils étant même plus convaincants [par exemple, 84/98g d'alcool (8 à 10 verres), Read et al., 2008 ; 140g d'alcool (14 verres), Jackson, 2008]. Enfin et surtout, aucun seuil n'a été mis en évidence comme présentant une validité externe optimale et stable (Jackson & Sher, 2008).

Plusieurs propositions non coordonnées ont été faites pour surmonter ces problèmes : (1) estimer les alcoolémies plutôt que de simplement évaluer la consommation d'alcool en grammes / doses ; (2) aller au-delà des mesures de quantité / vitesse en intégrant d'autres paramètres spécifiques du BD [par exemple, la fréquence de l'ivresse, Townshend & Duka (2002)] ; (3) adapter l'utilisation du seuil selon l'objectif de la mesure. Ainsi, Carey et Miller (2016) ont suggéré que la mesure continue devrait être utilisée comme un indice d'efficacité du traitement ou de l'intervention, tandis qu'un critère de seuil pourrait rester un

² Pour éviter toute confusion due aux variations entre les pays et les études concernant les termes utilisés (par exemple, "doses" d'alcool, "unités", "boissons") et leur teneur en alcool associée, ces termes seront systématiquement convertis en nombre correspondant de grammes d'éthanol pur (la correspondance avec les doses / unités / boissons est donnée dans le Tableau 1).

indicateur utile du dépistage du risque. Une approche considérant un continuum du BD a également été proposée, déterminant plusieurs seuils (par exemple, une consommation correspondant à 2 fois ou 3 fois plus que les seuils de BD spécifiques à chaque sexe) pour mesurer le “BD de haute intensité” ou le “BD extrême” (Hingson, et al., 2017). Cependant, toutes ces suggestions isolées, axées sur l’amélioration des dimensions du BD, n’ont pas permis d’arriver à une vision intégrée englobant toutes les caractéristiques spécifiques du BD. En somme, les définitions actuelles doivent être améliorées pour aller au-delà de la simple prise en compte de la quantité / vitesse de consommation et unifier les critères dispersés utilisés, ce qui permettait *in fine* une comparaison inter-études plus fiable (Glassman, 2010).

Nous proposons une définition complète, intégrée et simple du BD, combinant des facteurs quantitatifs et qualitatifs pour le distinguer des autres modes de consommation d’alcool en nous concentrant sur ses principales caractéristiques, à savoir les consommations épisodiques visant à atteindre rapidement une alcoolémie élevée et l’ivresse. Cette définition combinera des approches de seuil (détermination des critères minimum / maximum du BD) et de continuum (exploration des variations d’intensité des habitudes de BD). En suivant ces principes généraux, nous considérons qu’un épisode de BD se produit lorsqu’un individu (1) atteint un niveau d’alcoolémie correspondant à l’ivresse quantifiable du point de vue physiologique (facteur quantitatif, allant au-delà de la simple mesure du nombre de grammes d’éthanol consommés pour tenir compte du sexe mais aussi des facteurs physiques), et (2) rapporte les effets subjectifs liés à l’ivresse durant cet épisode (facteur qualitatif car la réponse subjective à une ingestion identique d’éthanol peut fortement varier d’une personne à l’autre, par exemple, Schuckit, 2012). De plus, pour être caractérisé comme BD, ces épisodes devraient représenter une proportion significative des occasions de consommation (c’est-à-dire que la consommation d’alcool devrait être le plus souvent liée à des intoxications intenses) et devraient avoir été observés à plusieurs reprises (c’est-à-dire constituer un modèle de consommation fréquent plutôt que des occasions isolées) pendant les 12 mois écoulés. Enfin, la vitesse de consommation pendant ces épisodes devrait être élevée (c’est-à-dire que la consommation devrait être suffisamment soutenue que pour atteindre rapidement l’ivresse), et ces épisodes devraient être alternés avec des périodes d’abstinence (c’est-à-dire une consommation excessive épisodique, conduisant à des cycles d’intoxication / abstinence). Cette approche utilisant un seuil déterminant l’appartenance au groupe BD sera complétée par une approche de continuum explorant l’intensité des habitudes de BD (voir section 3.2.).

Cette définition du BD permettra de distinguer sans ambiguïté ce mode spécifique de consommation de :

- (1) « Consommation forte d’alcool » (*heavy drinking*), à savoir avoir consommé au moins 70 g d’éthanol par occasion pendant plus de 5 jours au cours du dernier mois. Bien que certains « gros » buveurs (*heavy drinkers*) puissent également correspondre à la définition du BD, la consommation forte d’alcool est associée à un seuil de fréquence de consommation plus élevé et ne tient pas compte de l’ivresse auto-déclarée ;
- (2) « Consommation dangereuse d’alcool » (*Hazardous drinking*), à savoir un mode répétitif de consommation d’alcool ayant déjà des conséquences sur la santé. Cette habitude est ciblée par le test d’identification du TUA (AUDIT, Saunders et al., 1993) avec des scores supérieurs à 8 (Van Tyne et al., 2012) et consiste en une consommation d’au moins 70 g (femmes) ou 84 g (hommes) d’éthanol par occasion, au minimum 3 fois par semaine, là encore sans mesurer la vitesse de consommation ou l’ivresse ;
- (3) « Consommation sociale », principalement basée sur le contexte et les motivations de la consommation, et capturant globalement des buveurs excessifs (souvent sur base de la consommation hebdomadaire d’alcool, par exemple Townshend & Duka, 2002) indépendamment de la nature épisodique ou excessive de la consommation. Notre définition propose également l’utilisation exclusive du terme « *Binge Drinking* » dans les futures études pour mesurer les modes de consommation d’alcool caractérisés par des ingestions rapides et épisodiques d’alcool conduisant à l’ivresse, et donc l’abandon de termes imprécis encore présents

dans la littérature (par exemple, « consommation problématique », « consommation d'alcool rituelle excessive », « consommation d'alcool à risque en une occasion »).

Cette définition distingue également clairement le BD des modes de consommation d'alcool classiques évalués par :

(1) l'AUDIT, car seuls les deuxième et troisième items de l'AUDIT sont liés à l'évaluation du BD et qui nous paraissent insuffisants ;

(2) les 11 critères de diagnostic des TUA du DSM-5, car même un BD intense (sur l'échelle du continuum évoquée précédemment) pourrait ne pas conduire à remplir suffisamment de critères pour un TUA léger / modéré. Cette dissociation entre les évaluations du BD et AUDIT / DSM-5 est notamment fréquente chez les jeunes, qui pourraient avoir des habitudes de BD sans présenter nécessairement les conséquences neurobiologiques (sevrage, tolérance), psychologiques (dépression, perte de contrôle) ou interpersonnelles (impact familial / professionnel, culpabilité) évaluées par ces outils, au moins à court / moyen terme.

3. COMMENT LE BD DEVRAIT-IL ETRE EVALUE ? EVALUATION ACTUELLE DU BD : UNE FORTE HETEROGENEITE

Toutes les études s'accordent pour considérer le BD comme une consommation d'alcool intense, rapide et épisodique, mais diverses méthodes ont été mises en œuvre pour évaluer ces épisodes d'ivresse. En effet, au-delà de la variabilité de définition abordée précédemment, les études actuelles diffèrent en ce qui concerne les outils d'évaluation de la consommation (voir le Tableau 2, décrivant les principaux questionnaires utilisés pour évaluer le BD). Cette section passe en revue les critères et mesures rapportés dans la littérature sur le BD, en considérant toutes les études faisant référence au BD (dans le titre, le résumé et / ou les mots clés) et proposant des mesures/données psychologiques (par exemple concernant la cognition, la motivation, la personnalité ou les émotions) ou neurobiologiques (par exemple utilisant des techniques d'électrophysiologie ou de neuroimagerie). Les critères / scores de BD actuellement utilisés peuvent être regroupés en 3 catégories (Tableau 3) :

(1) Critères SAMHSA (Services de santé mentale et d'abus de substances) / NIAAA : ces critères³ restent les plus utilisés, mais avec des variations importantes parmi les chercheurs scientifiques en termes de fréquence / intensité du BD (Tableau 3). Certaines études (explorant par exemple des facteurs psychologiques liés au BD ; Gonzalez et al., 2011) fixent un simple seuil de fréquence du BD (c'est-à-dire, généralement au moins un épisode de BD au cours du dernier mois) tandis que d'autres (explorant par exemple les corrélats cérébraux du BD ; López-Caneda et al., 2013) ont proposé une évaluation plus fine du BD en déterminant les sous-groupes de BD en fonction de l'intensité / fréquence, au-delà des critères SAMHSA / NIAAA. Cependant, comme cette première approche se concentre sur la fréquence des épisodes de BD (et non sur la spécificité de ce mode de consommation), elle était principalement basée sur des outils classiques incapables de capturer les caractéristiques du BD [par exemple, agenda de suivi des consommations, *Timeline Follow Back* (TLFB, Sobell & Sobell, 1992), qui ne mesure pas la vitesse de consommation]. Très peu d'études ont combiné les critères du NIAAA et les estimations de l'alcoolémie (Tableau 2).

(2) Scores AUDIT / AUDIT-C révisé : de nombreuses études (par exemple, Poulton et al., 2016) ont déterminé la présence d'épisodes de BD grâce au troisième item de l'AUDIT, mais peu ont utilisé les scores

³ Les critères SAMHSA / NIAAA sont considérés ensemble car ils sont très proches et souvent utilisés sans distinction.

seuils de l’AUDIT / AUDIT-C. En effet, bien que la recherche soutienne la validité de l’AUDIT / AUDIT-C pour explorer le BD (par exemple, AUDIT-C révisé Cortés-Tomás et al., 2017), cet outil ne semble pas assez spécifique car il n’évalue pas précisément le nombre d’épisodes d’ivresse ou la vitesse de consommation, qui sont au cœur de la définition du BD. De plus, les études rapportant ces facteurs spécifiques du BD présentent une forte hétérogénéité dans la façon dont ils les évaluent (par exemple, le choix des critères d’ivresse).

(3) Score de BD : ce score, dérivé d’une analyse factorielle pondérant l’impact de chaque item du Questionnaire sur la consommation d’alcool (Alcohol Use Questionnaire, Mehrabian et Russel, 1978), a le principal avantage de considérer des critères spécifiques du BD (par exemple fréquence, vitesse, ratio), et peut être utilisé comme une variable continue (par exemple, Bø et al., 2016a) ou pour définir les groupes en fonction des scores (seuils) (par exemple, Czapla et al., 2015). Divers travaux ont calculé ce score, le plus souvent combiné avec les critères SAMHSA / NIAAA (par exemple, Hartley et al., 2004), grâce à la formule proposée ($[4 \times \text{Vitesse de consommation}] + \text{Nombre d'épisodes d'ivresse} + [0,2 \times \text{Pourcentage d'épisodes d'ivresse}]$) en considérant les 6 derniers mois (Townshend et Duka, 2004). Cependant, une grande variabilité est également observée entre les études utilisant ce score, notamment en ce qui concerne d’autres mesures liées à l’alcool [par exemple la fréquence / intensité globale de la consommation d’alcool au-delà des comportements de BD, ou encore la durée (semaines, mois, années) des comportements de BD].

Tableau 2. Description des principaux outils pour mesurer le *binge drinking*.

Outil	Description	Variables alcool
Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)	Outil général pour mesurer la consommation durant les 12 derniers mois (Babor et al., 2001). Cut-off : Scores ≥ 8 correspondant à un usage dangereux (Babor & Higgins-Biddle, 2001). Cut-off utilisé pour caractériser le BD (par exemple, Palfai & Ostafin, 2003 ; Van Tyne et al., 2012).	Fréquence de l’usage d’alcool (AUDIT-1) Intensité de l’usage d’alcool (AUDIT-2) Fréquence des épisodes de BD (AUDIT-3) Problèmes liés à la consommation d’alcool (AUDIT 4-10)
AUDIT-Consommation (AUDIT-C)	Trois premiers items de l’AUDIT, mesurant le BD. Cut-off : Score ≥ 6 (Tuunanen et al., 2007)	Fréquence de l’usage d’alcool (AUDIT-1) Intensité de l’usage d’alcool (AUDIT-2) Fréquence des épisodes de BD (AUDIT-3)
Time Line Follow Back (TLFB)	Agenda de consommation d’alcool (habituellement les 3 derniers mois), procurant une vision globale du mode de consommation (Sobell & Sobell, 1992 ; Sobell et al., 1996).	Nombre de jours de consommation continue/abstinence Nombre de jours de consommation Nombre de doses d’alcool consommées Nombre maximal de doses d’alcool/occasion Nombre d’épisodes de BD Nombre d’épisodes d’ivresse
Alcohol Use Questionnaire (AUQ)	Questionnaire mesurant les modes spécifiques de consommation pendant les 6 derniers mois (Mehrabian and Russell, 1978 ; Townshend and Duka, 2002).	Score de Binge drinking (Townshend and Duka, 2005): $(4 \times \text{vitesse de consommation}) + \text{fréquence ivresses} + (0,2 \times \text{pourcentage ivresses})$
Personal Drinking Habits Questionnaire (PDHQ)	Questionnaire mesurant la consommation typique d’alcool (intensité, fréquence hebdomadaire, durée) (Vogel-Sprott, 1992).	Formule de Widmark pour calculer l’alcoolémie (Watson et al., 1981) [plus haut niveau de grammes d’alcool consommés en une seule occasion / (Poids \times Volume Eau corporel ¹)] – (vitesse métabolisme ² \times nombre d’heure de consommation d’alcool)

¹ Ratio d’eau dans l’organisme, c’est-à-dire, 0.68 pour les hommes et 0.55 pour les femmes.

² La vitesse du métabolisme (élimination) est de 0.15g/h pour les hommes et 0.18g/h pour les femmes.

Tableau 3. Description des principaux critères / scores de BD utilisés dans la littérature actuelle.

Mesure	Fréquence	Intensité	Nombre d'épisodes de BD	Outils	Témoins	
Critères SAMHSA / NIAAA ^a	Auto-déclarée post-hoc : n=66	Au mois une fois	Doses/occasion (3.5-18.1) Doses/semaine (1.2-42.9) Doses/mois (21.2-60.3) Vitesse de consommation (2-4.1) Doses/2h (5.6-11) Alcoolémie estimée (.10-.27)	Ivresse Mois passé (2.2-4.8) 6 derniers mois (6.8-23.6) année passée (13.8-29.4) Binge drinking 3 derniers mois (2.7-12.6) 6 derniers mois (7-23) 3 dernières années (4.9-99.9)	AUQ (9.8-58.7) AUDIT (6.1-16.5) AUDIT-C (5.5-8)	≤ 2 doses/mois < 3 occasions/semaine ≤ 2-6 doses/occasion ≤ 2 doses/heure Pas d'historique de consommation d'alcool
	Evaluation écologique momentanée: n=5	Occasions /mois (1-16.4)				
Score AUDIT ^b Score ≥ 7-12	Auto-déclarée Post-hoc : n=8	Occasions/mois (1-16)	Doses/occasion (4.54-16) AUDIT-2 (2.6-3.2)	ivresse 6 derniers mois (8.4-9.8)	AUDIT (12.1-19) AUDIT-C (6.8-7.7)	AUDIT < 7-8 AUDIT-C < 4
Score AUDIT-C ^c Score ≥ 4-6	Evaluation écologique momentanée: n=1	AUDIT-1 (2.3-2.9)				
Score de Binge drinking ^d	Usage d'alcool Auto-déclaré Post-hoc : (6 derniers mois)	Occasions /semaine (.83-3.17)	Doses/occasion (2.3-10.8) Doses/semaine (2.4-38.2) Vitesse de consommation (1.5-3.8)	Ivresse 6 derniers mois (4.5-23.6)	AUQ (25.2-58.7) core de binge (7.9-54.4) AUDIT (5.6-17.2)	Score de Binge drinking ≤ 12 Score de Binge drinking ≤ 16 Pas d'historique d'usage d'alcool

Note. Les nombres en italique en dessous de chaque caractéristique représentent l'échelle des moyennes des résultats observés entre les études. AUQ=Alcohol Use Questionnaire ; AUDIT=Alcohol Use Disorders Identification Test ; AUDIT-C=AUDIT-Consommation ; n=nombre d'études.

^a Basé sur les études suivantes : Adan et al., 2016 ; Ames et al., 2014 ; Banca et al., 2016 ; Bekman et al., 2013 ; Campanella et al., 2013 ; Carbia et al., 2017a ; b ; 2018b ; Carlson et al., 2010 ; Cohen-Gilbert et al., 2017 ; Connell et al., 2015 ; Carpenter et al., 2019 ; Correas et al., 2016 ; 2019 ; Courtney & Polich, 2010 ; Crego et al., 2009 ; 2012 ; Dulin et al., 2018 ; Ehlers et al., 2007 ; Gil-Hernandez & Garcia-Moreno, 2016 ; Gil-Hernandez et al., 2017 ; Gonzalez et al., 2011 ; Goudriaan et al., 2007 ; 2011 ; Groefsema et al., 2019 ; Hallgren & McCrady, 2013 ; Hartley et al., 2004 ; Heffernan et al., 2010 ; Heffernan & O'Neill, 2012 ; Henges & Marczinski, 2012 ; Jacobus et al., 2013 ; Jennison, 2004 ; Jester et al., 2015 ; Johnson et al., 2008 ; Jones et al., 2016 ; 2017 ; Kachadourian et al., 2014 ; Keller et al., 2007 ; Laghi et al., 2012 ; Laghi et al., 2019 ; Lannoy et al., 2017a ; 2017b ; Lisdahl et al., 2013 ; López-Caneda et al., 2012 ; 2013 ; 2014 ; 2017 ; Luquiens et al., 2016 ; Maura et al., 2009 ; 2012 ; 2013 ; Morawska & Oei, 2005 ; Morgenstern et al., 2016 ; Mota et al., 2013 ;

Parada et al., 2012 ; Petit et al., 2012 ; 2014 ; Phillips et al., 2009 ; Piano et al., 2015 ; Poulton et al., 2016 ; Rooke & Hine, 2011 ; Salas-Gomez et al., 2016 ; Sanhueza et al., 2011 ; Schweinsburg et al., 2011 ; Squeglia et al., 2011 ; Voogt et al., 2014 ; Wechsler et al., 1995 ; Weitzman et al., 2003 ; Worbe et al., 2014 ; Xiao et al., 2013 ; Yang et al., 2015 ; Yang & Nan, 2019.

^b Basé sur les études suivantes : Ames et al., 2014 ; Kim & Kim, 2019 ; Park & Kim, 2018.

^c Basé sur les études suivantes : Black & Mullan, 2015 ; Hermens et al., 2013b ; Martins et al., 2017 ; McClatchley et al., 2014 ; Nouaman et al., 2018.

^d Basé sur les études suivantes : Bø et al., 2016a ; b ; c ; 2017 ; Czapla et al., 2015 ; Gierski et al., 2017 ; Hartley et al., 2004 ; Laghi et al., 2016 ; Lannoy et al., 2018a ; b ; c ; 2019a ; b ; Sanchez-Roige et al., 2014 ; Scaife & Duka, 2009 ; Smith et al., 2017 ; Townshend & Duka, 2005.

4. PROPOSITION : VERS UNE MESURE CONSENSUELLE DU BD

La littérature actuelle ne permet de caractériser spécifiquement l'épisode / le mode de consommation du BD et de les différencier des autres types d'usage problématique de l'alcool, nous proposons une définition opérationnelle du BD présentée ci-dessus à l'aide 6 critères (Figure 1) déterminant la présence / l'absence du BD (c'est-à-dire l'approche par seuil ; les conditions obligatoires pour être considéré comme un *binge drinker*), qui peuvent également être utilisés pour explorer les différences à l'intérieur des profils de BD (c'est-à-dire l'approche par continuum ; la variation de l'intensité des comportements de BD) :

(1) Présence d'épisodes de BD du point de vue physiologique : le niveau de 0,8 g/l d'alcoolémie étant classiquement considéré comme le niveau d'ivresse, les épisodes de BD seront opérationnalisés comme des occasions de consommation au cours desquelles cette valeur minimale d'alcoolémie est atteinte pendant les 12 derniers mois. Cette mesure devrait aller au-delà de la simple approche dose / grammes utilisée dans la plupart des études antérieures, au moins en utilisant la formule de Widmark (Widmark, 1932) tenant compte du sexe et du poids des participants (Baraona et al., 2001 ; voir formule dans le Tableau 2). Idéalement, l'utilisation d'une formule révisée incluant également d'autres facteurs physiques / démographiques (Posey et Mozayani, 2007), le remplissage de l'estomac lors de la consommation d'alcool (Finnigan et al., 1998) et la tolérance (par exemple, estimation de la consommation d'alcool vie entière, Andreasson, 2016) affinerait cette évaluation de l'alcoolémie.

(2) Présence d'épisodes de BD avec des conséquences psychologiques : les épisodes de BD correspondent à des occasions de consommation au cours desquelles les individus rapportent une ivresse au moins modérée (c'est-à-dire caractérisée par la présence de difficultés à marcher / parler, d'une désinhibition du comportement / des pensées et / ou par des nausées ; Andreasson, 2016) ou intense (c'est-à-dire caractérisée par des vomissements, un trou noir (*blackout*), une forte « gueule de bois » ou même un coma éthylique ; Labhart et al., 2018) durant les 12 derniers mois. Les conséquences auto-déclarées de la consommation d'alcool devraient donc être évaluées pour garantir la présence de l'ivresse.

(3) Proportion d'épisodes de BD : le BD correspondant à un mode de consommation excessive d'alcool, les épisodes de BD avec des conséquences physiologiques / psychologiques devraient représenter au moins 30% des occasions de consommation d'alcool déclarées afin que le BD soit considéré comme principal mode de consommation d'alcool durant les 12 derniers mois.

(4) Fréquence des épisodes de BD : le BD correspondant à un mode de consommation récurrente d'alcool, les épisodes de BD avec des conséquences physiologiques / psychologiques devraient se produire au moins deux fois par mois au cours des 12 derniers mois. Cette période d'évaluation apparaît comme offrant le meilleur équilibre pour évaluer la consommation moyenne d'alcool (par exemple, entre les cours / examens / vacances des étudiants) tout en limitant les biais liés au délai entre le comportement et son évaluation

(Ekholm, 2004 ; Gmel & Dappen, 2007). Elle pourrait être complétée par des éléments mesurant le mode de consommation à plus long terme (voir la section suivante) pour avoir une vue plus complète des habitudes de consommation d'alcool sur la période de vie entière.

(5) Vitesse de consommation : le BD se caractérisant par une consommation rapide pour atteindre l'ivresse, les épisodes de BD rapportés les 12 derniers mois devraient présenter une augmentation minimale d'alcoolémie de 0,4 g/l par heure (permettant d'atteindre le niveau de 0,8 g/l d'alcoolémie en 2-3 heures).

(6) Alternances d'épisodes de BD et d'abstinence : le BD étant caractérisé par une consommation épisodique, le nombre moyen de jours d'abstinence par semaine pendant les 12 derniers mois devrait être d'au moins 3, pour assurer la présence de cycles répétés de consommation / sevrage (Petit et al., 2012 ; 2014 ; Poulton et al., 2016).

Un moyen d'estimer ces variables de manière plus fiable serait d'utiliser systématiquement l'évaluation écologique momentanée (EMA, Kuntsche & Labhart, 2013), qui mesure la consommation d'alcool en temps réel grâce à un smartphone pendant l'épisodes de consommation. Cependant, l'EMA peut se révéler onéreuse et n'est pas simple à généraliser dans toutes les études. La présence de ces critères pourrait être mesurée grâce à un auto-questionnaire à 6 items (Tableau 4).

Ces 6 critères ont été mentionnés dans des études précédentes mais n'ont jamais été évalués simultanément dans une seule et même étude pour offrir une définition claire des habitudes de BD. Nous recommandons donc de futurs travaux pour utiliser conjointement ces critères et leurs mesures associées comme cadre de l'évaluation des habitudes de BD, assurant ainsi la spécificité du groupe expérimental de BD et la comparabilité inter-études. L'utilisation de ces 6 variables, au-delà de l'établissement de seuils, sera utile dans une approche de continuum pour explorer la variation des atteintes psychologiques, cognitives et cérébrales liées au BD selon chaque critère.

Étant donné qu'aucune pondération fiable des 6 critères n'est possible avec les données actuellement disponibles, nous recommandons d'explorer l'influence respective de chaque critère au sein des groupes BD (par le biais d'analyses corrélationnelles ou de cluster) sans fusionner ces critères dans un score artificiel. Cependant, une fois que le poids respectif de chaque critère dans le modèle consensuel de BD sera établi, ces critères pourraient être intégrés pour proposer une version révisée du score BD (Townshend et Duka, 2002 ; 2005). Ce score révisé proposerait un sous-typage empirique du BD en fonction de seuils liés aux 6 critères (par exemple, faible / modéré versus élevé / intense / extrême BD, Maurage et al., 2012) et devrait dépasser les limites actuelles associées au score d'origine, car (1) il n'a pris en compte qu'une partie des critères inclus dans la présente proposition ; (2) sa formule a conduit à des scores de BD similaires pour les individus présentant des habitudes de consommation d'alcool très différentes (par exemple, score BD identique pour les individus ayant une vitesse de consommation similaire mais présentant respectivement l'ivresse sur 100% des 4 épisodes de consommation d'alcool ou 20% des 100 épisodes de consommation d'alcool au cours des 12 derniers mois) ; (3) les catégories de BD proposées étaient uniquement basées sur la distribution des scores de BD sur l'échantillon initial (Townshend et Duka, 2005). Par conséquent, la stratification était basée sur des données statistiques plutôt que sur le modèle de consommation réel, et est donc très susceptible de différer d'un échantillon à l'autre. Si les chercheurs souhaitaient déjà obtenir un score BD unifié, nous encourageons donc l'inclusion des 6 critères pour le déterminer, et la distinction des sous-types de BD à travers une analyse des habitudes de consommation globale, pour dépasser les limites associées au score initial de BD.

Tableau 4. Questionnaire mesurant la présence des 6 critères proposés du BD Durant les 12 derniers mois.

Mesure	Item	Critères estimés
<i>Variables démographiques</i>	Quel est votre sexe ? Quel est votre poids ?	Présence "d'effets physiologiques" des épisodes de BD Vitesse de consommation
<i>Fréquence de la consommation</i>	Combien de jours buvez-vous de l'alcool une semaine typique où vous buvez ?	Episodes d'alternance BD / abstinence
<i>Intensité de la consommation</i>	Combien de verres standards/unités/doses ¹ d'alcool consommez-vous une occasion typique où vous buvez ?	Présence "d'effets physiologiques" du BD
<i>Vitesse de la consommation</i>	A quelle vitesse consommez-vous de l'alcool (nombre de verres standards/doses ¹ par heure) pendant une occasion typique où vous buvez ?	Vitesse de consommation
<i>Fréquence de l'ivresse</i>	Combien avez-vous eu des ivresses modérées (c'est-à-dire des difficultés d'élocution ou à marcher, désinhibition, nausées) et sévères (c'est-à-dire vomissements, perte de mémoire (<i>blackout</i>), forte gueule de bois) pendant les 12 derniers mois ?	Présence "d'effets psychologiques" des épisodes de BD Fréquence des épisodes de BD
	Pendant les 12 derniers mois, combien de fois avez-vous bu plus de "X" ² verres standards/unités/doses ¹ d'alcool en moins de 2 heures ?	Présence "d'effets physiologiques" du BD Fréquence des épisodes de BD
<i>Proportion des épisodes de BD</i>	Quel est le pourcentage de fois où vous êtes modérément et fortement ivre sur toutes vos occasions de boire ? (Si vous avez bu 10 fois et que vous avez été ivre 8 fois, cela fait 80%)	Proportion des épisodes de BD

¹ Le terme "verre standard/unité/dose d'alcool" doit être défini avec des exemples au début du questionnaire (avec des variations potentielles entre les pays), comme cela est en général proposé avec d'autres questionnaires sur la consommation d'alcool comme celui de l'AUDIT. Ensuite les mesures auto-rapportées par les participants doivent être converties en gramme d'éthanol pur pour obtenir des mesures standardisées et universelles de la consommation d'alcool.

² Le nombre de doses d'alcool ("X") doit être adapté pour chaque pays pour correspondre à 56 g (femmes) ou 70 g (hommes).

L'évaluation du BD doit être complétée par un contrôle ou une exclusion des variables qui peuvent interagir avec la consommation d'alcool ou avec les variables mesurées, et ainsi générer des biais, afin de garantir que les résultats observés soient spécifiquement liés aux habitudes de BD. Pour ce faire, nous suggérons que les études à venir sur le BD considèrent 6 facteurs (Figure 1), liés respectivement aux TUA sévères passés / présents, aux antécédents familiaux de TUA sévère, à l'exposition prénatale à l'alcool, à l'intoxication récente à l'alcool, à un autre état addictif et à l'état psychopathologique.

Premièrement, les futures études mesurant spécifiquement les corrélats du BD devraient vérifier que les *binge drinkers* ne présentent pas, de façon plus générale, un TUA passé ou présent. Pour ce faire, l'AUDIT et la TLFB (englobant la dernière année) constituent les mesures minimales de consommation d'alcool et pourraient être complétés par une estimation des facteurs de consommation à long terme (par exemple, l'âge du premier verre / ivresse, l'intensité / fréquence de la consommation sur la période de la vie entière). En effet, de nombreuses études antérieures ont inclus des *binge drinkers* avec un score AUDIT très élevé, certains d'entre eux présentant potentiellement un TUA sévère non diagnostiqué. Pour éviter un tel biais, les futurs protocoles expérimentaux pourraient inclure les critères du DSM-5 estimant la présence potentielle et l'intensité du TUA et / ou des biomarqueurs [par exemple, le phosphatidyléthanol, un biomarqueur émergent de la consommation modérée / forte d'alcool (Viel et al., 2012)] en plus des mesures auto-déclarées. Pour explorer l'influence spécifique des habitudes de BD, la méthode de sélection devrait également vérifier que les participants ne présentent pas d'antécédents familiaux de TUA sévère, ni de suspicion d'exposition prénatale à l'alcool (ou au moins contrôler la fréquence de ces antécédents personnels). Dans les études effectuant des mesures cognitives ou cérébrales, l'influence de la consommation aiguë d'alcool doit également être prise en compte pour s'assurer que les résultats ne sont pas contaminés par les conséquences persistantes d'une intoxication récente. La consommation au cours de la semaine précédant les tests ou juste avant les tests pourrait être contrôlée en confirmant l'absence d'intoxication aiguë (à l'aide d'un éthylotest électronique professionnel ou éventuellement d'une prise de sang) et en excluant les personnes ayant consommé plus de 2 verres par jour d'alcool au cours des 3 jours précédents et plus d'un verre le jour de l'évaluation, car les effets cognitifs d'une consommation récente peuvent durer même une fois l'alcool complètement éliminé (Tolstrup et al., 2014). Enfin, la présence de comorbidités (qui pourraient biaiser le phénotype de *binge drinker*) doit également être étudiée, à savoir (1) la dépendance aux autres substances ou la dépendance comportementale (sans drogue, par exemple l'addiction aux jeux), connues pour interagir avec des effets liés à l'alcool, peuvent être évaluées à l'aide d'un outil général de dépistage (par exemple, Deleuze et al., 2015); (2) les comorbidités psychopathologiques ayant une influence bien établie sur les processus psychologiques ou cognitifs peuvent être évaluées au moyen de questionnaires validés (par exemple, BDI, Beck et al., 1996 pour la dépression; STAI, Spielberger et al., 1983 pour l'anxiété; MINI, Lecrubier et al., 1997 pour un ensemble de troubles psychopathologiques). Aucune recommandation générale ne peut être faite concernant le choix de contrôler ces comorbidités ou d'exclure les participants qui les présentent, car ce choix peut varier en fonction des objectifs de l'étude. Par exemple, les études épidémiologiques pourraient inclure les *binge drinkers* avec une consommation de cannabis comorbide, car il s'agit d'une comorbidité très fréquente du BD et comme l'exclusion de ces participants conduirait à une vision biaisée des caractéristiques des *binge drinkers*. À l'inverse, les études en neurosciences ou neuropsychologiques explorant l'impact spécifique du BD sur la structure / fonction cérébrale devraient probablement exclure les *binge drinkers* consommant du cannabis (ou les considérer comme un groupe expérimental distinct), pour isoler les effets de l'alcool de ceux liés à d'autres conduites addictives.

Le contrôle de ces facteurs devrait également être appliqué au groupe témoin, car les non-buveurs peuvent présenter des profils psychologiques, cognitifs et cérébraux atypiques (par exemple, Gil-Hernandez et Garcia-Moreno, 2016; Hartley et al., 2004; Lannoy et al., 2018a). La catégorie des non-buveurs regroupe en effet les personnes présentant de nombreuses raisons d'être abstinents, y compris une consommation excessive d'alcool / de drogues par le passé. Les abstinents peuvent potentiellement appartenir à la catégorie des *sick-quitters*, c'est-à-dire des personnes ayant arrêté l'alcool à cause des problèmes engendrés par leur consommation, conduisant ainsi à une forte hétérogénéité. Nous recommandons de n'inclure que les personnes présentant une faible consommation d'alcool (AUDIT <8), sans épisode de BD avec des conséquences physiologiques et/ou psychologiques au cours des 12 derniers mois, et sans épisodes de BD réguliers sur la période de vie entière.

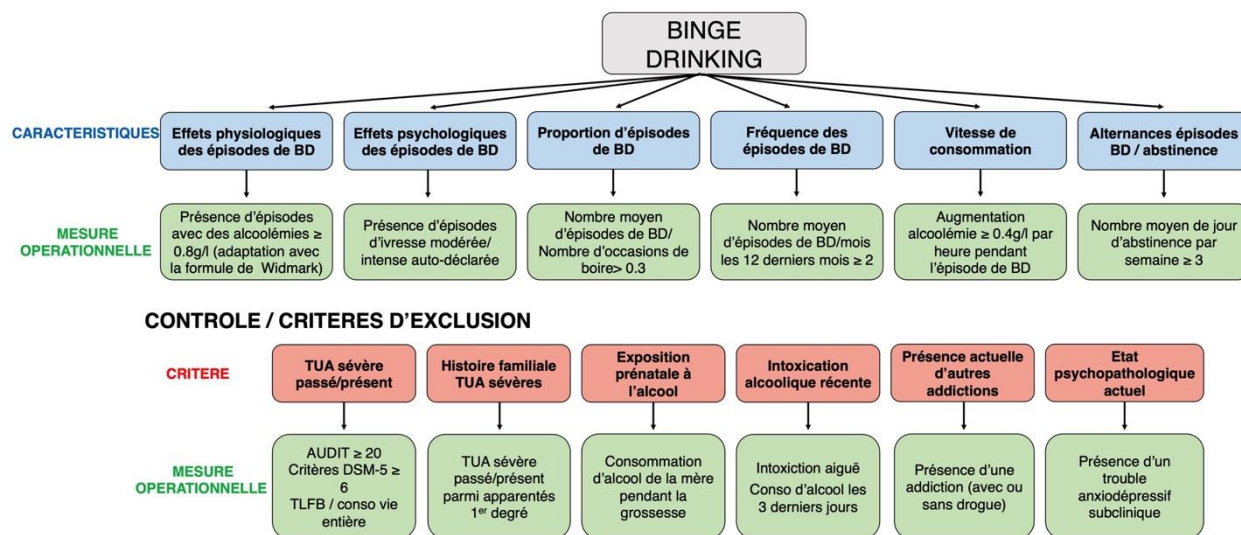


Figure 1. Critères proposés du binge drinking, mesures opérationnelles associées, et variables de contrôle / d'exclusion associées.

5. EXTENSION DE L'EXPLORATION DU BD A D'AUTRES POPULATIONS. AU DELA DE LA JEUNESSE : UNE PERSPECTIVE SUR LA VIE ENTIERE

Nos propositions pour clarifier le domaine de recherche sur le BD sont également d'une importance cruciale pour le développement d'études émergentes explorant ce mode de consommation parmi d'autres populations. En effet, la procédure de définition et d'évaluation présentée ci-dessus était principalement axée sur les jeunes, mais sa nature intégrative permet leur extension aux adultes et aux personnes âgées, qui présentent également des habitudes fréquentes de BD (Keyes et al., 2019 ; Han et al., 2019) et une proportion croissante de cas d'ivresse (Blazer et Wu, 2009 ; Richard et al., 2019) : 9,1% des 65 ans et plus déclarent avoir bu au moins 70 g d'éthanol en une seule fois au moins une fois au cours du mois dernier (SAMHSA, 2014). De plus, alors que 54,1% des jeunes adultes déclarent au moins un épisode de BD (défini comme la consommation de 84 g d'éthanol) au cours de la dernière année, le pourcentage dans le groupe des 65 à 75 ans est plus faible (19,7%) mais toujours élevé (Richard et al., 2019). Les épisodes de BD sont particulièrement répandus chez les hommes plus âgés (32,3%) comparativement aux femmes (8,6%). Un effet modérateur du sexe a également été montré chez les personnes de 57 à 85 ans, de sorte que 12,3% des hommes (3,3% des femmes) ont déclaré avoir bu plus de 56 g d'éthanol en une seule fois (Choi et Dinitto, 2011). Malgré la très large tranche d'âge utilisée, empêchant de tirer des conclusions liées à des catégories d'âge spécifiques, ces résultats sont inquiétants car le BD chez les personnes âgées est associé à une augmentation du nombre de visites chez le médecin (chez les 70+, Jenkins & Zucker, 2010) et conduit à un risque de mortalité plus élevé sur 20 ans (dans le groupe des 55-65 ans, Holahan et al., 2014).

En outre, lorsque l'on étudie les conséquences psychologiques et somatiques du BD, il ne faut pas oublier que celles-ci peuvent être modulées par des facteurs individuels tels que l'âge, le genre, le sexe ou des variables physiologiques. Par exemple, les femmes âgées peuvent être plus à risque de souffrir des effets délétères du BD même si elles présentent moins d'épisodes de BD que les hommes (Choi et Dinitto, 2011), ce qui peut être en partie dû au fait que les femmes ont un volume de distribution d'alcool et des capacités métaboliques plus faibles, augmentant ainsi l'alcoolémie pour une même quantité consommée (Blow & Barry, 2002). Un autre exemple est que l'indice de masse corporelle a un impact sur l'alcoolémie, la même quantité d'alcool conduisant à une alcoolémie plus élevée pour un IMC faible par rapport à un IMC élevé (Jones, 2007), ce qui peut entraîner des conséquences psychologiques et cognitives plus graves. Le contexte

peut également moduler les conséquences du BD, comme décrit ci-dessus dans les populations jeunes. Il convient également d'examiner l'interaction entre ces facteurs (âge, sexe, IMC, apport alimentaire) car ils peuvent potentialiser les effets délétères du BD sur la santé, en particulier chez les personnes âgées. Dans l'ensemble, bien que la définition et l'évaluation du BD proposées ci-dessus puissent être appliquées à toutes les populations, une attention particulière devrait être accordée au sexe et aux caractéristiques physiologiques lors de l'exploration des conséquences du BD à l'âge adulte. Les futurs travaux pourraient même adapter les critères d'évaluation du BD chez les personnes âgées, compte tenu des modifications des facteurs liés à l'alcool (par exemple, la tolérance, le sevrage) dans cette population.

6. MODELES ANIMAUX ET RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Les questions soulevées ici concernant la définition / évaluation du BD en clinique se posent également en recherche préclinique, où différents modèles utiles à l'étude du BD ont été développés. L'absence de définition claire du BD pose donc des problèmes puisque c'est sur elle que doit se baser la modélisation animale. Les modèles animaux sont utiles pour étudier les bases neurobiologiques de la vulnérabilité au BD et leur rôle dans le développement des TUA. Ils aident également à trouver de nouvelles pharmacothérapies. Cependant, il est crucial d'utiliser une définition consensuelle avec des critères précis pour avoir un modèle pertinent avec une bonne validité de ressemblance (phénotype), de construit (circuits cérébraux impliqués) et de prédiction (efficacité des traitements). A ce jour, les modèles présentent la limite importante de ne pas intégrer la dimension sociale du comportement de BD (par exemple les interactions sociales ou la pression des pairs). De nombreuses études ont utilisé l'exposition passive (forcée) à l'alcool (c'est-à-dire le gavage, l'inhalation ou les injections intrapéritonéales) chez les rats ou souris. Les procédures utilisant une exposition passive d'alcool permettent de bien contrôler la dose d'exposition et permettent aussi une augmentation rapide de l'alcoolémie, mais elles ne peuvent pas être utilisées pour étudier les facteurs individuels et environnementaux liés au BD, et surtout la vulnérabilité à développer ce comportement complexe. L'un des modèles les plus utilisés pour étudier le BD pendant l'adolescence consiste à injecter par voie intrapéritonéale de l'alcool (3 g d'éthanol pur par kg de poids corporel, permettant d'atteindre une alcoolémie d'environ 2 g/l) de façon répétée et intermittente (Pascual et al., 2007). L'idée initiale était de mimer la répétition de cycles comprenant épisodes de BD et d'abstinence. Il se caractérise donc par l'injection d'alcool (3 g/kg) par jour pendant deux jours, avec 2 jours d'abstinence entre chaque cycle de 2 jours de BD, et ce durant 15 jours, soit au total 8 injections d'alcool (Pascual et al., 2007). D'autres protocoles utilisent une procédure d'ingestion volontaire d'alcool. Le plus populaire est le modèle de consommation pendant la phase nocturne (DID, *drinking in the dark*), favorisant des niveaux élevés de consommation d'éthanol au début de cette phase (pendant laquelle les animaux sont actifs). Dans ce modèle DID, l'alcoolémie atteinte est pertinente sur le plan pharmacologique mais ce modèle utilise en général des souches de souris alcoolopréférantes (Rhodes et al., 2005). Même si des niveaux élevés d'alcoolémie sont rapidement atteints, ce modèle utilise principalement des souris consanguines préférant l'alcool, présentant ainsi un intérêt limité à cause du biais génétique. Récemment, un nouveau modèle a été proposé combinant un accès intermittent à deux biberons (eau et alcool 20% : Wise, 1973) et des procédures d'auto-administration opérante (Jeanblanc et al., 2018a) : des rats mâles non-consanguins s'auto-administrent volontairement beaucoup d'alcool en seulement 15 minutes (Figure 2). Dans ce modèle, les rats consomment donc de l'alcool à 20% très rapidement jusqu'à atteindre une alcoolémie élevée ($\geq 0,8\text{g/l}$, même seuil que chez l'homme) et présenter des signes d'intoxication (tels que l'ataxie ou la sédation). Dans ce modèle, les animaux consomment plus et plus rapidement que dans les autres modèles permettant d'obtenir des buveurs « modérés » et des « gros » buveurs (Figure 2A, B). Les animaux binge drinkers présentent après plusieurs semaines des signes d'atteintes hépatiques avec une stéatose (Figure 2D). Ce modèle permet d'étudier la vulnérabilité au BD, car on observe une variabilité inter-individuelle suffisante. La motivation et la perte de contrôle sur la consommation d'alcool peuvent aussi être évaluées dans cette procédure opérante dans laquelle les rats doivent appuyer sur un levier pour obtenir l'alcool (Figure 2C).

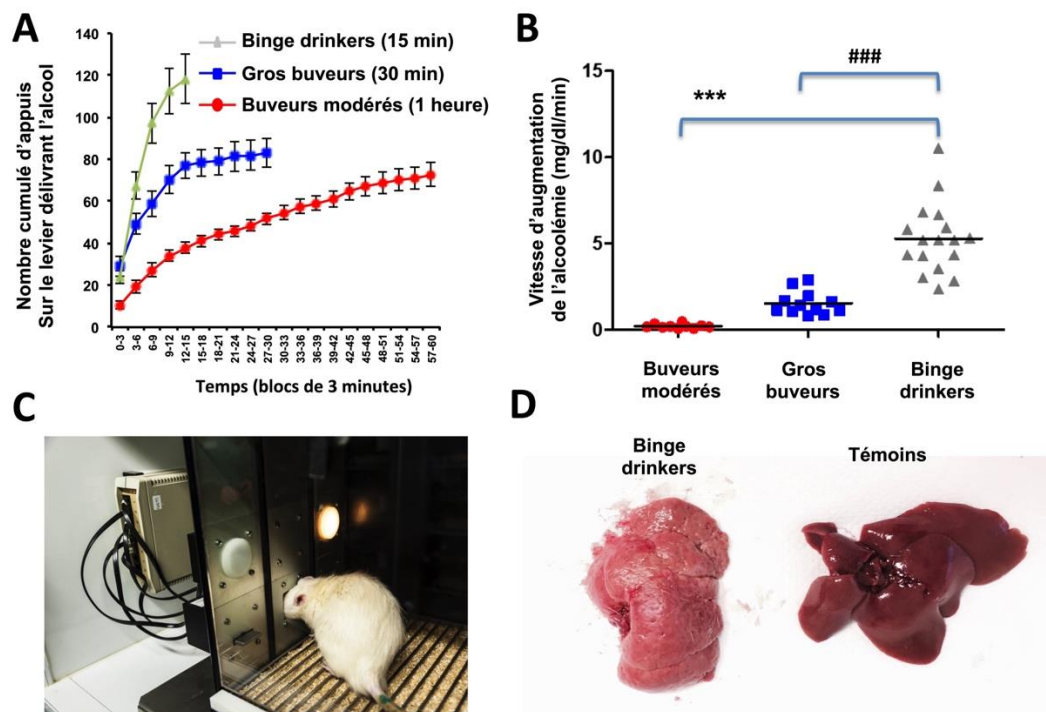


Figure 2. Modèle animal utile pour l'étude du BD. A : Différents groupes d'animaux sont comparés en fonction du temps passé dans la chambre d'auto-administration (photo en C). Les courbes du nombre cumulé d'appuis permet de distinguer 3 groupes : les « buveurs modérés », les « gros buveurs » et les « binge drinkers ». Le groupe des binge drinkers montre une augmentation beaucoup plus rapide de la consommation et un maximum de consommation aussi plus élevé que celui des 2 autres groupes. B : Vitesse d'augmentation du nombre d'appui montrant une plus grande vitesse chez les rats binge drinkers. C : photo d'un rat dans une cage d'auto-administration opérante dans laquelle l'animal appuis sur un levier pour avoir accès à 0.1ml d'une solution contenant de l'éthanol. D : vue macroscopique du foie d'un animal après plusieurs semaines de BD et d'un rat témoin. D'après Jeanblanc et al., 2018a et 2018b.

En plus de sa forte validité apparente, le modèle a une très bonne validité prédictive, car le BD est réduit par toutes les pharmacothérapies actuelles utilisées dans les TUA (González-Marín et al., 2018). Le modèle de BD opérant est également intéressant en ce qui concerne la fenêtre temporelle, car les animaux peuvent présenter ce comportement de BD pendant plusieurs mois (3/6/12 mois), permettant ainsi une exploration chronique du BD (Jeanblanc et al., 2018a). L'espérance de vie du rat étant d'environ 2 ans, cette fenêtre correspond à 10/20/40 ans chez l'homme, ce qui est utile car les études précliniques sur le BD étudient généralement une exposition de courte durée (généralement quelques jours), qui peut être insuffisante pour les troubles cognitifs et somatiques induits par le BD. Enfin, 7 critères ont été proposés pour un modèle animal idéal par Jeanblanc et al. (2018b) : (1) ingestion volontaire (sans privation de nourriture ni adulation par le sucre) ; (2) quantité (alcoolémie $\geq 0,8$ g/l) / signes visibles d'intoxication comportementale ; (3) prise rapide ; (4) durée (au moins subchronique : plusieurs semaines) ; (5) fréquence / intermittence (quelques jours d'abstinence) ; (6) dommages cérébraux / cognitifs / somatiques (comme sur le foie) ; (7) grande variabilité interindividuelle. Des progrès ont ainsi été réalisés pour améliorer la validité apparente dans le modèle animal de BD, contribuant à sa compréhension et à sa définition, mais des questionnements subsistent concernant la caractérisation des différences liées au sexe et à l'âge.

7. ALLER DE L'AVANT : QUELLES PERSPECTIVES EXPERIMENTALES ?

Les propositions présentées ci-dessus, tout en constituant une avancée dans l'exploration du BD, ne doivent bien entendu pas être considérées comme des conclusions définitives. Leur validité expérimentale et clinique devra être approfondie par de futures études, notamment en développant 3 pistes expérimentales :

(1) *Amélioration des mesures d'auto-évaluation* : l'évaluation de nos 6 critères repose exclusivement sur des mesures autodéclarées, qui sont connues pour être assez imprécises (Andreasson, 2016 ; Lake et al., 2015) et potentiellement influencées par la désirabilité sociale ou les biais cognitifs / mémoire (par exemple, la sous-estimation de l'ivresse psychologique, en particulier chez les jeunes). Comme ces mesures restent les plus utilisées dans les études sur le BD, leur fiabilité / spécificité devrait donc être améliorée. Cela pourrait se faire au moyen d'études transversales déterminant (a) la cohérence entre les mesures de consommation d'alcool, mais également entre la consommation d'alcool et les conséquences de la consommation d'alcool (par exemple, entre les épisodes d'ivresse auto-déclarés et la gueule de bois et les *blackouts*) grâce à des analyses de fiabilité et de corrélation ; (b) le seuil auquel les mesures (c'est-à-dire les grammes d'éthanol par occasion, la vitesse de consommation et le score de BD) montrent la plus forte cohérence. Le critère NIAAA de 56 à 70 g restant le plus couramment accepté, il constitue une base fiable pour explorer (par exemple en utilisant les analyses de type *Receiver Operating Characteristic* [ROC]) quel seuil (score de BD, calculé à l'aide de la formule mentionnée ci-dessus) reflète avec précision les habitudes de BD. Plusieurs courbes ROC pourraient être utilisées en fonction de la fréquence de consommation (par exemple, 1X / mois, 2X / mois, 1X / semaine, 2X / semaine) pour observer différents modèles de BD. Pour soutenir la spécificité des critères de BD, il convient également de tester si les participants identifiés avec ces critères diffèrent de ceux présentant un potentiel TUA (screené à l'aide d'outils classiques tels que l'AUDIT). Une manière plus ambitieuse d'améliorer les mesures auto-déclarées consiste à utiliser des évaluations répétées déterminant la stabilité de la mesure (par exemple, sur une période de 12 mois, Courtney et Polich, 2009), ce qui impliquerait des suivis longitudinaux. Ces études longitudinales permettraient également de distinguer les *binge drinkers* « stables / persistants » des *ex-binge drinkers*. Nous proposons de considérer comme *ex-binge drinker* un individu qui a été caractérisé comme *binge drinker* selon les 6 critères dans le passé mais qui n'a présenté aucun épisode BD physiologique ou psychologique au cours des 12 derniers mois. L'évaluation écologique momentané (Ecological Momentary Assessment, EMA, Kuntsche & Labhart, 2013 ; Shiffman, 2009), qui permet de mesurer la consommation en temps réel grâce à de brèves évaluations via smartphone pendant les occasions de consommation, pourrait améliorer encore l'évaluation du BD en réduisant les biais d'évaluation générés par le délai entre la consommation et l'évaluation (Ekholm, 2004 ; Gmel et Dappen, 2007). De tels biais sont particulièrement préoccupants : une corrélation de .72 a été trouvée entre l'alcoolémie réelle et les consommations d'alcool déclarées (Perrine et al., 1995), mais cette corrélation qui semble satisfaisante masque une importante hétérogénéité interindividuelle (corrélations individuelles : -.07 à .92). L'évaluation écologique momentané pourrait également être utilisée pour estimer les conséquences de la consommation d'alcool à des niveaux physiologiques / cognitifs le lendemain matin (Labhart et al., 2018), et pour calculer l'alcoolémie atteinte au cours d'un épisode typique de consommation d'alcool (qui pourrait être comparée à l'alcoolémie obtenue par le biais d'auto-questionnaires *ad hoc*, pour évaluer leur fiabilité respective). Certaines études préliminaires ont été menées avec cette méthode, évaluant la consommation d'alcool (Groefsema et al., 2019) ou l'alcoolémie (Carpenter et al., 2019). Cependant, avant de généraliser l'utilisation de l'évaluation écologique momentané, les évaluations de suivi doivent vérifier l'observance des participants envers cette méthode, en testant à quelle fréquence ils signalent effectivement la consommation d'alcool en temps réel pendant l'intoxication alcoolique.

(2) *Évaluation des facteurs environnementaux et psychologiques* : cela permettrait de détecter des contributeurs complémentaires au BD, qui devraient être intégrés dans la définition / évaluation. Par exemple, en ce qui concerne les facteurs environnementaux, la "pré-chauffe" ou « pré-soirée » (« *pre-gaming* », c'est-à-dire les

consommations massives à la maison avant de sortir, ou les consommations d'alcool sur le parking avec un stock d'alcool dans le coffre de voiture avant d'entrer en boîte de nuit) a été identifiée comme un facteur de risque majeur de BD chez les étudiants, au-delà des mesures de consommation traditionnelles (Haas et al., 2012). Concernant les facteurs psychologiques, les motifs de consommation d'alcool sont un déterminant clé des comportements de BD. Les modèles classiques (Cooper et al., 1995) ont distingué plusieurs dimensions de motivation, y compris l'amélioration (c'est-à-dire boire pour vivre des émotions positives), sociale (c'est-à-dire boire pour optimiser les échanges interpersonnels pendant les fêtes), la conformité (c'est-à-dire boire pour éviter d'être rejeté par les autres) mais aussi le coping (c'est-à-dire boire pour faire face à des émotions négatives), qui pourraient être différenciellement impliquées dans le BD. Des questionnaires validés (par exemple, forme courte du *Drinking Motive Questionnaire Revised*, Kuntsche et al., 2006) peuvent évaluer ces motivations, ce qui pourrait également permettre de distinguer différents sous-types de BD en fonction des raisons de boire qui leur sont associées. Dans le même ordre d'idées, il convient de clarifier l'influence précise de plusieurs variables psychologiques (par exemple l'impulsivité, l'estime de soi ou les traits de personnalité) et interpersonnelles (par exemple les normes sociales ou l'identité de groupe) sur le BD.

(3) *Inclure les critères basés sur les neurosciences dans la définition / évaluation du BD* : un puissant moyen de renforcer la proposition selon laquelle le BD constitue un modèle spécifique de consommation d'alcool consiste à identifier son impact idiosyncratique sur le fonctionnement cognitif et cérébral. Cette ligne de recherche a été lancée dans des études comparant les *binge drinkers* et les buveurs réguliers présentant une consommation globale similaire (Maurage et al., 2012), mais des études longitudinales devraient approfondir ces résultats. A cet effet, les participants doivent être recrutés avant l'émergence du BD : les mesures cognitives et cérébrales peuvent être étudiées avant l'apparition du BD, puis à 6 (définition classique), 9, 12, 15, 18, 21 et 24 mois (par exemple, Goudriaan et al., 2007 ; Jurk et al., 2016). De telles conceptions longitudinales ont été initiées (par exemple, Meda et al., 2018 ; Ruan et al., 2019), et pourraient être étendues pour déterminer les troubles progressifs de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives (par exemple, Diamond et al., 2013 ; Fan et al., 2002) mais aussi dans la structure ou le fonctionnement du cerveau. De plus, la variation de la période à laquelle les dégradations apparaissent en fonction de l'intensité du BD doit également être déterminée.

8. CONCLUSION

Capitalisant sur une revue de littérature exhaustive, nous avons proposé une définition intégrée du BD basée sur 6 critères, offrant une bonne conceptualisation et une distinction claire avec d'autres profils sub-cliniques de consommation d'alcool. La définition a ensuite été opérationnalisée par les recommandations d'une évaluation du BD valide, garantissant la fiabilité et la comparabilité des futures études. Une telle combinaison entre définition et évaluation, tout en restant à approfondir et à affiner, comme souligné dans la section perspective, est déjà d'une importance critique au niveau (1) théorique, en clarifiant le concept, ouvrant la voie à son inclusion en tant qu'entité spécifique dans les futures nosographies ; (2) empirique, en surmontant l'hétérogénéité actuelle entre les études concernant les critères d'inclusion / exclusion et la définition expérimentale du groupe de *binge drinkers* ; (3) clinique, en offrant la possibilité d'identifier sans ambiguïté les populations de *binge drinkers*, ouvrant ainsi la porte à des interventions préventives et prophylactiques ciblées (Anderson-Carpenter et al., 2016 ; Carey & Miller, 2016).

Contribution des auteurs : Tous les auteurs ont contribué de manière significative à l'article. Tous les auteurs ont lu et accepté de publier cet article.

Liens et/ou conflits d'intérêts : auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec la présente étude.

Financements : Pierre Maurage (Senior Research Associate) est financé par le Fonds belge pour la recherche scientifique (F.R.S.-FNRS, France). Le réseau REUNIRA (réseau national de recherche sur l'alcool) est financé par la Mission

française de lutte contre les drogues et les dépendances (MILDECA). Le présent travail a été réalisé après trois réunions du groupe de travail REUNIRA. Ces fonds n'ont exercé aucune direction éditoriale ni censure sur aucune partie de cet article.

Remerciements : Nous remercions chaleureusement le Dr Anne-Lise Pitel pour ses réflexions sur les versions précédentes du document. Nous remercions aussi tous les participants au réseau REUNIRA : Nicolas Cabé, Farid Benzerouk, Alain Dervaux, Georges Brousse, Guillaume Airagnes, Florence Vorspan et Benjamin Rolland.

Citation de l'article : Vers une définition opérationnelle du binge drinking : une nécessité diagnostique et de recherche, Mauraige P, Lannoy S, Mange J, Grynberg D, Beaunieux H, Banovic I, Gierski F, Naassila M, Alcoologie et Addictologie, 2020, 42(2) : 33-58.

9. REFERENCES

1. Adan A, Navarro JF, Forero DA (2016) Personality profile of binge drinking in university students is modulated by sex. A study using the Alternative Five Factor Model. *Drug Alcohol Depend* 165:120-125. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.05.015>
2. American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington.
3. Ames SL, Wong SW, Bechara A, Cappelli C, Dust M, Grenard JL, Stacy AW (2014) Neural correlates of a Go/NoGo task with alcohol stimuli in light and heavy young drinkers. *Behav Brain Res* 274:382-389. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.039>
4. Anderson-Carpenter KD, Watson-Thompson J, Chaney L, Jones M (2016) Reducing binge drinking in adolescents through implementation of the strategic prevention framework. *Am J Community Psychol* 57:36-46. <https://doi.org/10.1002/ajcp.12029>
5. Andreasson S (2016) Better options than self-report of consumption. *Addiction* 111:1727-1728. <https://doi.org/10.1111/add.13278>
6. Archie S, Zangeneh Kazemi A, Akhtar-Danesh N (2012) Concurrent binge drinking and depression among Canadian youth: prevalence, patterns, and suicidality. *Alcohol* 46:165-172. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.07.001>
7. Babor TF, Higgins-Biddle JC (2001) Brief intervention for hazardous and harmful drinking: a manual for use in primary care. 1st ed. World Health Organization, Geneva.
8. Babor T, Higgins-Biddle J, Saunders J, Monteiro M (2001) The alcohol use disorders identification test: guidelines for use in primary care. 1st ed. World Health Organization, Geneva.
9. Banca P, Lange I, Worbe Y, Howell NA, Irvine M, Harrison NA, Moutoussis M, Voon V (2016) Reflection impulsivity in binge drinking: behavioural and volumetric correlates: Impulsivity in binge drinking. *Addict Biol* 21:504-515. <https://doi.org/10.1111/adb.12227>
10. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, Moretti M, Pozzato G, Chayes ZW, Schaefer C, Lieber CS (2001) Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 25:502-507. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2001.tb02242.x>
11. Beck AT, Steer RA, Brown GK (1996) Beck Depression Inventory Manual. 1st ed. Psychological Corporation, San Antonio.
12. Becker HC (1998) Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World* 22:25-33.
13. Bekman NM, Winward JL, Lau LL, Wagner CC, Brown SA (2013) The impact of adolescent binge drinking and sustained abstinence on affective state. *Alcohol Clin Exp Res* 37:1432-1439. <https://doi.org/10.1111/acer.12096>
14. Bjork JM, Gilman JM (2014) The effects of acute alcohol administration on the human brain: insights from neuroimaging. *Neuropharmacology* 84:101-110. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.07.039>
15. Black N, Mullan B (2015) An intervention to decrease heavy episodic drinking in college students: The effect of executive function training. *J Am Coll Health* 63:280-284. <https://doi.org/10.1080/07448481.2014.990969>
16. Blazer DG, Wu LT (2009) The epidemiology of at-risk and binge drinking among middle-aged and elderly community adults: National Survey on Drug Use and Health. *Am J Psychiatry* 166:1162-1169. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09010016>
17. Blow FC, Barry KL (2002) Use and misuse of alcohol among older women. *Alcohol Res Health* 26:308-315.
18. Bø R, Aker M, Billieux J, Landrø NI (2016a) Binge drinkers are fast, able to stop - but they fail to adjust. *J Int Neuropsychol Soc* 22:38-46. <https://doi.org/10.1017/S1355617715001204>
19. Bø R, Billieux J, Gjerde LC, Eilertsen EM, Landrø NI (2017) Do executive functions predict binge-drinking patterns? Evidence from a longitudinal study in young adulthood. *Front Psychol* 8:489. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00489>
20. Bø R, Billieux J, Landrø NI (2016b) Binge drinking is characterized by decisions favoring positive and discounting negative consequences. *Addict Res Theory* 6:499-506. <https://doi.org/10.3109/16066359.2016.1174215>
21. Bø R, Billieux J, Landrø NI (2016c) Which facets of impulsivity predict binge drinking? *Addict Behav Rep* 3:43-47. <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2016.03.001>
22. Bradley KA, Bush KR, Davis TM, Dobie DJ, Burman ML, Rutter CM, Kivlahan DR (2001) Binge drinking among female Veterans Affairs patients: prevalence and associated risks. *Psychol Addict Behav* 15:297-305. <https://doi.org/10.1037//0893-164x.15.4.297>
23. Bühler M, Mann K (2011) Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. *Alcohol Clin Exp Res* 35:1771-1793. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01540.x>

24. Campanella S, Peigneux P, Petit G, Lallemand F, Saeremans M, Noël X, Metens T, Nouali M, De Tiège X, De Witte P, Ward R, Verbanck P (2013) Increased cortical activity in binge drinkers during working memory task: A preliminary assessment through a functional magnetic resonance imaging study. *PLoS ONE* 8:e62260. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062260>
25. Carbia C, Cadaveira F, Caamaño-Isorna F, Rodríguez-Holguín S, Corral M (2017b) Binge drinking during adolescence and young adulthood is associated with deficits in verbal episodic memory. *PLoS ONE* 12:e0171393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171393>
26. Carbia C, Cadaveira F, Caamaño-Isorna F, Rodríguez Holguín S, Corral M (2017a) Binge drinking trajectory and decision-making during late adolescence: Gender and developmental differences. *Front Psychol* 8:783 <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00783>
27. Carbia C, Corral M, Doallo S, Caamaño-Isorna F (2018b) The dual-process model in young adults with a consistent binge drinking trajectory into adulthood. *Drug Alcohol Depend* 186:113-119. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.01.023>
28. Carbia C, López-Caneda E, Corral M, Cadaveira F (2018a) A systematic review of neuropsychological studies involving young binge drinkers. *Neurosci Biobehav Rev* 90:332-349. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.04.013>
29. Carey KB, Miller MB (2016) One size should not fit all, so use the right tool for the job. *Addiction* 111:1729-1730. <https://doi.org/10.1111/add.13283>
30. Carey KB (2001) Understanding binge drinking: introduction to the special issue. *Psychol Addict Behav* 15:283-286. <https://doi.org/10.1037/0893-164x.15.4.283>
31. Carlson SR, Johnson SC, Jacobs PC (2010) Disinhibited characteristics and binge drinking among university student drinkers. *Addict Behav* 35:242-251. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2009.10.020>
32. Carpenter RW, Padovano HT, Emery NN, Miranda R (2019) Rate of alcohol consumption in the daily life of adolescents and emerging adults. *Psychopharmacology* 236:3111-3124. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05262-8>
33. Choi NG, Dinitto DM (2011) Heavy/binge drinking and depressive symptoms in older adults: gender differences. *Int J Geriatr Psychiatry* 26:860-868. <https://doi.org/10.1002/gps.2616>
34. Cohen-Gilbert JE, Nickerson LD, Sneider JT, Oot EN, Seraikas AM, Rohan ML, Silveri MM (2017) College binge drinking associated with decreased frontal activation to negative emotional distractors during inhibitory control. *Front Psychol* 8:1650. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01650>
35. Connell AM, Patton E, McKillop H (2015) Binge drinking, depression, and electrocortical responses to emotional images. *Psychol Addict Behav* 29:673-682. <https://doi.org/10.1037/adb0000071>
36. Cooper ML, Frone MR, Russell MA, Mudar P (1995) Drinking to regulate positive and negative emotions: a motivational model of alcohol use. *J Pers Soc Psychol* 69:990-1005. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.69.5.990>
37. Correas A, Cuesta P, López-Caneda E, Rodríguez-Holguín S, García-Moreno LM, Pineda-Pardo JA, Cadaveira F, Maestú F (2016) Functional and structural brain connectivity of young binge drinkers: a follow-up study. *Sci Rep* 6:31293. <https://doi.org/10.1038/srep31293>
38. Correas A, López-Caneda E, Beaton L, Holguín SR, García-Moreno L, Antón-Toro L, Cadaveira F, Maestú F, Marinkovic K (2019) Decreased event-related theta power and phase-synchrony in young binge drinkers during target detection: An anatomically-constrained MEG approach. *J Psychopharmacol* 33:335-346. <https://doi.org/10.1177/0269881118805498>
39. Cortés-Tomás MT, Giménez-Costa JA, Motos-Sellés P, Sancerni-Beitia MD (2016) Different versions of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as screening instruments for underage binge drinking. *Drug Alcohol Depend* 158:52-59. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.10.033>
40. Courtney KE, Polich J (2009) Binge drinking in young adults: Data, definitions, and determinants. *Psychol Bull* 135:142-156. <https://doi.org/10.1037/a0014414>
41. Courtney KE, Polich J (2010) Binge drinking effects on EEG in young adult humans. *Int. J Environ Res Public Health* 7:2325-2336. <https://doi.org/10.3390/ijerph7052325>
42. Crego A, Holguín SR, Parada M, Mota N, Corral M, Cadaveira F (2009) Binge drinking affects attentional and visual working memory processing in young university students. *Alcohol Clin Exp Res* 33:1870-1879. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01025.x>
43. Crego A, Cadaveira F, Parada M, Corral M, Caamaño-Isorna F, Rodríguez-Holguín S (2012) Increased amplitude of P3 event-related potential in young binge drinkers. *Alcohol* 46:415-425. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.10.002>
44. Czapla M, Simon JJ, Friederich HC, Herpertz SC, Zimmermann P, Loeber S (2015) Is binge drinking in young adults associated with an alcohol-specific impairment of response inhibition. *Eur Addict Res* 21:105-113. <https://doi.org/10.1159/000367939>
45. DeCoster J, Iselin AMR, Gallucci M (2009) A conceptual and empirical examination of justifications for dichotomization. *Psychol Methods* 14:349-366. <https://doi.org/10.1037/a0016956>
46. Deleuze J, Rochat L, Romo L, Van der Linden M, Achab S, Thorens G, Khazaal Y, Zullino D, Maurage P, Rothen S, Billieux J (2015) Prevalence and characteristics of addictive behaviors in a community sample: A latent class analysis. *Addict Behav Rep* 1:49-56. <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2015.04.001>
47. Dguzeh U, Haddad NC, Smith KTS, Johnson JO, Doye AA, Gwathmey JK, Haddad GE (2018) Alcoholism: A multi-systemic cellular insult to organs. *Int J Environ Res Public Health* 15:E1083. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061083>
48. Diamond A (2013) Executive functions. *Annu Rev Psychol* 64:135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
49. Dormal V, Lannoy S, Maurage P (2019) Impact of exchange stay on alcohol consumption: Longitudinal exploration in a large sample of European students. *Alcohol Clin Exp Res* 43:1220-1224. <https://doi.org/10.1111/acer.14028>
50. Dulin PL, Alvarado CE, Fitterling JM, Gonzalez VM (2017) Comparisons of alcohol consumption by timeline follow back vs. smartphone-based daily interviews. *Addict Res Theory* 25:195-200. <https://doi.org/10.1080/16066359.2016.1239081>
51. Ehlers CL, Phillips E, Finnerman G, Gilder D, Lau P, Criado J (2007) P3 components and adolescent binge drinking in Southwest California Indians. *Neurotoxicol Teratol* 29:153-163. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.11.013>
52. Ekholm O (2004) Influence of the recall period on self-reported alcohol intake. *Eur J Clin Nutr* 58:60-63. <https://doi.org/10.1038/sj.eicn.1601746>
53. Enoch MA (2006) Genetic and environmental influences on the development of alcoholism: resilience vs. risk. *Ann N Y Acad Sci* 1094:193-201. <https://doi.org/10.1196/annals.1376.019>

54. Fan J, Mccandliss B, Sommer T, Raz A, Posner MI (2002) Testing the efficiency and Independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci* 14:340-347. <https://doi.org/10.1162/089892902317361886>
55. Field M, Wiers RW, Christiansen P, Fillmore MT, Verster JC (2010) Acute alcohol effects on inhibitory control and implicit cognition: implications for loss of control over drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 34:1346-1352. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01218.x>
56. Fillmore MT, Jude R (2011) Defining “binge” drinking as five drinks per occasion or drinking to a 0.08% BAC: which is more sensitive to risk? *Am J Addict* 20:468-475. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2011.00156.x>
57. Finnigan F, Hammersley R, Millar K (1998) Effects of meal composition on blood alcohol level, psychomotor performance and subjective state after ingestion of alcohol. *Appetite* 31:361-375. <https://doi.org/10.1006/appe.1998.0168>
58. GBD 2016 Alcohol Collaborators (2018) Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 392:1015-1035. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2)
59. Gierski F, Benzerouk F, De Wever E, Duka T, Kaladjian A, Quaglini V, Naassila M (2017) Cloninger’s temperament and character dimensions of personality and binge drinking among college students. *Alcohol Clin Exp Res* 41:1970-1979. <https://doi.org/10.1111/acer.13497>
60. Gil-Hernandez S, Garcia-Moreno LM (2016) Executive performance and dysexecutive symptoms in binge drinking adolescents. *Alcohol* 51:79-87. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2016.01.003>
61. Gil-Hernandez S, Mateos P, Porras C, Garcia-Gomez R, Navarro E, Garcia-Moreno LM (2017) Alcohol binge drinking and executive functioning during adolescent brain development. *Front Psychol* 8:1638. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01638>
62. Glassman TJ (2010) Alcohol measures and terms: a perfect storm for chronic confusion. *J Am Coll Health* 58:397-399. <https://doi.org/10.1080/07448480903380292>
63. Gmel G, Daepfen JB (2007) Recall bias for seven-day recall measurement of alcohol consumption among emergency department patients: implications for case-crossover designs. *J Stud Alcohol Drugs* 68:303-310. <https://doi.org/10.15288/jsad.2007.68.303>
64. Gmel G, Kuntsche E, Rehm J (2011) Risky single-occasion drinking: bingeing is not bingeing. *Addiction* 106:1037-1045. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03167.x>
65. Gonzalez VM, Reynolds B, Skewes MC (2011) Role of impulsivity in the relationship between depression and alcohol problems among emerging adult college drinkers. *Exp Clin Psychopharmacol* 19:303-313. <https://doi.org/10.1037/a0022720>
66. González-Marín MC, Lebourgeois S, Jeanblanc J, Diouf M, Naassila M (2018) Evaluation of alcohol use disorders pharmacotherapies in a new preclinical model of binge drinking. *Neuropharmacology* 140:14-24. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.07.015>
67. Goudriaan AE, Grekin ER, Sher KJ (2007) Decision making and binge drinking: A longitudinal study. *Alcohol Clin Exp Res* 31:928-938. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00378.x>
68. Goudriaan AE, Grekin ER, Sher KJ (2011) Decision making and response inhibition as predictors of heavy alcohol use: A prospective study. *Alcohol Clin Exp Res* 35:1050-1057. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01437.x>
69. Groefsema M, Luijten M, Engels R, Kuntsche E (2019) Young adults do not catch up missed drinks when starting later at night: An ecological momentary assessment study. *Exp Clin Psychopharmacol* 27:160-165. <https://doi.org/10.1037/pha0000236>
70. Gutwinski S, Schreiter S, Priller J, Hensler J, Wiers CE, Heinz A (2018) Drink and think: Impact of alcohol on cognitive functions and dementia - Evidence of dose-related effects. *Pharmacopsychiatry* 51:136-143. <https://doi.org/10.1055/s-0043-118664>
71. Haas AL, Smith SK, Kagan K, Jacob T (2012) Pre-college pre-gaming: practices, risk factors, and relationship to other indices of problematic drinking during the transition from high school to college. *Psychol Addict Behav* 26:931-938. <https://doi.org/10.1037/a0029765>
72. Hallgren K, McCrady B (2013) Interference in the alcohol Stroop task with college student binge drinkers. *J Behav Health* 2:112-119. <https://doi.org/10.5455/jbh.20130224082728>
73. Han BH, Moore AA, Ferris R, Palamar JJ (2019) Binge drinking among older adults in the United States, 2015 to 2017. *J Am Geriatr Soc* 67:2139-2144. <https://doi.org/10.1111/jgs.16071>
74. Hartley DE, Elsabagh S, File SE (2004) Binge drinking and sex: Effects on mood and cognitive function in healthy young volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 78:611-619. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.04.027>
75. Heffernan T, Clark R, Bartholomew J, Ling J, Stephens S (2010) Does binge drinking in teenagers affect their everyday prospective memory? *Drug Alcohol Depend* 109:73-78. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.12.013>
76. Heffernan T, O’Neill T (2012) Time based prospective memory deficits associated with binge drinking: Evidence from the Cambridge Prospective Memory Test (CAMPROMPT). *Drug Alcohol Depend* 123:207-212. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.11.014>
77. Henges AL, Marcziński CA (2012) Impulsivity and alcohol consumption in young social drinkers. *Addict Behav* 37:217-220. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.09.013>
78. Hermens DF, Lagopoulos J, Tobias-Webb J, De Regt T, Dore G, Juckes L, Latt N, Hickie IB (2013a) Pathways to alcohol-induced brain impairment in young people: a review. *Cortex* 49:3-17. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.05.021>
79. Hermens DF, Lee RSC, De Regt T, Lagopoulos J, Naismith SL, Scott EM, Hickie IB (2013b) Neuropsychological functioning is compromised in binge drinking young adults with depression. *Psychiatry Res* 210:256-262. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.001>
80. Hingson RW, Zha W, White AM (2017) Drinking beyond the binge threshold: Predictors, consequences, and changes in the U.S. *Am J Prev Med* 52:717-727. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.02.014>
81. Holahan CJ, Brennan PL, Schutte KK, Holahan CK, Moos RH (2014) Episodic heavy drinking and 20-year total mortality among late-life moderate drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 38:1432-1438. <https://doi.org/10.1111/acer.12381>
82. Jackson KM (2008) Heavy episodic drinking: Determining the predictive utility of five or more drinks. *Psychol Addict Behav* 22:68-77. <https://doi.org/10.1037/0893-164X.22.1.68>

83. Jackson KM, Sher KJ (2008) Comparison of longitudinal phenotypes based on alternate heavy drinking cut scores: A systematic comparison of trajectory approaches III. *Psychol Addict Behav* 22:198-209. <https://doi.org/10.1037/0893-164X.22.2.198>
84. Jacobus J, Squeglia LM, Bava S, Tapert SF (2013) White matter characterization of adolescent binge drinking with and without co-occurring marijuana use: A 3-year investigation. *Psychiatry Res Neuroimaging* 214:374-381. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.07.014>
85. Jeanblanc J, Rolland B, Gierski F, Martinetti MP, Naassila M (2018b) Animal models of binge drinking, current challenges to improve face validity. *Neurosci Biobehav Rev* 106:112-121. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.002>
86. Jeanblanc J, Sauton P, Jeanblanc V, Legastelois R, Echeverry-Alzate V, Lebourgeois S, Del Carmen Gonzalez-Marin M, Naassila M (2018a) Face validity of a pre-clinical model of operant binge drinking: just a question of speed. *Addict Biol* 23:643-652. <https://doi.org/10.1111/adb.12631>
87. Jenkins KR, Zucker RA (2010) The prospective relationship between binge drinking and physician visits among older adults. *J Aging Health* 22:1099-1113. <https://doi.org/10.1177/0898264310376539>
88. Jennison KM (2004) The short-term effects and unintended long-term consequences of binge drinking in college: A 10-year follow-up study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 30:659-684. <https://doi.org/10.1081/ADA-200032331>
89. Jester JM, Wong MM, Cranford JA, Buu A, Fitzgerald HE, Zucker RA (2015) Alcohol expectancies in childhood: change with the onset of drinking and ability to predict adolescent drunkenness and binge drinking. *Addiction* 110:71-79. <https://doi.org/10.1111/add.12704>
90. Johnson CA, Xiao L, Palmer P, Sun P, Wang Q, Wei Y, Jia Y, Grenard JL, Stacy AW, Bechara A (2008) Affective decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th grade Chinese adolescent binge drinkers. *Neuropsychologia* 46:714-726. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.09.012>
91. Jones AW (2007) Body mass index and blood-alcohol calculations. *J Anal Toxicol* 31:177-178. <https://doi.org/10.1093/jat/31.3.177>
92. Jones SA, Cservenka A, Nagel BJ (2016) Binge drinking impacts dorsal striatal response during decision making in adolescents. *NeuroImage* 129:378-388. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.044>
93. Jones SA, Steele JS, Nagel BJ (2017) Binge drinking and family history of alcoholism are associated with an altered developmental trajectory of impulsive choice across adolescence. *Addiction* 112:1184-1192. <https://doi.org/10.1111/add.13823>
94. Jung YC, Namkoong K (2014) Alcohol: intoxication and poisoning - diagnosis and treatment. *Handb Clin Neurol* 125:115-121. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00007-0>
95. Jurk S, Mennigen E, Goschke T, Smolka MN (2016) Low-level alcohol consumption during adolescence and its impact on cognitive control development: Cognitive control development. *Addict Biol* 23:313-326. <https://doi.org/10.1111/adb.12467>
96. Kachadourian LK, Pilver CE, Potenza MN (2014) Trauma, PTSD, and binge and hazardous drinking among women and men: Findings from a national study. *J Psychiatr Res* 55:35-43. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.04.018>
97. Kanny D, Liu Y, Brewer RD, Lu H, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013) Binge drinking - United States, 2011. *MMWR Suppl* 62:77-80.
98. Keller S, Maddock JE, Laforge RG, Velicer WF, Basler HD (2007) Binge drinking and health behavior in medical students. *Addict Behav* 32:505-515. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2006.05.017>
99. Keyes KM, Jager J, Mal-Sarkar T, Patrick ME, Rutherford C, Hasin D (2019) Is there a recent epidemic of women's drinking? A critical review of national studies. *Alcohol Clin Exp Res* 43:1344-1359. <https://doi.org/10.1111/acer.14082>
100. Kim EH, Kim MS (2019) An event-related potential study of error-monitoring deficits in female college students who participate in binge drinking. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 17:80-92. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.1.80>
101. Kuntsche E, Knibbe R, Gmel G, Engels R (2006) Replication and validation of the Drinking Motive Questionnaire Revised (DMQ-R, Cooper, 1994) among adolescents in Switzerland. *Eur Addict Res* 12:161-168. <https://doi.org/10.1159/000092118>
102. Kuntsche E, Labhart F (2013) ICAT: Development of an internet-based data collection method for ecological momentary assessment using personal cell phones. *Eur J Psychol Assess* 29:140-148. <https://doi.org/10.1027/1015-5759/a000137>
103. Labhart F, Livingston M, Engels R, Kuntsche E (2018) After how many drinks does someone experience acute consequences-determining thresholds for binge drinking based on two event-level studies: Optimal thresholds for binge drinking. *Addiction* 113:2235-2244. <https://doi.org/10.1111/add.14370>
104. Laghi F, Baiocco R, Lonigro A, Capacchione G, Baumgartner E (2012) Family functioning and binge drinking among Italian adolescents. *J Health Psychol* 17:1132-1141. <https://doi.org/10.1177/1359105311430005>
105. Laghi F, Baumgartner E, Baiocco R, Kotzalidis GD, Piacentino D, Girardi P, Angeletti G (2016) Alcohol intake and binge drinking among Italian adolescents: The role of drinking motives. *J Addict Dis* 35:119-127. <https://doi.org/10.1080/10550887.2015.1129703>
106. Laghi F, Bianchi D, Pompili S, Lonigro A, Baiocco R (2019) Cognitive and affective empathy in binge drinking adolescents: Does empathy moderate the effect of self-efficacy in resisting peer pressure to drink? *Addict Behav* 89:229-235. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.10.015>
107. Lake SL, Hill-Kapturczak N, Liang Y, Roache JD, Mullen J, Karns TE, Dougherty DM (2015) Assessing the validity of participant-derived compared to staff-derived values to compute a binge score. *Alcohol Alcohol* 50:413-419. <https://doi.org/10.1093/alcalc/aggv018>
108. Lannoy S, Benzerouk F, Maurage P, Barrière S, Billieux J, Naassila M, Kaladjian A, Gierski F (2019b) Disrupted fear and sadness recognition in binge drinking: A combined group and individual analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 43:1978-1985. <https://doi.org/10.1111/acer.14151>
109. Lannoy S, Billieux J, Dormal V, Maurage P (2019a) Behavioral and cerebral impairments associated with binge drinking in youth: A critical review. *Psychol Belg* 59 :116-155. <https://doi.org/10.5334/pb.476>
110. Lannoy S, Billieux J, Poncin M, Maurage P (2017a) Binging at the campus: Motivations and impulsivity influence binge drinking profiles in university students. *Psychiatry Res* 250:146-154. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.068>

111. Lannoy S, D'Hondt F, Dormal V, Blanco M, Brion M, Billieux J, Campanella S, Maurage P (2018b) Electrophysiological correlates of emotional crossmodal processing in binge drinking. *Cogn Affect Behav Neurosci* 18:1076-1088. <https://doi.org/10.3758/s13415-018-0623-3>
112. Lannoy S, Dormal V, Brion M, Gaudelus B, Billieux J, Maurage P (2018a) Affective impairments in binge drinking: Investigation through emotional facial expression decoding. *Compr Psychiatry* 83:59-63. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.03.004>
113. Lannoy S, Heeren A, Moyaerts N, Bruneau N, Evrard S, Billieux J, Maurage P (2017b) Differential impairments across attentional networks in binge drinking. *Psychopharmacology* 234:1059-1068. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4538-4>
114. Lannoy S, Maurage P, D'Hondt F, Billieux J, Dormal V (2018c) Executive impairments in binge drinking: Evidence for a specific performance-monitoring difficulty during alcohol-related processing. *Eur Addict Res* 24:118-127. <https://doi.org/10.1159/000490492>
115. Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Harnett Sheehan K, Janavs J, Dunbar GC (1997) The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry* 12(5):224-231. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)83296-8](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)83296-8)
116. Lisdahl KM, Thayer R, Squeglia LM, McQueeny TM, Tapert SF (2013) Recent binge drinking predicts smaller cerebellar volumes in adolescents. *Psychiatry Res Neuroimaging* 211:17-23. <https://doi.org/10.1016/j.pscychres.2012.07.009>
117. López-Caneda E, Cadaveira F, Crego A, Gómez-Suárez A, Corral M, Parada M, Caamaño-Isorna F, Rodríguez-Holguín S (2012) Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: A follow-up study. *Addiction* 107:1796-1808. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.03908.x>
118. López-Caneda E, Cadaveira F, Crego A, Doallo S, Corral M, Gomez-Suarez A, Rodriguez-Holguin S (2013) Effects of a persistent binge drinking pattern of alcohol consumption in young people: A follow-up study using event-related potentials. *Alcohol Alcohol* 48:464-471. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt046>
119. López-Caneda E, Rodríguez-Holguín S, Corral M, Doallo S, Cadaveira F (2014) Evolution of the binge drinking pattern in college students: Neurophysiological correlates. *Alcohol* 48:407-418. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.01.009>
120. López-Caneda E, Rodríguez-Holguín S, Correas Á, Carbia C, González-Villar A, Maestú F, Cadaveira F (2017) Binge drinking affects brain oscillations linked to motor inhibition and execution. *J Psychopharmacol* 31:873-882. <https://doi.org/10.1177/0269881116689258>
121. Luquiens A, Falissard B, Aubin HJ (2016) Students worry about the impact of alcohol on quality of life: Roles of frequency of binge drinking and drinker self-concept. *Drug Alcohol Depend* 167:42-48. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.07.031>
122. Martins JG, de Paiva HN, Paiva PCP, Ferreira RC, Pordeus IA, Zarzar PM, Kawachi I (2017) New evidence about the "dark side" of social cohesion in promoting binge drinking among adolescents. *PLoS ONE* 12:e0178652. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178652>
123. Maurage P, Bestelmeyer PE, Rouger J, Charest I, Belin P (2013) Binge drinking influences the cerebral processing of vocal affective bursts in young adults. *Neuroimage Clin* 3:218-225. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.08.010>
124. Maurage P, Joassin F, Speth A, Modave J, Philippot P, Campanella S (2012) Cerebral effects of binge drinking: Respective influences of global alcohol intake and consumption pattern. *Clin Neurophysiol* 123:892-901. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.018>
125. Maurage P, Pesenti M, Philippot P, Joassin F, Campanella S (2009) Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures. *J Psychiatry Neurosci* 34:111-118.
126. McClatchley K, Shorter GW, Chalmers J (2014) Deconstructing alcohol use on a night out in England: Promotions, preloading and consumption. *Drug Alcohol Rev* 33:367-375. <https://doi.org/10.1111/dar.12150>
127. Meda SA, Hawkins KA, Dager AD, Tennen H, Khadka S, Austad CS, Wood RM, Raskin S, Fallahi CR, Pearlson GD (2018) Longitudinal effects of alcohol consumption on the hippocampus and parahippocampus in college students. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 3:610-617. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.02.006>
128. Mehrabian A, Russell JA (1978) A questionnaire measure of habitual alcohol use. *Psychol Rep* 43:803-806. <https://doi.org/10.2466/pr0.1978.43.3.803>
129. Morawska A, Oei TPS (2005) Binge drinking in university students: A test of the cognitive model. *Addict Behav* 30:203-218. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.05.011>
130. Morgenstern M, DiFranza JR, Wellman RJ, Sargent JD, Hanewinkel R (2016) Relationship between early symptoms of alcohol craving and binge drinking 2.5 years later. *Drug Alcohol Depend* 160:183-189. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.01.008>
131. Mota N, Parada M, Crego A, Doallo S, Caamaño-Isorna F, Rodríguez-Holguín S, Cadaveira F, Corral M (2013) Binge drinking trajectory and neuropsychological functioning among university students: A longitudinal study. *Drug Alcohol Depend* 133:108-114. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.05.024>
132. Naimi TS, Brewer RD, Mokdad A, Denny C, Serdula MK, Marks JS (2003) Binge drinking among US adults. *JAMA* 289:70-75. <https://doi.org/10.1001/jama.289.1.70>
133. Nouaman MN, Vinikoor M, Seydi M, Ekouevi DK, Coffie PA, Mulenga L, Tanon A, Egger M, Dabis F, Jaquet A, Wandeler G, IeDEA (2018) High prevalence of binge drinking among people living with HIV in four African countries. *J Int AIDS Soc* 21:e25202. <https://doi.org/10.1002/jia2.25202>
134. Obernier JA, White AM, Swartzwelder HS, Crews FT (2002) Cognitive deficits and CNS damage after a 4-day binge ethanol exposure in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 72, 521-532. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(02\)00715-3](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(02)00715-3)
135. Palfai TP, Ostafin BD (2003) Alcohol-related motivational tendencies in hazardous drinkers: assessing implicit response tendencies using the modified-IAT. *Behav Res Ther* 41:1149-1162. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(03\)00018-4](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(03)00018-4)
136. Parada M, Corral M, Mota N, Crego A, Rodríguez-Holguín S, Cadaveira F (2012) Executive functioning and alcohol binge drinking in university students. *Addict Behav* 37:167-172. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.09.015>
137. Park S, Kim MS (2018) An event-related potential study of spatial working memory in binge drinking college students. *PLoS One* 13:e0203696. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203696>

138. Pascual M, Blanco AM, Cauli O, Miñarro J, Guerri C (2007) Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats. *Eur J Neurosci* 25:541-550. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05298.x>
139. Pearson MR, Kirouac M, Witkiewitz K (2016) Questioning the validity of the 4+/5+ binge or heavy drinking criterion in college and clinical populations. *Addiction* 111:1720-1726. <https://doi.org/10.1111/add.13210>
140. Perrine MW, Mundt JC, Searles JS, Lester LS (1995) Validation of daily self-reported alcohol consumption using interactive voice response (IVR) technology. *J Stud Alcohol* 56:487-490. <https://doi.org/10.15288/jsa.1995.56.487>
141. Petit G, Kornreich C, Dan B, Verbanck P, Campanella S (2014) Electrophysiological correlates of alcohol- and non-alcohol-related stimuli processing in binge drinkers: A follow-up study. *J Psychopharmacol* 28:1041-1052. <https://doi.org/10.1177/0269881114545663>
142. Petit G, Kornreich C, Maurage P, Noël X, Letesson C, Verbanck P, Campanella S (2012) Early attentional modulation by alcohol-related cues in young binge drinkers: An event-related potentials study. *Clin Neurophysiol* 123:925-936. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.10.042>
143. Phillips WJ, Hine DW, Marks ADG (2009) Individual differences in trait urgency moderate the role of the affect heuristic in adolescent binge drinking. *Personal Individ Differ* 47:829-834. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2009.06.028>
144. Piano MR, Tiwari S, Nevoral L, Phillips SA (2015) Phosphatidylethanol levels are elevated and correlate strongly with AUDIT scores in young adult binge drinkers. *Alcohol Alcohol* 50:519-525. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agg049>
145. Piano MR (2017) Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res* 38:219-241.
146. Posey D, Mozayani A (2007) The estimation of blood alcohol concentration: Widmark revisited. *Forensic Sci Med Pathol* 3:33-39. <https://doi.org/10.1385/FSMP:3:1:33>
147. Poulton A, Mackenzie C, Harrington K, Borg S, Hester R (2016) Cognitive control over immediate reward in binge alcohol drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 40:429-437. <https://doi.org/10.1111/acer.12968>
148. Presley CA, Pimentel ER (2006) The introduction of the heavy and frequent drinker: a proposed classification to increase accuracy of alcohol assessments in postsecondary educational settings. *J Stud Alcohol* 67:324-331. <https://doi.org/10.15288/jsa.2006.67.324>
149. Raheja H, Namana V, Chopra K, Sinha A, Gupta SS, Kamholz S, Moskovits N, Shani J, Hollander G (2018) Electrocardiogram changes with acute alcohol intoxication: A systematic review. *Open Cardiovasc Med J* 12:1-6. <https://doi.org/10.2174/1874192401812010001>
150. Read JP, Beattie M, Chamberlain R, Merrill JE (2008) Beyond the "binge" threshold: Heavy drinking patterns and their association with alcohol involvement indices in college students. *Addict Behav* 33:225-234. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2007.09.001>
151. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, Roerecke M (2010) Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 29:437-445. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x>
152. Rhodes JS, Best K, Belknap JK, Finn DA, Crabbe JC (2005) Evaluation of a simple model of ethanol drinking to intoxication in C57BL/6J mice. *Physiol Behav* 84:53-63. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.10.007>
153. Richard J, Andler R, Cogordan C, Spilka S, Nguyen-Thanh V, le groupe Baromètre de Santé publique France 2017 (2019) La consommation d'alcool chez les adultes en France en 2017. *Bull Epidémiol Hebd* 5:89-97.
154. Rolland B, Chazeron I, Carpentier F, Moustafa F, Viallon A, Jacob X, Lesage P, Ragonnet D, Genty A, Geneste J, Poulet E, Dematteis M, Llorca PM, Naassila M, Brousse G (2017) Comparison between the WHO and NIAAA criteria for binge drinking on drinking features and alcohol-related aftermaths: Results from a cross-sectional study among eight emergency wards in France. *Drug Alcohol Depend* 175:92-98. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.01.034>
155. Rolland B, Naassila M (2017) Binge Drinking: Current diagnostic and therapeutic issues. *CNS Drugs* 31:181-186. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0413-4>
156. Rooke SE, Hine DW (2011) A dual process account of adolescent and adult binge drinking. *Addict Behav* 36:341-346. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2010.12.008>
157. Ruan H, Zhou Y, Luo Q, Robert GH, Desrivieres S, Quinlan EB, Liu Z, Banaschewski T, Bokde ALW, Bromberg U, Büchel C, Flor H, Frouin V, Garavan H, Gowland P, Heinz A, Ittermann B, Martinot JL, Martinot MP, Nees F, Orfanos DP, Poustka L, Hohmann S, Fröhner JH, Smolka MN, Walter H, Whelan R, Li F, Schumann G, Feng J, IMAGEN Consortium (2019) Adolescent binge drinking disrupts normal trajectories of brain functional organization and personality maturation. *Neuroimage Clin* 22:101804. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101804>
158. Salas-Gomez D, Fernandez-Gorgojo M, Pozueta A, Diaz-Ceballos I, Lamarain M, Perez C, Sanchez-Juan P (2016) Binge drinking in young university students is associated with alterations in executive functions related to their starting age. *PLoS One* 11:e0166834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166834>
159. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, SAMHSA (2014) 2013 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. 1st ed. SAMHSA, Rockville.
160. Sanchez-Roige S, Baro V, Trick L, Peña-Oliver Y, Stephens DN, Duka T (2014) Exaggerated waiting impulsivity associated with human binge drinking, and high alcohol consumption in mice. *Neuropsychopharmacology* 39:2919-2927. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.151>
161. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M (1993) Development of the Alcohol Use Disorders Screening Test (AUDIT). WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction* 88:791-804. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x>
162. Sanhueza C, Garcia-Moreno LM, Expósito J (2011) Weekend alcoholism in youth and neurocognitive aging. *Psicothema* 23:209-214.
163. Scaife JC, Duka T (2009) Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern. *Pharmacol Biochem Behav* 93:354-362. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.05.015>
164. Schuckit MA, Smith TL, Kalmijn J, Trim RS, Cesario E, Saunders G, Sanchez C, Campbell N (2012). Comparison across two generations of prospective models of how the low level of response to alcohol affects alcohol outcomes. *J Stud Alcohol Drugs* 73:195-204.

165. Schulte T, Oberlin BG, Kareken DA, Marinkovic K, Müller-Oehring EM, Meyerhoff DJ, Tapert S (2012) How acute and chronic alcohol consumption affects brain networks: insights from multimodal neuroimaging. *Alcohol Clin Exp Res* 36:2017-2027. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01831.x>
166. Schweinsburg AD, Schweinsburg BC, Nagel BJ, Eyer LT, Tapert SF (2011) Neural correlates of verbal learning in adolescent alcohol and marijuana users: fMRI in adolescent users. *Addiction* 106:564-573. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03197.x>
167. Shiffman S (2009) Ecological momentary assessment (EMA) in studies of substance use. *Psychol Assess* 21:486-497. <https://doi.org/10.1037/a0017074>
168. Smith KW, Gierski F, Andre J, Dowell NG, Cercignani M, Naassila M, Duka T (2017) Altered white matter integrity in whole brain and segments of corpus callosum, in young social drinkers with binge drinking pattern. *Addict Biol* 22:490-501. <https://doi.org/10.1111/adb.12332>
169. Sobell L, Sobell M (1992) Timeline follow-back: A technique for assessing self-reported alcohol consumption, in Litten, R., Allen, J. (Eds.), *Measuring alcohol consumption: Psychosocial and biochemical methods*. Humana Press, Totowa, pp. 41-72.
170. Sobell LC, Brown J, Leo GI, Sobell MB (1996) The reliability of the Alcohol Timeline Followback when administered by telephone and by computer. *Drug Alcohol Depen.* 42:49-54. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(96\)01263-x](https://doi.org/10.1016/0376-8716(96)01263-x)
171. Spielberger DC, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA (1983) *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. 1st ed. Palo Alto, Consulting Psychology Press.
172. Squeglia LM, Schweinsburg AD, Pulido C, Tapert SF (2011) Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: Differential gender effects. *Alcohol Clin Exp Res* 35 :1831-1841. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01527.x>
173. Stavro K, Pelletier J, Potvin S (2013) Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addict Biol* 18:203-213. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00418.x>
174. Stephens DN, Duka T (2008) Review. Cognitive and emotional consequences of binge drinking: role of amygdala and prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3169-3179. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0097>
175. Tavolacci MP, Berthon Q, Cerasuolo D, Dechelotte P, Ladner J, Baguet A (2019) Does binge drinking between the age of 18 and 25 years predict alcohol dependence in adulthood? A retrospective case-control study in France. *BMJ open* 9:e026375. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026375>
176. Tolstrup JS, Stephens R, Grønbaek M (2014) Does the severity of hangovers decline with age? Survey of the incidence of hangover in different age groups. *Alcohol Clin Exp Res* 38:466-470. <https://doi.org/10.1111/acer.12238>
177. Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, Zsoldos E, Filippini N, Sexton C, Mahmood A, Fooks P, Singh-Manoux A, Mackay CE, Kivimäki M, Ebmeier KP (2017) Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ* 357:j2353. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2353>
178. Townshend JM, Duka T (2002) Patterns of alcohol drinking in a population of young social drinkers: a comparison of questionnaire and diary measures. *Alcohol Alcohol* 37:187-192. <https://doi.org/10.1093/alc/37.2.187>
179. Townshend JM, Duka T (2005) Binge drinking, cognitive performance and mood in a population of young social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 29:317-325. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000156453.05028.F5>
180. Tuunanen M, Aalto M, Seppä K (2007) Binge drinking and its detection among middle-aged men using AUDIT, AUDIT-C and AUDIT-3. *Drug Alcohol Rev.* 26:295-299. <https://doi.org/10.1080/09595230701247756>
181. Van Skike CE, Goodlett C, Matthews DB (2019) Acute alcohol and cognition: Remembering what it causes us to forget. *Alcohol* 79:105-125. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2019.03.006>
182. Van Tyne K, Zampoanga BL, Ham LS, Olthuis JV, Pole N (2012) Drinking motives as mediators of the associations between alcohol expectancies and risky drinking behaviors among high school students. *Cogn Ther Res* 36:756-767. <https://doi.org/10.1007/s10608-011-9400-0>
183. Viel G, Boscolo-Berto R, Cecchetto G, Fais P, Nalesso A, Ferrara S (2012) Phosphatidylethanol in blood as a marker of chronic alcohol use: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 13:14788-14812. <https://doi.org/10.3390/ijms131114788>
184. Vogel-Sprott M (1992) *Alcohol tolerance and social drinking: Learning the consequences*. 1st ed. Guilford, New York.
185. Voogt C, Kuntsche E, Kleinjan M, Poelen E, Engels R (2014) Using ecological momentary assessment to test the effectiveness of a web-based brief alcohol intervention over time among heavy-drinking students: Randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 16:e5. <https://doi.org/10.2196/jmir.2817>
186. Watson PE, Watson ID, Batt RD (1981) Prediction of blood alcohol concentration in human subjects: Updating the Widmark equation. *J Stud Alcohol* 42:547-556. <https://doi.org/10.15288/jsa.1981.42.547>
187. Wechsler H, Davenport A, Dowdall G, Moeykens B, Castillo S (1994) Health and behavioral consequences of binge drinking in college. A national survey of students at 140 campuses. *JAMA* 272:1672-1677.
188. Wechsler H, Dowdall G, Davenport A, Castillo S (1995) Correlates of college student binge drinking. *Am J Public Health* 85:921-926. <https://doi.org/10.2105/ajph.85.7.921>
189. Weitzman ER, Nelson TF, Wechsler H (2003) Taking up binge drinking in college: The influences of person, social group, and environment. *J Adolesc Health* 32:26-35. [https://doi.org/10.1016/s1054-139x\(02\)00457-3](https://doi.org/10.1016/s1054-139x(02)00457-3)
190. Wells S, De Wit DJ, Elton-Marshall T (2016) Settling the score: moving beyond the 5/4 criterion debate. *Addiction* 111:1728-1729. <https://doi.org/10.1111/add.13279>
191. World Health Organization (2018) *Global status report on alcohol and health 2018*. 1st ed. World Health Organization, Geneva.
192. Widmark EMP (1932) *Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung*. 1st ed. Urban & Schwarzenberg, Vienna.
193. Wise R (1973) Voluntary ethanol intake in rats following exposure to ethanol on various schedules. *Psychopharmacologia* 29:203-210. <https://doi.org/10.1007/bf00414034>
194. Witkiewitz K (2013) "Success" following alcohol treatment: Moving beyond abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 37:E9-E13. <https://doi.org/10.1111/acer.12001>



195. Worbe Y, Irvine M, Lange I, Kundu P, Howell NA, Harrison NA, Bullmore ET, Robbins TW, Voon V (2014) Neuronal correlates of risk-seeking attitudes to anticipated losses in binge drinkers. *Biol Psychiatry* 76:717-724. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.028>
196. Xiao L, Bechara A, Gong Q, Huang X, Li X, Xue G, Wong S, Lu ZL, Palmer P, Wei Y, Jia Y, Johnson CA (2013) Abnormal affective decision making revealed in adolescent binge drinkers using a functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Addict Behav* 27:443-454. <https://doi.org/10.1037/a0027892>
197. Yang B, Nan X (2019) Influence of norm-based messages on college students' binge drinking intentions: Considering norm type, regulatory mode, and level of alcohol consumption. *Health Commun* 34:1711-1720. <https://doi.org/10.1080/10410236.2018.1517708>
198. Yang C, Linas B, Kirk G, Bollinger R, Chang L, Chander G, Siconolfi D, Braxton S, Rudolph A, Latkin C (2015) Feasibility and acceptability of smartphone-based ecological momentary assessment of alcohol use among African American men who have sex with men in Baltimore. *JMIR MHealth UHealth* 3:e67. <https://doi.org/10.2196/mhealth.4344>

MISE AU POINT

Comorbidité entre trouble d'usage d'alcool et trouble d'anxiété sociale : perspectives cliniques à partir d'éléments de la littérature

Renson Adrien^{1,*}, Mauraige Pierre², Luts Alain¹, Germeau Nausica¹, de Timary Philippe³

¹ IRSS Avenue Hippocrate 10/B2.2160, 1200 Woluwe-Saint-Lambert

² IPSY Place Cardinal Mercier 10/L3.05.01 1348 Louvain-la-Neuve

³ IONS Avenue Hippocrate 10/B2.2160, 1200 Woluwe-Saint-Lambert

* Correspondance : A. Renson, MD, IRSS Avenue Hippocrate 10/B2.2160, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, adrien.enson@outlook.com

Résumé : Le trouble d'usage d'alcool et l'anxiété sociale sont deux pathologies fréquentes et invalidantes dont la coexistence est également très prévalente. Si cette coexistence est bien documentée via des études épidémiologiques, nous savons en revanche peu quant à la nature de celle-ci, et de façon plus large, entre l'anxiété sociale et la consommation d'alcool. Le but de cet article est de mettre à jour la littérature actuelle sur ce sujet, et ce dans une visée de prise de perspective clinique. S'il n'existe à l'heure actuelle pas de modèle empirique validé traitant la comorbidité, nous soulignons à quel point le trouble d'usage d'alcool est souvent à comprendre comme une pathologie du lien. Les facteurs personnels et sociaux jouent un rôle de modération de ces liens. Toutes ces variables ont un impact majeur sur le devenir clinique des patients, et devraient être prises en considération lors de la mise en place d'actions de prévention ou de traitement.

Mots-clés : Trouble d'anxiété sociale, Phobie sociale, Trouble d'usage d'alcool, Alcool, Troubles anxieux.

Abstract: Alcohol use disorder and social anxiety disorder are two common and disabling conditions that share a frequent co-existence. If this co-existence is well documented in epidemiological studies, less is known about the nature of this relation and on a broader perspective, between social anxiety disorder and alcohol use. The aim of this article is to bring an update to the current literature concerning these topics in a way useful for the clinical practice. If there is no validated empirical model treating the comorbidity, we underline that alcohol use disorder is often a social bonds disorder. Personal and social factors have a moderating role in these bonds. All of these variables have a major clinical impact and should therefore be take into account for any prevention or treatment measure.

Key-words: Social anxiety disorder, Social Phobia, Alcohol use disorder, Alcohol, Anxiety disorders.

1. INTRODUCTION

Le trouble d'usage d'alcool (TUA) est défini comme un mode de consommation problématique d'alcool menant à un handicap fonctionnel ou une détresse significative (1).

La phobie sociale ou trouble d'anxiété sociale (TAS) est définie comme une peur persistante et intense d'une ou plusieurs situations sociales ou bien de situations de performance durant lesquelles le sujet est en contact avec des gens non familiers ou bien peut être exposé à l'observation attentive d'autrui. Le sujet craint d'agir de façon embarrassante ou humiliante (1). Ce trouble est catégorisé dans l'ensemble plus vaste dit des « troubles anxieux » dont font également partie d'autres troubles tels que le trouble panique, le trouble anxieux généralisé, les phobies spécifiques, ainsi qu'anciennement l'état de stress post-traumatique et les troubles obsessionnels compulsifs. Il est à noter que des troubles anxieux, le TAS et le trouble panique sont ceux les plus associés au TUA (2).

Le trouble d'anxiété sociale et le trouble de l'usage d'alcool sont deux pathologies mentales parmi les plus prévalentes, toutes les deux associées à un grand handicap fonctionnel (3-5). Leur coexistence est également très fréquente (5-9), comme l'illustre une étude épidémiologique en population générale (10) : la prévalence du TUA sur l'ensemble de la vie chez les individus souffrant de TAS est de 48 %. Sur la même cohorte, la prévalence du TUA à un an chez les personnes présentant un TAS était de 13.1 %, comparé à 8.5 % en population générale. Corollairement, 25 % des individus soignés pour TUA remplissaient les critères de TAS et 55 % des patients en cure de désintoxication pour une dépendance à l'alcool répondaient aux critères d'anxiété sociale d'intensité modérée. Ces résultats, bien que cohérents entre études, différaient cependant selon la population étudiée et les définitions des troubles (4).

Ces données épidémiologiques sur l'association sont importantes pour le clinicien car elles donnent des indications fonctionnelles et pronostiques. En effet, comparés au TUA seul, les patients présentant les deux diagnostics sont plus à risque de comorbidités psychiatriques (3,11), notamment d'épisode dépressif majeur (5,11). De plus, ils présentent également un TUA plus sévère, un statut socio-professionnel plus faible, moins de support social des pairs (3), une plus faible adhérence aux soins (11), ainsi qu'un taux plus élevé de suicide (11). Si on compare les populations comorbides aux patients TAS isolés, elles montrent des symptômes d'anxiété sociale plus importants et une fréquence plus réduite de relation conjugale stable, soulignant les difficultés interpersonnelles (3). Ces données suggèrent donc une interaction délétère des deux pathologies, chacune aggravant l'autre menant éventuellement à un cercle vicieux. La prise en compte, lors de la prise en charge du TUA, des troubles anxieux comorbides est essentielle à limiter ces interactions néfastes. En lien avec cet objectif, cet article de perspective s'appuiera sur les résultats de la littérature, pour réaliser une synthèse d'orientation clinique dont l'objectif est d'identifier comment, sur base de ces liens et de l'influence néfaste d'un état morbide sur l'autre, la prise en charge peut être adaptée pour améliorer le traitement des patients avec TUA présentant également un TAS.

2. METHODOLOGIE

Les recherches de données de la littérature ont été effectuées dans Medline via le site Pubmed en utilisant les mots clés suivant : ((("Alcohol-Induced Disorders"[Mesh] OR "Alcoholism"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol Drinking"[Mesh]) AND "Social Behavior"[Mesh]) OR "Phobia, Social"[Mesh]) OR "Phobic Disorders"[Mesh] AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2018/04/07"[PDAT])). 7284 entrées ont été retrouvées et après rejet sur base des titres ou des contenus des abstracts, 32 articles seront retenus pour lecture. La dernière revue complète de la littérature sur le sujet datant de 2005 (Morris 2005), seule la littérature ultérieure a été analysée. D'autres articles furent ajoutés pour la mise en perspective.

3. RESULTATS

3.1. Nature du lien entre le développement du TAS et du TUA

3.1.1. Etudes en population générale

La nature du lien de causalité entre TAS et TUA provient essentiellement d'études en population générale. Les données actuelles soutiennent la préexistence du TAS par rapport au TUA (3,5,7,12). Schneier et al. (5) proposent que le TAS préexiste au TUA dans approximativement 80 % des cas, ce que soutiennent aussi plusieurs études prospectives chez les jeunes adultes qui montrent que les individus TAS, et particulièrement les femmes, sont à risque de développer un TUA durant les 2 années suivantes (13). Pour la clinique, ça soulève la possibilité d'une prévention du TUA chez les individus souffrant d'un TAS. Cette possibilité n'est cependant pas universelle puisque le TUA précède le TAS dans 20% des cas (5).

Savage et al. (14), dans une étude comparant la concordance des troubles chez des jumeaux homozygotes et dizygotes, soutiennent l'implication préférentielle des facteurs environnementaux sur les facteurs génétiques dans le développement de cette comorbidité. La littérature soutient cependant l'existence de facteurs génétiques communs entre le TUA et des troubles anxieux autres que le TAS. Les études familiales sur des individus TAS/TUA comorbides incluaient d'autres individus TUA (5), ce qui n'est pas surprenant connaissant la transmission génétique du TUA (15), mais ces familles ne comprenaient pas de TAS seul.

Parmi les facteurs environnementaux communs au TAS et au TUA, on note les antécédents traumatiques dans l'enfance et les liens maternels insatisfaisants et ces antécédents traumatiques sont plus fréquents encore chez les individus présentant simultanément ces deux diagnostics (16). Ces événements de vie, peut-être via leur participation à la construction de la personnalité, pourraient être propices à l'émergence de ces deux pathologies. Bien qu'actuellement limités à cette seule étude, ces résultats soulignent l'intérêt de la recherche d'éventuelles mesures de prévention, chez les individus exposés aux traumatismes précoces.

Des travaux récents ont par ailleurs proposé que le TUA puisse être associé à des anomalies de la perméabilité, et du microbiote intestinal (17), probablement en lien avec l'induction d'un processus inflammatoire systémique (18) et éventuellement cérébral. Ces anomalies intestinales étaient associées à un craving plus important pour l'alcool, mais aussi des scores plus élevés de dépression et d'anxiété. Plus récemment (Leclercq et al, travaux non publiés), nous avons observé que ces anomalies étaient associées à des difficultés de socialisation et plus d'anxiété sociale suggérant que le microbiote puisse participer conjointement aux difficultés sociales et au TUA. Dans cette étude, nous avons observé que le niveau de sociabilité mesuré à une échelle d'intelligence émotionnelle et le niveau d'introversion mesuré à l'aide du Néo-PI 5 corrélaient respectivement négativement et positivement avec la perméabilité intestinale, un indice de dysfonctionnement de la barrière intestinale (résultats non publiés). Il serait par ailleurs intéressant de savoir si modifier le microbiote intestinal par des approches pré- ou probiotiques permettraient aussi une amélioration des symptômes de TAS. Ceci aurait évidemment des applications cliniques intéressantes pour la combinaison TAS-TUA

3.1.2. Etudes sur des populations adolescentes

L'adolescence est définie par l'OMS la période entre 10 et 19 ans et constitue une période clé puisqu'elle voit généralement émerger les premiers symptômes de TAS. Étonnamment, le TAS semble avoir un effet protecteur sur le développement du TUA (19) durant cette période. Plus spécifiquement, les adolescents masculins semblent bénéficier davantage de cette protection du TAS par rapport à leurs homologues féminins. De fait, les adolescentes présenteraient par rapport à leur contre-partie masculine un risque de consommation accru vers l'âge de 14 ans. Cette différence semble cependant disparaître vers l'âge adulte (entre 17 et 22 ans). (14) Dans ce sens, une étude prospective sur de jeunes adultes quittant l'adolescence (moyenne d'âge de 19 ans) présentant un TAS a montré deux types d'évolution lors de leurs entrées en

niveau d'enseignement supérieur : un groupe dont le TAS s'amende spontanément, sans développement d'un TUA, et un autre dont les symptômes persistent, et qui développeront plus fréquemment un TUA (20). Cet effet protecteur du TAS est cependant discutable, car des facteurs comme l'âge légal d'achat ou encore d'autres troubles de la personnalité pourraient interférer avec la vulnérabilité à l'alcool (19).

3.1.3. Etudes sur des populations étudiantes

L'écrasante majorité des études sur le sujet provient de populations étudiantes de niveau supérieur, dont l'âge moyen est proche de 22 ans. Si elles sont différentes des populations cliniques adultes, vu leur mode de consommation d'alcool (21) et leurs spécificités socio-démographiques, elles permettent néanmoins de dégager des pistes théoriques sur les liens TAS-TUA. Cette littérature indique que le TAS ne conduit pas à une consommation plus élevée ou fréquente chez les étudiants mais expose à davantage de conséquences négatives liées à l'alcool (22). Cette relation est modérée par les motifs de consommation. Ainsi, les individus craignant les interactions sociales nouvelles, telle qu'une discussion avec des inconnus, sont plus à risque de développer un TUA que ceux craignant les situations de performance telle qu'une présentation orale (4). La peur d'être observé est aussi un élément accroissant le risque de survenue du TUA (23).

La rareté et l'hétérogénéité des données en limitent l'exploitation en pratique clinique. Les modèles actuels (24), centrés sur une perspective bio-psycho-sociale, identifient plusieurs variables-clés à la comorbidité :

- Attentes liées à l'alcool. Ces attentes correspondent aux croyances et attitudes de la personne concernant les effets de l'alcool, mais pas à ce qu'elle cherche à obtenir lorsqu'elle consomme, qui sont les motivations à la consommation. Les attentes liées à l'alcool, positives et négatives, sont significativement corrélées au TAS (4; 22) : les étudiants présentant un TAS ont nettement plus d'attentes que les étudiants sans TAS, ce qui conduit à en anticiper d'avantage d'effets tant bénéfiques que négatifs. Ces croyances jouent un rôle important dans la prédisposition d'un individu TAS à consommer de l'alcool. Parmi les attentes négatives, la crainte de la diminution des performances cognitives induit chez eux une tendance à la réduction de la consommation (25). A contrario, les individus avec des symptômes de TAS intenses ont des attentes fortes d'amélioration des capacités grégaires, de réduction des difficultés d'interaction sociale et de facilitation du développement des relations sexuelles, qui favoriseraient le développement de problèmes liés à la consommation d'alcool (26).

- Motivations à consommer : le modèle des motivations propose quatre catégories distinctes de raisons pour la consommation d'alcool, à savoir l'amélioration du vécu émotionnel subjectif (i.e. faire émerger des émotions positives), le coping (i.e. réduire les émotions négatives), la conformité sociale (i.e. éviter le rejet social lié à la non-consommation) et la socialisation (i.e. faciliter les contacts sociaux) (27). Les trois dernières catégories ont été associées au TAS (22), ce qui signifie que ces individus consomment essentiellement dans un but d'apaisement émotionnel plutôt que dans un but de recherche de sensations positives, mais cette consommation peut également viser à obtenir une satisfaction de type social et/ou à s'adapter à des événements sociaux (28). Par ailleurs, Buckner et Heimberg (29) observent que les anxieux sociaux développent des problèmes liés à la consommation en lien avec l'usage de l'alcool pour s'adapter aux situations sociales, et avec la tendance à éviter les situations sociales en cas d'impossibilité de consommer des boissons alcoolisées. Enfin, dans le TAS, les motivations de conformité et de coping relient fortement la relation entre anxiété sociale et consommation excessive, en particulier dans des contextes émotionnels négatifs ou dans des contextes interpersonnels et intimes (30).

- Genre. Le genre semble moduler la relation entre TAS et consommation d'alcool. Les études étudiant spécifiquement l'impact du genre sont encore peu nombreuses, mais montrent un lien significatif entre la relation TAS/TUA et le genre. De fait, Buckner (2009) va jusqu'à suggérer que le TAS ne serait prédictif de l'apparition d'un TUA que chez la femme (23), soulignant l'impact majeur du genre dans la relation TAS-

TUA. Cette influence du genre ne serait cependant pas intrinsèque, mais liée à une différence au niveau des attentes liées à l'alcool (4) et des motivations de consommation (23,31). De ces motivations de consommations, les femmes seraient plus enclines à consommer dans un but de conformité et de coping par rapports aux hommes, ayant tendance quant à eux, à consommer dans le but de faire émerger des émotions positives (31). Nous serons donc en définitive beaucoup plus attentifs aux signes d'anxiété sociale chez les femmes présentant un TUA.

- Normes sociales : Les normes ou injonctions sociales correspondent à l'appréciation des comportements socialement acceptable. Les anxieux sociaux présentent plus de problèmes liés à l'alcool quand ils pensent que leur consommation, même excessive sera socialement acceptée (32). Fondamentalement, les anxieux sociaux recourent fréquemment aux consommations excessives épisodiques (i.e. binge drinking) pour répondre aux injonctions sociales, en particulier en milieu étudiant (33). Ceci peut être interprété de la façon suivante : dans un contexte d'évènement social, plus l'anxiété sociale est élevée, plus l'individu se conforme à ce qu'il pense être une norme sociale générale ou socialement acceptée, et non à une norme adaptée au contexte social dans lequel ils se trouve, générant potentiellement une consommation importante en quantité.

- Contexte social : Des études de laboratoire ont montré que les individus TAS perçoivent d'avantage les visages neutres comme agressifs. Or l'alcool diminue ce biais de sur-attribution d'émotions négatives chez ces individus (34-36), facilitant le contact social. L'alcool diminue également la probabilité de déclencher un érythème facial en situation sociale (34), réduisant l'anxiété liée aux interactions. Cependant, ces résultats en laboratoires diffèrent des résultats de terrain. Il n'existe par exemple pas de diminution de l'anxiété par l'alcool chez des individus TAS exposés à des stressseurs sociaux (4). De plus, Ham et al. (37) montrent que des étudiants TAS qui doivent s'exposer socialement (présentation publique, conversation) voient leur anxiété augmenter s'ils consomment de l'alcool : cette augmentation d'anxiété sous alcool pourrait amener la personne à consommer davantage (37). La réplification de cet effet en condition placebo (l'individu pense consommer de l'alcool) montre le rôle des cognitions associées à la consommation et non des effets physiologiques de l'alcool. Un autre contexte particulier aux consommations des individus TAS est celle qui précède la survenue d'un évènement social, surtout si cette consommation survient dans un contexte isolé plutôt que social. Keough et al. (38) montrent que les étudiants TAS pratiquent cette consommation préalable solitaire et s'exposent davantage aux problèmes de consommation, sans pour autant consommer globalement plus d'alcool que les autres étudiants. Les étudiants TAS essaient de réguler leurs affects négatifs par une consommation de boissons alcoolisées anticipée à l'évènement social plutôt que pendant celui-ci (38). Leur consommation semble plus élevée dans des contextes émotionnels négatifs forts ou dans des relations intimes que dans des situations sociales ou conviviales (39). Globalement, ces études montrent que les sujets TAS consomment en fonction du contexte, produisant des patterns de consommation inadaptée, sans forcément augmenter la quantité ou la fréquence globale de consommation.

- Eléments de personnalité : Plusieurs travaux ont suggéré indirectement l'influence de facteurs de personnalité sur la relation TAS-TUA, mais seule l'étude de Booth et Hasking (40) explore spécifiquement ce lien, identifiant l'importance de la recherche de récompenses dans l'émergence conjointe de ces deux troubles.

3.1.4. Etudes sur les populations cliniques

Il existe actuellement peu d'études sur populations cliniques ce qui ne permet pas d'évaluer si les données des étudiants sont transposables. Certaines variables, notamment concernant les motivations, pourraient jouer un rôle dans les liens TAS-TUA en clinique (41). Il n'existe par ailleurs pas de programme thérapeutique de la comorbidité validé empiriquement (4). Les rares interventions, en réalité des modules proposant des prises en charge séparées du TAS et du TUA et non une approche intégrée des deux,

montraient une efficacité moindre par rapport au traitement classique du TUA (42). Le seul programme ciblant la comorbidité (43) s'est également révélé peu concluant.

De la même manière il existe peu d'études examinant l'efficacité des interventions psychopharmacologiques sur la comorbidité. Seuls les antidépresseurs de type inhibiteur sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) et en particulier la Paroxétine ont montré une efficacité sur la comorbidité (4). Les ISRS diminuent les symptômes d'anxiété sociale, sans modifier la consommation d'alcool (4,43,44). Une étude combinant administration de Paroxétine et thérapie d'intervention brève (43) a conclu à l'absence d'effet de l'intervention brève sur la consommation, mais un effet positif de la Paroxétine qui réduisait l'anxiété sociale (4), diminuait la motivation à consommer liée au coping (43), sans toutefois modifier les quantités ou conséquences de consommation. Ceci nous indique que le TUA une fois installé devient indépendant du TAS (puisque'il ne répond plus à l'anxiété), et que sa symptomatologie ne diminue donc pas proportionnellement à celle du TAS. Le traitement combiné psychothérapie-antidépresseurs serait plus efficace que la psychothérapie seule pour les symptômes d'anxiété sociale (45).

4. DISCUSSION

4.1. Implications cliniques pour la prévention et le traitement de l'association TAS/TUA

4.1.1. Programmes de prévention

Une première manière de prévenir la comorbidité est de traiter le TAS chez les adolescents et jeunes adultes. Le traitement anticipé des signes d'anxiété chez les adolescents diminue le risque de consommation excessive à l'âge adulte (4), mais ces interventions ciblent l'anxiété en général et pas le TAS en particulier. Par ailleurs, le TAS préexistant généralement au TUA, il est recommandé de promouvoir, chez les adolescents présentant un TAS, la prévention de l'apparition de TUA. Cette prévention pourrait consister en une psychoéducation sur les effets de la consommation, une restructuration cognitive des croyances dysfonctionnelles surestimant les effets de l'alcool pour diminuer les attentes liées à la consommation et une interrogation des motivations à consommer. Ceci pourrait réduire les attentes irréalistes sur la tendance de l'alcool à augmenter la sociabilité et l'attractivité sexuelle, ou à réduire les tensions sociales ou émotionnelles. Cette surestimation des effets de l'alcool répond aux difficultés des individus TAS à résoudre eux-mêmes leurs difficultés interpersonnelles. Un travail sur la régulation ou sur l'expression des émotions, qui font souvent défaut dans les populations TAS ou TUA (46,47), pourrait renforcer la qualité des relations interpersonnelles, la confiance et l'affirmation de soi, résultant en moins d'attentes et de motivations à consommer.

Un travail préventif sur les normes de consommation chez les sujets anxieux sociaux et le développement d'outils spécifiques seraient intéressants. Cependant, des interventions brèves (Brief Alcohol Screening and Intervention for College Student, BASICS), se sont révélées peu efficaces à prévenir le développement des TUA chez les étudiants TAS, ceux-ci résistant à corriger leurs normes de consommation (48). Les campagnes de prévention pour étudiants pourraient cibler les dangers des consommations excessives liées aux motivations individuelles ou sociales développées plus haut, et souligner la tendance des anxieux-sociaux à attribuer plus d'effets bénéfiques à la consommation, comme réponse aux situations interpersonnelles ou sociales difficiles. Ceci tient aussi pour la clinique des patients adultes comorbides: un patient TUA se plaindra d'abus d'alcool solitaires, occultant ses difficultés sociales ; inversement, un patient TAS, se plaindra de difficultés sociales sans forcément signaler la prise d'alcool associée. Ceci amène les soignants à ne pas détecter et traiter la comorbidité.

4.2. Prévention et prise en charge de la comorbidité TAS/TUA

On distinguera des approches générales et des approches plus spécialisées, d'inspiration psychodynamique ou TCC.



La forte prévalence de la comorbidité soutient la nécessité d'interroger l'existence d'un TAS sous-jacent aux patients consultant pour un TUA, surtout pour consommations solitaires. Les consommations solitaires précédant des situations sociales (typiquement les consommations de 'pré-soirées'), où seulement en compagnie de proches, doivent suggérer la possibilité d'un TAS sous-jacent. A contrario, lorsque la personne se plaint de TAS, il sera intéressant d'interroger la consommation, et ce d'autant plus chez patients de sexe féminin.

L'ensemble des observations montrant un lien étroit entre le développement du TAS et du TUA, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, nous amène à reformuler des hypothèses sur le développement de cette comorbidité. L'adolescence apparaît comme une période particulière où se fait l'apprentissage d'un lien différent à Soi et aux autres et d'où peut émerger une réelle difficulté dans les liens aux autres se manifestant éventuellement par le TAS. Les difficultés émotionnelles liées au TAS favorisent la consommation face aux situations d'urgence émotionnelle négative (49), ou dans une visée de réduction de tension (50).

Dans une perspective psychodynamique, les éléments rapportés plus haut dans le texte soutiennent que l'insécurité du lien à la petite enfance (événements traumatiques, liens parentaux peu sécurisants) prédisposent à l'anxiété sociale et au TUA. Les thérapeutes seront attentifs à l'histoire des liens chez leurs patients mais aussi à maintenir avec eux des liens sécurisants.

Toujours dans cette même perspective, le développement du TAS à l'adolescence ou au début de l'âge adulte peut être comprise comme une manifestation d'une construction du Soi inaboutie à cet âge de la vie et qui peut susciter le recours à la consommation dans une visée de réduction de tensions (50). Une interrogation sur les facteurs qui ont entravé la construction du Soi permettra indirectement de soutenir les processus de socialisation et de limiter le recours à l'alcool dans les situations anxiogènes.

Comme les tentatives d'expériences thérapeutiques de prise en charge simultanée de la comorbidité ont mené à une péjoration de la symptomatologie, nous préconisons une prise en charge psychothérapeutique séquentielle des troubles, débutant par le traitement du TUA. Dans une perspective TCC, cette recommandation s'appuie sur la difficulté d'implémenter une prise en charge du TAS chez des patients présentant un TUA, car l'alcool perturbe le phénomène d'habituation nécessaire aux approches d'exposition, centrales dans le traitement de l'anxiété sociale. En parallèle, un travail de prévention de la rechute, aidera les patients à anticiper les situations de rechute associées au contexte social. Par ailleurs, l'identification de croyances inappropriées concernant la consommation permettra d'interroger le lien perçu entre consommation d'alcool et difficultés d'interactions sociales ou affects dépressifs, les patients n'identifiant pas spontanément la consommation comme tentative de coping contre l'anxiété suscitée par les situations sociales ou comme réponse au désir de se conformer aux attentes des autres. Par ailleurs, lorsque la consommation régule chez eux l'expression agressive, améliorer l'affirmation ou la confiance en soi, réduira le recours aux boissons alcoolisées.

La prise en charge d'une comorbidité TAS-TUA n'est pas identique selon qu'on se situe dans une période précoce de la vie où les deux sont occupés à se développer ou à une période plus tardive, alors que le TUA est déjà pleinement développé. Les éléments que nous allons déployer plus bas s'inspirent d'observations liées aux situations cliniques que nous avons pu encadrer et non d'études cliniques sur cohortes importantes qui manquent dans le domaine.

Chez de jeunes patients consultant pour des problématiques de TAS et de TUA associés, nous proposons généralement une période d'abstinence de plusieurs mois pour permettre à la personne de mieux comprendre la nature de la relation entre TAS et TUA et évaluer le bien-être de la personne à distance de l'alcool. Ces situations sont généralement favorables en termes d'évolution, le patient retrouvant un plaisir

de fonctionnement et de bien être en l'absence de consommation et souhaitant généralement ne pas la reprendre par la suite. Ces observations nous font penser que souvent le TUA se développe dans une tentative de coping face aux difficultés sociales rencontrées par le patient, et que l'arrêt précoce du TUA et l'accompagnement thérapeutique permet d'affronter les difficultés sociales et enrayer le développement du TUA avant qu'il ne se chronicise.

Notre expérience clinique avec les patients consultant plus tardivement ou demandant à être hospitalisés pour cure de réhabilitation d'un TUA, mais qui évoquent un TAS comme origine probable du TUA, nous amène à relire avec un éclairage clinique les éléments mentionnés dans les parties précédentes. Parfois, le TAS présent au départ du développement du TUA ne semble plus actif au moment où nous rencontrons ces patients, 5, 10, voire 30 ans après le début du TUA. Pourtant, même si objectivement le TAS n'est plus présent, ces patients continuent à justifier leur consommation par leur anxiété sociale, comme si les motivations de consommation ou les attentes liées aux effets de l'alcool n'avaient pas changé. Il a été proposé ci-dessus que chez la plupart des adolescents, le TAS disparaissait spontanément (20) alors que chez d'autres il persistait avec le développement d'un TUA. Nous proposons sur cette base que le développement du TUA puisse, dans un certain nombre de cas, parce qu'il interfère avec le développement d'aptitudes et de relations sociales plus apaisées qu'à l'adolescence, participer à la non résolution spontanée du TAS, voire même entretenir l'illusion chez ces patients qu'ils souffrent d'un TAS, parce qu'ils continuent à croire que l'alcool leur est nécessaire pour affronter les situations sociales. Sans alcool, ils s'estiment incompetents socialement, alors qu'ils ont entre-temps développé des aptitudes sociales, aptitudes qu'ils ne peuvent cependant pas reconnaître puisqu'ils continuent à consommer. Chez ces patients que nous rencontrons tardivement, et chez qui le TAS semble résolu, il persiste cependant un travail de prise de conscience que le TAS n'est plus au cœur de la problématique. Ce travail de réinterprétation cognitive peut d'ailleurs être d'une grande aide pour la résolution du TUA : ils n'ont plus de « bonne » raison de boire. Dans ces cas favorables, il est cependant important d'insister sur les précautions par rapport à la consommation d'alcool, puisque suite au TUA, l'addiction a souvent pris un caractère autonome vis-à-vis du TAS qui l'a précédé. Il existe bien entendu des cas moins favorables où le TAS ne s'est pas amendé spontanément et où l'accompagnement psychologique et social est plus complexe.

- Sur le plan psychopharmacologique, par ailleurs, en l'absence d'autres études sur le sujet, la Paroxétine est actuellement l'antidépresseur de premier choix afin de diminuer les symptômes d'anxiété sociale. La Mirtazapine pourrait constituer un second choix valable. Étant donné le risque de dépendance, les benzodiazépines nous semblent à éviter en dehors d'un contexte de détoxification aiguë. Le possible développement dans les années qui viennent d'approches ciblant les altérations du microbiote intestinal propres au TUA pourrait également ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques à l'association du TAS et du TUA.

5. CONCLUSION

La littérature sur les liens entre TAS et TUA montre des liens d'interdépendance où l'influence réciproque varie en fonction de l'âge (adolescent, jeune adulte, adulte) et du statut clinique (non-consommateur, consommateur excessif, consommateur dépendant) des populations. L'observation de la comorbidité fréquente du TAS et du TUA soutient l'importance de la dimension sociale et particulièrement des difficultés du lien social dans le développement du TUA. Elle souligne à quel point le TUA est souvent à comprendre comme une pathologie du lien. Les facteurs personnels (attentes et motivations envers l'alcool) et sociaux (normes sociales, contexte interpersonnel) jouent un rôle de modération de ces liens. Toutes ces variables ont un impact majeur sur le devenir clinique des patients, et devraient être prises en considération lors de la mise en place d'actions de prévention ou de traitement. La première recommandation qui émane de cette observation est que lorsque le patient se présente avec un TUA, la question de l'anxiété sociale devrait systématiquement être interrogée. Similairement si le patient consulte pour anxiété sociale, il sera

important d'interroger les habitudes de consommation, qui peuvent sinon passer inaperçues. Il n'existe à ce stade pas de recommandations cliniques spécifiques permettant de traiter la comorbidité dans une approche cognitivo-comportementale. D'un point de vue clinique nous nous efforcerons d'abord d'accompagner le patient dans le traitement du TUA, avant de le soutenir par un travail psychothérapeutique plus soutenu pour son anxiété sociale. Sur le plan pharmacologique, quelques études ont montré que la Paroxétine diminuait les symptômes d'anxiété sociale dans cette comorbidité, mais nous manquons également d'études évaluant l'intérêt des molécules classiquement prescrites dans le traitement simple du TAS ou du TUA lors du traitement simultané de ces deux pathologies.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent l'absence de tout lien d'intérêt concernant le présent article.

Citation de l'article : Comorbidité entre trouble d'usage d'alcool et trouble d'anxiété sociale : perspectives cliniques à partir d'éléments de la littérature, Renson A, Maurage P, Luts A, Germeau N, De Timary P, Alcoologie et Addictologie, 2020, 42(2) : 59-68.

6. REFERENCES

1. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association (Eds.), 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5, 5th ed. ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C.
2. Kushner MG, Abrams K, Thuras P, Hanson KL, Brekke M, Sletten S. Follow-up study of anxiety disorder and alcohol dependence in comorbid alcoholism treatment patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005 Aug;29(8):1432-43.
3. Buckner JD, Timpano KR, Zvolensky MJ, Sachs-Ericsson N, Schmidt NB. Implications of comorbid alcohol dependence among individuals with social anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25(12):1028-37.
4. Morris EP, Stewart SH, Ham LS. The relationship between social anxiety disorder and alcohol use disorders: A critical review. *Clin Psychol Rev*. 2005 Sep;25(6):734-60.
5. Schneier FR, Foose TE, Hasin DS, Heimberg RG, Liu S-M, Grant BF, et al. Social anxiety disorder and alcohol use disorder comorbidity in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med*. 2010 Jun;40(06):977-88.
6. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Apr;54(4):313-21.
7. Magee WJ, Eaton WW, Wittchen H-U, McGonagle KA, Kessler RC. Agoraphobia, Simple Phobia, and Social Phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Feb 1;53(2):159-68.
8. Ross HE, Glaser FB, Germanson T. The prevalence of psychiatric disorders in patients with alcohol and other drug problems. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Nov;45(11):1023-31.
9. Schneier FR, Johnson J, Hornig CD, Liebowitz MR, Weissman MM. Social phobia. Comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Apr;49(4):282-8.
10. Hasin DS, Grant BF. The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) Waves 1 and 2: review and summary of findings. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015 Nov;50(11):1609-40.
11. Oliveira LM, Bermudez MB, Macedo MJ de A, Passos IC. Comorbid social anxiety disorder in patients with alcohol use disorder: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2018 Nov;106:8-14.
12. Merikangas KR, Stevens DE, Fenton B, Stolar M, O'Malley S, Woods SW, et al. Co-morbidity and familial aggregation of alcoholism and anxiety disorders. *Psychol Med*. 1998 Jul;28(4):773-88.
13. Buckner JD, Schmidt NB. Understanding social anxiety as a risk for alcohol use disorders: Fear of scrutiny, not social interaction fears, prospectively predicts alcohol use disorders. *J Psychiatr Res*. 2009 Jan;43(4):477-83.
14. Savage JE, Kaprio J, Korhonen T, Pulkkinen L, Rose RJ, Verhulst B, et al. The effects of social anxiety on alcohol and cigarette use across adolescence: Results from a longitudinal twin study in Finland. *Psychol Addict Behav*. 2016 Jun;30(4):462-74.
15. Deak JD, Miller AP, Gizer IR. Genetics of alcohol use disorder: a review. *Curr Opin Psychol*. 2018 Aug 9;27:56-61.
16. Rambau S, Forstner AJ, Wegener I, Mücke M, Wissussek CTS, Staufenbiel SM, et al. Childhood adversities, bonding, and personality in social anxiety disorder with alcohol use disorder. *Psychiatry Res*. 2018 Apr;262:295-302.
17. Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, Neyrinck AM, Jamar F, Stärkel P, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci*. 2014 Oct 21;111(42):E4485-93.
18. Leclercq S, Saeger CD, Delzenne N, Timary P de, Stärkel P. Role of Inflammatory Pathways, Blood Mononuclear Cells, and Gut-Derived Bacterial Products in Alcohol Dependence. *Biol Psychiatry*. 2014 Nov 1;76(9):725-33.
19. Frojd S, Ranta K, Kaltiala-Heino R, Marttunen M. Associations of Social Phobia and General Anxiety with Alcohol and Drug Use in A Community Sample of Adolescents. *Alcohol Alcohol*. 2011 Mar 1;46(2):192-9.
20. Brook CA, Willoughby T. Social anxiety and alcohol use across the university years: Adaptive and maladaptive groups. *Dev Psychol*. 2016;52(5):835-45.
21. Wu P, Goodwin RD, Fuller C, Liu X, Comer JS, Cohen P, et al. The Relationship Between Anxiety Disorders and Substance Use Among Adolescents in the Community: Specificity and Gender Differences. *J Youth Adolesc*. 2010 Feb;39(2):177-88.

22. Schry AR, White SW. Understanding the relationship between social anxiety and alcohol use in college students: A meta-analysis. *Addict Behav.* 2013 Nov;38(11):2690-706.
23. Buckner JD, Turner RJ. Social anxiety disorder as a risk factor for alcohol use disorders: A prospective examination of parental and peer influences. *Drug Alcohol Depend.* 2009 Feb;100(1-2):128-37.
24. Buckner JD, Heimberg RG, Ecker AH, Vinci C. A biopsychosocial model of social anxiety and substance use : Review: Biopsychosocial Model of SAD-SUD Comorbidity. *Depress Anxiety.* 2013 Mar;30(3):276-84.
25. Cludius B, Stevens S, Bantin T, Gerlach AL, Hermann C. The motive to drink due to social anxiety and its relation to hazardous alcohol use. *Psychol Addict Behav.* 2013 Sep;27(3):806-13.
26. Buckner JD, Matthews RA. Social impressions while drinking account for the relationship between alcohol-related problems and social anxiety. *Addict Behav.* 2012 Apr;37(4):533-6.
27. Cooper ML. Motivations for alcohol use among adolescents: Development and validation of a four-factor model. *Psychol Assess.* 1994;6(2):117.
28. Villarosa MC, Moorer KD, Madson MB, Zeigler-Hill V, Noble JJ. Social anxiety and alcohol-related negative consequences among college drinkers: Do protective behavioral strategies mediate the association? *Psychol Addict Behav.* 2014;28(3):887-92.
29. Buckner JD, Heimberg RG. Drinking behaviors in social situations account for alcohol-related problems among socially anxious individuals. *Psychol Addict Behav.* 2010;24(4):640-8.
30. Terlecki MA, Buckner JD. Social anxiety and heavy situational drinking: Coping and conformity motives as multiple mediators. *Addict Behav.* 2015 Jan;40:77-83.
31. Norberg MM, Norton AR, Olivier J, Zvolensky MJ. Social Anxiety, Reasons for Drinking, and College Students. *Behav Ther.* 2010 Dec;41(4):555-66.
32. Buckner JD, Ecker AH, Proctor SL. Social anxiety and alcohol problems: The roles of perceived descriptive and injunctive peer norms. *J Anxiety Disord.* 2011 Jun;25(5):631-8.
33. Linden AN, Lau-Barraco C, Braitman AL. Social Anxiety among Young Adult Drinkers: The Role of Perceived Norms and Drinking Motives. *J Drug Educ.* 2012 Sep;42(3):293-313.
34. Stevens S, Cludius B, Bantin T, Hermann C, Gerlach AL. Influence of alcohol on social anxiety: An investigation of attentional, physiological and behavioral effects. *Biol Psychol.* 2014 Feb;96:126-33.
35. Stevens S, Rist F, Gerlach AL. Influence of alcohol on the processing of emotional facial expressions in individuals with social phobia. *Br J Clin Psychol.* 2009 Jun;48(2):125-40.
36. Stevens S, Gerlach AL, Rist F. Effects of alcohol on ratings of emotional facial expressions in social phobics. *J Anxiety Disord.* 2008 Aug;22(6):940-8.
37. Ham LS, Casner HG, Bacon AK, Shaver JA. Speeches, strangers, and alcohol use: The role of context in social stress response dampening. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2011 Dec;42(4):462-72.
38. Keough MT, Battista SR, O'Connor RM, Sherry SB, Stewart SH. Getting the party started – Alone: Solitary predrinking mediates the effect of social anxiety on alcohol-related problems. *Addict Behav.* 2016 Apr;55:19-24.
39. Terlecki MA, Ecker AH, Buckner JD. College drinking problems and social anxiety: The importance of drinking context. *Psychol Addict Behav.* 2014;28(2):545-52.
40. Booth C, Hasking P. Social anxiety and alcohol consumption: The role of alcohol expectancies and reward sensitivity. *Addict Behav.* 2009 Sep;34(9):730-6.
41. Cooper R, Hildebrandt S, Gerlach AL. Drinking motives in alcohol use disorder patients with and without social anxiety disorder. *Anxiety Stress Coping.* 2014 Jan 2;27(1):113-22.
42. Randall, C., Thomas, S., & Thevos, A. (2001). Concurrent alcoholism and social anxiety disorder: A first step toward developing effective treatments. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 25, 210 - 220
43. Book SW, Thomas SE, Smith JP, Randall PK, Kushner MG, Bernstein GA, et al. Treating individuals with social anxiety disorder and at-risk drinking: Phasing in a brief alcohol intervention following paroxetine. *J Anxiety Disord.* 2013 Mar;27(2):252-8.
44. Book SW, Thomas SE, Randall PK, Randall CL. Paroxetine reduces social anxiety in individuals with a co-occurring alcohol use disorder. *J Anxiety Disord.* 2008 Jan;22(2):310-8.
45. Liappas J, Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Christodoulou G. Alcohol detoxification and social anxiety symptoms: a preliminary study of the impact of mirtazapine administration. *J Affect Disord.* 2003 Sep;76(1-3):279-84.
46. Petit G, Luminet O, Maurage F, Tecco J, Lechantre S, Ferauge M, et al. Emotion Regulation in Alcohol Dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015;39(12):2471-9.
47. Petit G, Luminet O, Cordovil de Sousa Uva M, Monhonval P, Leclercq S, Spilliaert Q, et al. Gender Differences in Affects and Craving in Alcohol-Dependence: A Study During Alcohol Detoxification. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017;41(2):421-31.
48. Terlecki MA, Buckner JD, Larimer ME, Copeland AL. Brief motivational intervention for college drinking: The synergistic impact of social anxiety and perceived drinking norms. *Psychol Addict Behav.* 2012;26(4):917-23.
49. Dick DM, Smith G, Olausson P, Mitchell SH, Leeman RF, O'Malley SS, et al. REVIEW: Understanding the construct of impulsivity and its relationship to alcohol use disorders. *Addict Biol.* 2010;15(2):217-26.
50. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry.* 1997 Feb;4(5):231-44.

RECHERCHE

Modification de biais cognitifs et addictions : Revue systématique

Perras Alexis¹, Aubert Lilian¹, Varescon Isabelle^{1,*}

¹ Université de Paris, Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé, F-92100 Boulogne-Billancourt, France

* Correspondance : Pr Isabelle Varescon, Université de Paris, Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé, F-92100 Boulogne-Billancourt, France. Courriel : isabelle.varescon@u-paris.fr

Résumé : Contexte : Les avancées scientifiques ont montré que les biais cognitifs jouent un rôle dans le maintien des addictions, qu'ils soient attentionnel ou d'approche. Les interventions neuropsychologiques ciblées permettraient de les modifier et par conséquent de réduire la symptomatologie des conduites addictives. L'article propose une revue systématique d'articles qui évaluent l'efficacité de ces interventions. Méthode : Les publications ont été identifiées par une recherche systématique sur les bases bibliographiques PubMed, PsychINFO et PubPsych en suivant les directives Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses. Nous avons inclus les études utilisant une modification de biais d'approche ou attentionnel et mesurant leur effet sur les symptômes d'addiction aux substances. Résultats : Quarante-quatre études ont été sélectionnées, centrées majoritairement sur le tabac et l'alcool. Le biais d'approche a été exploré par 19 d'entre elles, le biais attentionnel par 23, et deux les ont étudiés simultanément. On constate des variabilités au niveau méthodologique et dans le type de populations incluses. 44 % des études publient des résultats significatifs. Discussion : Les éléments concernant les raisons de l'hétérogénéité des résultats sont discutés, notamment la composition des échantillons, les protocoles d'intervention utilisés, et le possible rôle de la motivation. Des perspectives de recherche sont suggérées.

Mots-clés : Biais attentionnel, Biais d'approche, Modification, Addiction, Revue systématique

Abstract: Context: Scientific advances have shown that cognitive biases play a role in the maintenance of addictions, whether they be attentional or approach-related. Targeted neuropsychological interventions can modify these biases and consequently reduce the symptoms of addictive behaviours. This article presents a systematic review of articles evaluating the effectiveness of these interventions. Method: Publications were identified by a systematic search of the PubMed, PsychINFO and PubPsych bibliographic databases using the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses guidelines. We included studies using a modification of approach or attentional bias and measuring their effect on substance addiction symptoms. Results: Forty-four studies were selected, mainly focusing on tobacco and alcohol. Approach bias was investigated in 19 of them, attentional bias in 23, and two studies investigated both simultaneously. There were variations in the methodology used and in the type of populations included. 44% of the studies published significant results. Discussion: The reasons for the heterogeneity of the results are discussed, in particular the composition of the samples, the intervention protocols used, and the possible role of motivation. Prospects for further research are suggested.

Key-words: Attentional bias, Approach bias, Modification, Addiction, Systematic review

1. INTRODUCTION

La recherche dans le domaine des conduites addictives a porté, ces dernières années, une attention particulière aux processus cognitifs implicites participant au développement et au maintien des addictions. Bon nombre d'études les plus récentes s'inscrivent dans la théorie du dual process, qui postule l'existence de deux types de systèmes de traitement de l'information : un système de processus conscients, réflexifs et contrôlés, principalement motivationnels, et un système de processus inconscients, impulsifs et automatiques (1). Un déséquilibre entre ces deux systèmes a été montré dans les troubles de l'usage de substances (TUS) en faveur du système automatique (2). En effet, selon le modèle de sensibilisation incitative, lors d'usage répété de substances psychoactives se produit une sensibilisation des systèmes mésolimbiques dopaminergiques qui entraîne, par conditionnement classique, l'association entre les stimuli relatifs aux substances (SRS) et la valeur motivationnelle de ces substances (3). Ceci a pour conséquence d'augmenter la saillance des SRS, qui seront alors traités prioritairement. Il en résulte certains biais cognitifs, comme le biais attentionnel, c'est-à-dire la tendance à allouer et maintenir son attention de manière préférentielle vers les stimuli relatifs aux substances au détriment d'autres (4), et sa composante comportementale, le biais d'approche. Ce dernier correspond quant à lui à une tendance automatique aux comportements d'approche vers les SRS (5).

Le biais attentionnel et le biais d'approche ont été étudiés dans les TUS : notamment chez des consommateurs de tabac (6-9), d'opiacés (10, 11), de cannabis (12, 13) et d'alcool (14, 15). Ils joueraient un rôle dans le maintien des addictions. En effet, la littérature montre que ces biais sont corrélés au niveau de craving ainsi qu'à la fréquence de consommation (7, 14, 16-18), et un plus haut risque de rechute lors des tentatives d'arrêt de la consommation (19).

Or, on sait à présent que le biais attentionnel et le biais d'approche peuvent être réduits à l'aide de techniques de modification des biais cognitifs (MBC). Concernant le biais d'approche, l'une des tâches les plus utilisées est l'Approach Avoidance Task (AAT), conçue à l'origine pour mesurer le biais d'approche / évitement dans la phobie des araignées (20), et reprise ensuite pour le mesurer chez les consommateurs d'alcool (21). Dans cette tâche, il est demandé aux participants de repousser ou attirer les images en fonction d'éléments relatifs à leur orientation (portrait ou paysage) plutôt qu'à leur contenu (neutre ou relatif aux substances). L'image est alors zoomée ou dézoomée pour donner la perception d'approche ou d'évitement correspondante (22). L'AAT a par la suite été adaptée pour permettre la modification du biais d'approche (MBAp) : les stimuli neutres (SN) sont systématiquement associés à la consigne de tirer le joystick, les SRS à celle de le pousser (23). C'est une version modifiée (24) de la dot-probe task (25), également appelée Visual Probe Task (VPT), qui est le plus souvent utilisée pour manipuler le biais attentionnel. Il s'agit d'une tâche où (dans le cas des conduites addictives) l'on présente deux images au sujet, un SN et un SRS. Ces images disparaissent alors pour laisser place à une sonde (croix ou point), dont l'emplacement doit être déterminé par le sujet le plus rapidement possible. La sonde est systématiquement placée du côté du SN pour la tâche de modification du biais attentionnel (MBAt).

2. METHODOLOGIE

2.1. Stratégie de recherche et critères d'inclusion

Les lignes directrices Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) ont été appliquées (30). Une revue systématique de littérature a été conduite au mois d'avril 2020, sans limitation sur la période de publication, sur les bases de données PubMed, PsychINFO et PubPsych. Les mots-clés utilisés pour cette revue sont les suivants : [« cognitive bias » OR (« attention* » AND « bias ») OR

(« approach » AND « avoidance ») OR (« approach » AND « bias ») AND [« modification » OR « training » OR « practice » OR « task »] AND [« addiction » OR « dependen* » OR « alcohol » OR « drinking » OR « tobacco » OR « nicotine » OR « smoking » OR « drug » OR « cannabis » OR « marijuana » OR « cocaine » OR « heroin » OR « opiates » OR « amphetamine » OR (« substance » AND (« use » OR « abuse »))]. Seules les études publiées en langue anglaise ou française dans une revue à comité de lecture ont été retenues, et devaient répondre aux critères d'inclusion suivants : (i) elles devaient cibler un échantillon de participants humains; (ii) mettre en place au moins une session de MBAp / MBAt, seule ou combinée à un autre traitement ; (iii) avec un groupe contrôle ; (iv) mesurant un élément de symptomatologie des TUS objectif (quantité consommée, fréquence de consommation, rechutes) ou subjectif (niveau de craving). Enfin, seuls les articles de recherche ont été inclus.

2.2. Sélection des études

Après suppression des doublons, 1011 publications ont été sélectionnées. Après lecture des titres, 851 ont été exclues, ne concernant pas la MBC. Après lecture des titres et résumés des 160 publications restantes, 98 supplémentaires ont été exclues à partir des critères d'inclusion retenus. Les 62 articles restants ont été sélectionnés pour être lus in extenso. Enfin, 19 de ces articles ont été supprimés car ne répondant pas aux critères d'inclusion, pour un total final de 43 articles retenus. La figure 1 présente l'organigramme détaillé du processus de sélection.

2.3. Extraction des données

Les données suivantes ont été extraites des articles sélectionnés : (i) auteurs de l'article et année de publication ; (ii) protocole d'étude et contexte de réalisation ; (iii) caractéristiques des participants (critères d'inclusion, substance consommée, nombre et sex-ratio) ; (iv) nature de l'intervention (type de biais modifié, tâche, nombre d'essais total, nombre de session, durée) ; (v) résultats (symptômes mesurés, outils de mesure, résultats de l'intervention). Les résultats exprimés sont principalement des différences entre moyennes.

Le tableau I présente la synthèse des données extraites.

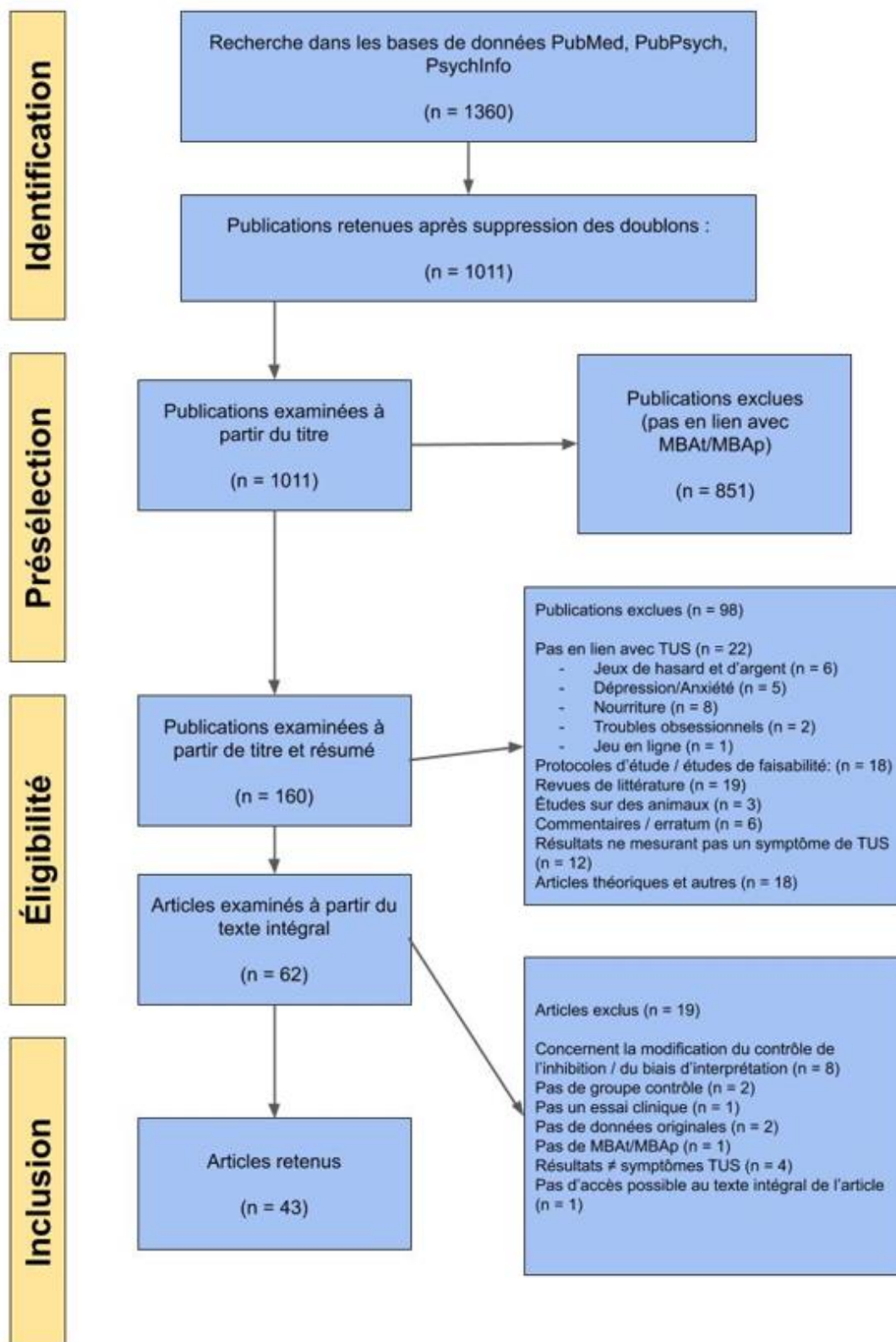


Figure 1 : Organigramme détaillé du processus de sélection des articles

3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques des études

L'ensemble des 43 articles sélectionnés a donné lieu à l'extraction de données pour 44 études (un des articles en comportant deux). Toutes les études sont des essais randomisés contrôlés, 37 d'entre elles avec une intervention placebo, cinq sans intervention et deux avec une intervention opposée (qui augmente l'approche plutôt que l'évitement).

Le nombre de groupes comparés est de deux (n = 28), trois (n = 6), quatre (n = 6), cinq (n = 2) ou six (n = 2). Les études proposant plus de deux groupes le font pour réaliser des comparaisons :

- de versions particulières de la MBC, telles qu'une MBAt incorporant des éléments ludiques (31), une MBAp ciblant spécifiquement « l'identité de buveur » (32), une MBAp avec feedback sur le temps de réaction (33) ou encore une comparaison entre versions explicites et implicites de la MBAp (34), en modifiant également le ratio de consignes 'pousser' associées aux SRS dans une AAT (35) ;

- avec MBAt et MBAp associées (36) ;

- de MBC combinées à une autre intervention, comme la stimulation transcrânienne par courant continu (37, 38) ou une intervention motivationnelle (39).

Un protocole en double aveugle a été mis en place pour 15 des études, cinq d'entre elles sont en simple aveugle. Les 24 études restantes soit ne précisent pas si les conditions expérimentales étaient cachées, soit précisent qu'elles ne l'étaient pas. La majorité des essais ont eu lieu en laboratoire (n = 35), les autres en environnement naturel par l'intermédiaire d'internet ou de tablettes données aux participants (n = 8), ou avec une combinaison des deux pour une seule étude.

Le biais d'approche est étudié par 19 des études, le biais attentionnel par 23, les deux restantes explorant une combinaison des deux biais. Les substances concernées sont majoritairement le tabac et l'alcool, plus occasionnellement les opiacés, la cocaïne, le cannabis et la méthamphétamine (Tableau II).

La tâche utilisée pour la totalité des interventions de MBAp était l'AAT. Le nombre d'essais pour cette tâche s'étend entre 100 et 2400, réalisés d'une à douze sessions, sur une période allant de quatre jours à douze semaines (si plus d'une session). Notons deux protocoles d'AAT particuliers : une des études les plus récentes a mis en place un protocole de MBAp avec une AAT en environnement virtuel (40), et une autre a étudié l'effet d'une version imaginée de l'AAT (41).

La VPT a été utilisée pour toutes les interventions visant à la MBAt, à l'exception de deux études (39, 42) ayant utilisé l'Attention-Control Training Program (ACTP). Le nombre d'essais pratiqués pour la VPT s'étend de 512 à 6720, réalisés d'une à quarante-deux sessions, sur une période allant d'une à cinq semaines (si plus d'une session).

Le nombre de participants pour les études retenues s'étend de 21 à 1405, recrutés en population générale pour 31 d'entre elles, en population clinique pour les 13 restantes.

3.2. Symptômes mesurés

Le craving (induit ou non par des SRS) a été le symptôme le plus mesuré (n = 27), suivi par la quantité consommée ou la fréquence de consommation (n = 21) et le taux de rechute ou la durée avant la rechute (n = 11). Enfin, quatre études mesuraient un score à une échelle de symptomatologie de TUS. Des outils variés ont été utilisés pour mesurer ces symptômes. Des auto-questionnaires et échelles visuelles analogiques ont

largement été employés pour les mesures de craving et de consommations. Tout ou une partie de certains outils tels que le Fagerström Test of Nicotine Dependence, le Desire for Alcohol Questionnaire par exemple ont également été utilisés (le détail des outils de mesure est présenté dans le Tableau I).

3.3. Effets trouvés

3.3.1. Modification du biais d'approche

Au total, dix des 21 études s'intéressant à la MBAp ont trouvé une différence significative entre les mesures de symptômes des groupes de MBAp et celles des groupes contrôles.

Quatorze de ces études se sont intéressées à l'alcool. Parmi elles, cinq ont trouvé des résultats significatifs (34, 36, 41, 43, 44), sur le taux de rechutes (34, 36, 43, 44) en majorité, une seule étude trouvant des effets sur le craving, la quantité d'alcool consommée, et le score à l'Alcool Use Disorder Identification Test (41). On peut noter que quatre d'entre elles ont été menées auprès d'une population clinique bénéficiant d'un traitement en cours au sein d'un service d'addictologie (34, 36, 43, 44). Une autre étude, bien qu'ayant été réalisée en population générale, a proposé un protocole novateur se basant sur une tâche imaginée où le participant doit s'imaginer repousser sa boisson préférée dans le contexte de consommation habituel (41). Ceci vient contraster les neuf études n'ayant trouvé aucun résultat significatif : en effet, huit d'entre elles ont été menées en population générale, dont cinq auprès d'étudiants. Enfin, la seule étude n'ayant pas trouvé de résultats significatifs auprès d'une population clinique (45), d'une part, disposait d'un échantillon de petite taille ($n = 36$), et d'autre part, a tout de même trouvé une diminution du craving significative entre pré-test et post-test pour le groupe MBAp mais non significative pour le groupe contrôle avec intervention placebo.

Concernant les études qui se sont intéressées au tabac ($n = 5$), trois d'entre elles trouvent des effets significatifs de la MBAp (23, 33, 46) sur la consommation de tabac (23, 33, 46), et sur le score à la Cigarette Dependence Scale (33). Notons toutefois que cette dernière étude (33) a été réalisée avec un groupe contrôle sans intervention. De plus, deux études des mêmes auteurs visant à répliquer les résultats avec un groupe contrôle placebo, ont trouvé soit aucun effet significatif (47), soit un effet significatif sur la consommation de cigarettes en post-test mais pas à long terme (46). Enfin, la seconde étude n'ayant trouvé aucun effet significatif (48) mesurait le taux de rechute dans un contexte d'abstinence, là où les autres s'intéressaient à la consommation actuelle de tabac.

Les deux études centrées sur le cannabis, ont mis en évidence des effets significatifs de la MBAp, l'une sur le niveau de craving (49), l'autre sur la fréquence de consommation (50). Il est cependant à noter que la première (49) n'a pas trouvé d'effet significatif sur la fréquence des consommations. Les données préliminaires de cette étude suggèrent un effet du genre, où les hommes du groupe MBAp rapportaient un usage du cannabis moins fréquent que les femmes du même groupe, effet absent du groupe contrôle. Ces deux études ont été réalisées auprès de populations ne cherchant pas de traitement visant à réduire les consommations, avec un échantillon de petite taille ($n = 49$; $n = 80$).

3.3.2. Modification du biais attentionnel

Au total, 10 des 25 études s'intéressant à la MBAt ont trouvé une différence significative entre les mesures de symptômes des groupes ayant réalisé une MBAt et celles des groupes contrôles.

Sur les 13 de ces études centrées sur l'alcool, 5 ont trouvé des résultats significatifs (36, 39, 51–53). Une étude a trouvé un effet significatif sur le taux de rechute (36), une autre (39) a constaté un effet significatif de l'ACTP sur la consommation d'alcool à trois mois. Les auteurs relèvent également un effet significatif pour une intervention motivationnelle. L'ACTP s'avère efficace à trois mois, mais pas à six mois, tandis que l'efficacité de l'intervention motivationnelle était maintenue à six mois. Aucun effet additionnel n'a été relevé pour les deux interventions combinées. Les trois études restantes montrent un effet significatif de la MBAt sur le craving induit par des SRS (51), sur la consommation d'alcool sur une population masculine (52), ainsi que le temps écoulé avant une rechute (53). Contrairement à ce qui a pu être constaté pour la MBAp, aucune tendance ne se dégage des caractéristiques des études qui permettrait d'expliquer pourquoi cinq des études trouvent des résultats significatifs et huit n'en trouvent pas.

Huit études se sont intéressées au tabac. La moitié d'entre elles trouve un effet significatif de la MBAt sur les symptômes mesurés (54–57). Les résultats trouvés par l'une de ces études (54) sont à prendre avec précaution : en effet, le groupe contrôle n'était pas un groupe placebo mais un groupe bénéficiant d'une intervention opposée, où l'on cherche à augmenter le biais d'approche plutôt qu'à le diminuer. Les trois études restantes trouvent un effet significatif de la MBAt sur le taux de rechute à six mois, pour le groupe 'fumeurs sévères' uniquement (55), sur le craving induit par des SRS (56), et sur la quantité de tabac consommée (57). Notons que ces trois dernières études ont toutes été menées en milieu écologique (sur support web ou tablette), ce qui contraste avec la totalité des études n'ayant pas trouvé d'effets significatifs, ces dernières se déroulant en laboratoire.

Une étude n'a trouvé aucun effet significatif de la MBAt sur le niveau de craving chez des consommateurs d'opiacés ayant un traitement de substitution en cours, ne consommant pas actuellement (58). Les auteurs signalent cependant que cette absence de significativité pourrait être liée à une faible puissance statistique (taille de l'échantillon : $n = 23$). Une seconde étude met quant à elle en évidence un effet de la MBAt sur le niveau de craving en post-test, ainsi que sur le taux de rechutes à deux mois pour le même type de population (42).

Aucun effet significatif de la MBAt sur le craving et la fréquence de consommation chez des participants présentant un trouble de l'usage de la cocaïne n'a pu être trouvé par la seule étude relevée qui s'intéressait à cette substance (59). Ici encore, la taille de l'échantillon est relativement modeste ($n = 37$).

Enfin, une seule étude s'est intéressée à la méthamphétamine (60). Aucun effet significatif n'a été trouvé sur le craving dans un échantillon ($n = 42$) de consommateurs remplissant les critères de trouble de l'usage de substances.

4. DISCUSSION

Cette revue de littérature a pour objectif de proposer un état concernant l'efficacité des MBAt et MBAp sur la symptomatologie des TUS. Un total de 44 études a ainsi été examiné, la majeure partie s'intéressant aux consommations de tabac et d'alcool. Dans l'ensemble, les résultats sont hétérogènes : 44 % des études montrent un effet significatif de la MBC (48 % trouvent une efficacité de la MPAp sur des symptômes de TUS, et 40 % trouvent une efficacité de la MBAt sur ces mêmes symptômes, toutes substances confondues). Les présents résultats ne permettent pas de tirer une conclusion définitive quant à l'efficacité de la MBAt et de la MBAp dans la réduction des symptômes de TUS. Il est cependant possible de dégager certains éléments qui pourraient expliquer cette hétérogénéité. On peut ainsi noter de fortes variations dans les différentes caractéristiques des études.



En premier lieu, les échantillons ne sont pas homogènes, tant par leur taille (ce qui a un impact sur la puissance statistique et peut expliquer l'absence de résultats de certaines études), que dans leur nature. Par exemple, en lien avec l'efficacité de la MBAp sur la réduction de la symptomatologie des troubles de l'usage de l'alcool, il est intéressant de relever que les études trouvant un effet significatif se distinguent de celles n'en trouvant pas par leur population d'étude. En effet, les premières s'adressaient à une population clinique (sauf pour une (41) qui propose néanmoins dans son protocole des éléments visant à maintenir ou augmenter la motivation à la réduction de la consommation des participants), en cours de soin, là où les secondes s'adressaient à une population générale. Ceci pourrait mettre en avant le rôle primordial de la motivation au changement dans l'efficacité de la MBAp en ce qui concerne la substance alcool. Ceci est cohérent avec le rôle connu de la motivation dans les problématiques addictives (61), ainsi qu'avec la théorie du dual process, qui souligne l'importance des interactions entre les processus contrôlés et automatiques (1) : il est ainsi envisageable qu'une meilleure efficacité soit obtenue en intervenant sur les deux niveaux. Un récent article de Wiers et al. (62) corrobore par ailleurs cette hypothèse. Il souligne en effet une meilleure efficacité des MBC pour les populations en recherche de traitement et fortement motivées au changement et à l'entraînement cognitif. Cependant, il semble important de noter que cette tendance (résultats significatifs pour les populations cliniques, non significatifs pour les populations générales) n'a été généralisée ni pour les études traitant des autres substances, ni pour celles traitant de la MBAt dans la présente revue de littérature.

Un autre aspect à mentionner concerne les différents protocoles utilisés par la MBC. La plupart des études utilisent les tâches "classique" (l'AAT et la VPT), mais certaines proposent des protocoles novateurs. Une étude (41) a ainsi développé un protocole avec une version imaginée de la MBAp et obtient des résultats significatifs. Il est de plus à noter que les études menées en milieu écologique (sur tablette) obtiennent également des résultats significatifs (55–57).

En outre, de fortes disparités peuvent être relevées dans la quantité et la fréquence des essais pour les tâches de MBC. Or, il est tout à fait possible que l'efficacité des MBC soit dose-dépendante. Une étude de Eberl et al. (63) montre que le nombre optimal de sessions d'AAT nécessaires pour une réduction significative du biais d'approche est sujet à de fortes variations individuelles. Des recherches complémentaires seraient alors à envisager afin d'examiner les facteurs déterminant le nombre optimal de sessions pour un individu donné.

Les symptômes observés par les études incluses sont également variés, comme le sont les outils utilisés pour les mesurer. Il est en conséquence difficile de comparer leurs résultats.

On peut enfin observer des différences méthodologiques dans les études retenues. Toutes ne sont pas randomisées, et les conditions d'aveugle varient également. De plus, les analyses statistiques ont parfois été faites en intention-de-traiter, le plus souvent en per-protocole, s'exposant alors à un risque de biais d'attrition. La nature des groupes contrôles est également variée. Si la majorité des études comparent le traitement à un groupe placebo, certaines le comparent à un groupe sans intervention. L'ensemble de ces disparités méthodologiques complique, ici encore, toute tentative d'interprétation des différences de résultats entre les études sélectionnées. Il semble pertinent de souligner, au sujet des groupes contrôles, que l'utilisation de groupes placebo dans le cadre des études visant à déterminer l'efficacité des MBC est sujette à débat. Certains auteurs avancent en effet que l'entraînement à un meilleur contrôle attentionnel en général (i.e. indépendamment d'une condition placebo ou d'une condition MBC) serait suffisant pour montrer une efficacité sur la symptomatologie des TUS, ce qui pourrait expliquer l'absence de différences observées entre groupes contrôles placebo et groupes de MBC (5). Dans une récente méta-analyse, Boffo et al. (64) ont ainsi trouvé un taux de rechute significativement plus faible en condition contrôle placebo qu'en condition MBC.

Toutefois, nous pensons que la présente revue systématique a contribué à synthétiser l'état de la recherche en regard des MBC pour les problématiques addictives avec substance. Les caractéristiques qui ont émergé permettent d'établir certaines suggestions pour les recherches futures. Ainsi, le rôle potentiel de la motivation semble être un élément à explorer davantage. D'autres aspects semblent intéressants à développer, en explorant plus en détail le poids des différences méthodologiques (quantité d'entraînement administrée, effet sur les différents symptômes).

Cependant, il est important de prendre en compte certaines limites de cette revue systématique. Si des éléments permettant de se faire un avis sur la qualité des études retenues et leur risque de biais ont été relevés, ceci n'a en revanche pas été quantifié de manière précise, en utilisant un outil standardisé tel que l'outil d'évaluation de risque de biais de Cochrane (65) par exemple. Ceci paraît d'autant plus pertinent que Cristea et al. (29) ont relevé dans leur méta-analyse une corrélation inverse entre le risque de biais et la taille des effets mesurés. Dans un souci de rester au plus près des aspects cliniques, les données de mesures de biais (que ce soit en pré-test ou post-test) n'ont pas été extraites des études sélectionnées : il s'agit là d'une seconde limite du présent travail. Mesurer les changements de biais pourrait permettre d'expliquer l'absence d'effet significatif de la MBC sur la symptomatologie des TUS (dans les cas où le biais n'aurait pas été modifié). Cette mesure permettrait aussi de vérifier si c'est la modification du biais qui amène une réduction des symptômes, ou si d'autres mécanismes sous-jacents sont à l'œuvre.

En somme, s'il semble difficile d'avancer à ce jour que l'efficacité des MBC permet de réduire les symptômes de TUS, certains éléments qui ressortent de cette revue pourraient être intéressants à développer dans les recherches futures. Nous avons pu constater que les protocoles en milieu écologique offraient des perspectives prometteuses, avec des résultats le plus souvent significatifs. La MBAP en version imaginée permet par exemple, de par sa nature, de réaliser la tâche dans les conditions les plus proches des habitudes de consommation propres à chaque individu (41). Les protocoles en réalité virtuelle et les nouvelles technologies de manière générale pourraient également rendre possible des tâches dans des conditions plus écologiques. En conséquence, il semblerait judicieux d'examiner l'impact de tels protocoles dans des recherches ultérieures.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent l'absence de tout lien d'intérêt.

Contribution des auteurs : Alexis Perras : recueil et analyse d'articles ; Lilian Aubert : collaborateur ; Pre Isabelle Varescon : coordinatrice.

Citation de l'article : Modification de biais cognitifs et addictions : Revue systématique, Perras A, Aubert L, Varescon I, *Alcoologie et Addictologie*, 2020, 42(2):69-91.

5. REFERENCES

1. Strack F, Deutsch R. Reflective and impulsive determinants of social behavior. *Personal Soc Psychol Rev.* 2004;8(3):220-47.
2. Wiers RW, Bartholow BD, van den Wildenberg E, Thush C, Engels RCME, Sher KJ, et al. Automatic and controlled processes and the development of addictive behaviors in adolescents: A review and a model. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2007 [cited 2019 Nov 3];86(2):263-83. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305706003236>
3. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev.* 1993 Dec;18(3):247-91.
4. Field M, Cox WM. Attentional bias in addictive behaviors: A review of its development, causes, and consequences. *Drug Alcohol Depend.* 2008;97(1-2):1-20.
5. Wiers RW, Gladwin TE, Hofmann W, Salemink E, Ridderinkhof KR. Cognitive bias modification and cognitive control training in addiction and related psychopathology: Mechanisms, clinical perspectives, and ways forward. *Clin Psychol Sci.* 2013;1(2):192-212.
6. Mogg K, Field M, Bradley BP. Attentional and approach biases for smoking cues in smokers: An investigation of competing theoretical views of addiction. *Psychopharmacology (Berl).* 2005 [cited 2019 Oct 14];180(2):333-41.
7. Wiers CE, Kühn S, Javadi AH, Korucuoglu O, Wiers RW, Walter H, et al. Automatic approach bias towards smoking cues is present in smokers but not in ex-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2013 Sep [cited 2020 Apr 14];229(1):187-97. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3098-5>
8. Bradley BP, Mogg K, Wright T, Field M. Attentional bias in drug dependence: Vigilance for cigarette-related cues in smokers. *Psychol Addict Behav.* 2003 Mar;17(1):66-72.
9. Waters AJ, Shiffman S, Bradley BP, Mogg K. Attentional shifts to smoking cues in smokers. *Addiction.* 2003;98(10):1409-17.
10. Yang L, Zhang J, Zhao X. Attentional Bias for Drug Cues in Heroin Dependence. *Adv Psychol Sci.* 2013;21(12):2174-83.
11. Lubman DI, Peters LA, Mogg K, Bradley BP, Deakin JFW. Attentional bias for drug cues in opiate dependence. *Psychol Med.* 2000;
12. Field M, Eastwood B, Bradley BP, Mogg K. Selective processing of cannabis cues in regular cannabis users. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2006 Oct;85(1):75-82. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871606001451>
13. O'Neill A, Bachi B, Bhattacharyya S. Attentional bias towards cannabis cues in cannabis users: A systematic review and meta-analysis. Vol. 206, *Drug and Alcohol Dependence*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 107719.
14. Field M, Mogg K, Zettler J, Bradley BP. Attentional biases for alcohol cues in heavy and light social drinkers: The roles of initial orienting and maintained attention. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;176(1):88-93.
15. Townshend JM, Duka T. Attentional bias associated with alcohol cues: Differences between heavy and occasional social drinkers. *Psychopharmacology (Berl).* 2001;157(1):67-74.
16. Mogg K, Bradley BP, Field M, De Houwer J. Eye movements to smoking-related pictures in smokers: Relationship between attentional biases and implicit and explicit measures of stimulus valence. *Addiction.* 2003 Jun 1;98(6):825-36.
17. Field M, Mogg K, Bradley BP. Cognitive bias and drug craving in recreational cannabis users. *Drug Alcohol Depend.* 2004 Apr 9;74(1):105-11.
18. Field M. Cannabis "dependence" and attentional bias for cannabis-related words. *Behav Pharmacol.* 2005;16(5-6):473-6.
19. Waters AJ, Shiffman S, Sayette MA, Paty JA, Gwaltney CJ, Balabanis MH. Attentional bias predicts outcome in smoking cessation. *Heal Psychol Off J Div Heal Psychol Am Psychol Assoc.* 2003 Jul;22(4):378-87.
20. Rinck M, Becker ES. Approach and avoidance in fear of spiders. *J Behav Ther Exp Psychiatry* [Internet]. 2007 Jun;38(2):105-20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005791606000620>
21. Wiers RW, Rinck M, Dictus M, Van Den Wildenberg E. Relatively strong automatic appetitive action-tendencies in male carriers of the OPRM1 G-allele. *Genes, Brain Behav.* 2009;8(1):101-6.
22. Neumann R, Strack F. Approach and avoidance: The influence of proprioceptive and exteroceptive cues on encoding of affective information. *J Pers Soc Psychol.* 2000;79(1):39.
23. Machulska A, Zlomuzica A, Rinck M, Assion HJ, Margraf J. Approach bias modification in inpatient psychiatric smokers. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2020 Mar 30];76:44-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26874269>
24. MacLeod C, Rutherford E, Campbell L, Ebsworthy G, Holker L. Selective attention and emotional vulnerability: assessing the causal basis of their association through the experimental manipulation of attentional bias. *J Abnorm Psychol.* 2002;111(1):107.
25. MacLeod C, Mathews A, Tata P. Attentional Bias in Emotional Disorders. *J Abnorm Psychol.* 1986;95(1):15-20.
26. Heitmann J, Bennik EC, Van Hemel-Ruiter ME, De Jong PJ. The effectiveness of attentional bias modification for substance use disorder symptoms in adults: a systematic review. *Syst Rev* [Internet]. 2018 Oct [cited 2020 Apr 19];7(1):160. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0822-6>
27. Kakoschke N, Kemps E, Tiggemann M. Approach bias modification training and consumption: A review of the literature. *Addict Behav* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 Nov 4];64:21-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2016.08.007>
28. Mühlhig S, Paulick J, Lindenmeyer J, Rinck M, Cina R, Wiers RW, et al. Applying the "cognitive bias modification" concept to smoking cessation - A systematic review. *Sucht* [Internet]. 2016 Dec;62(6):333-54. Available from: <https://doi.org/10.1024/0939-5911/a000454>

29. Cristea IA, Kok RN, Cuijpers P. The Effectiveness of Cognitive Bias Modification Interventions for Substance Addictions: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Sep 9;11(9):e0162226.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 6, *PLoS Medicine*. *PLoS Med*; 2009.
31. Boendermaker WJ, Sanchez Maceiras S, Boffo M, Wiers RW. Attentional Bias Modification With Serious Game Elements: Evaluating the Shots Game. *JMIR Serious Games* [Internet]. 2016 Dec 6 [cited 2020 Mar 30];4(2):e20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27923780>
32. Lindgren KP, Wiers RW, Teachman BA, Gasser ML, Westgate EC, Cousijn J, et al. Attempted training of alcohol approach and drinking identity associations in us undergraduate drinkers: Null results from two studies. *PLoS One*. 2015;
33. Wittekind CE, Feist A, Schneider BC, Moritz S, Fritzsche A. The approach-avoidance task as an online intervention in cigarette smoking: A pilot study. *J Behav Ther Exp Psychiatry* [Internet]. 2015 Mar [cited 2020 Mar 30];46:115-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25306247>
34. Wiers RW, Eberl C, Rinck M, Becker ES, Lindenmeyer J. Retraining automatic action tendencies changes alcoholic patients' approach bias for alcohol and improves treatment outcome. *Psychol Sci*. 2011 Apr;22(4):490-7.
35. Wiers RW, Houben K, Fadardi JS, van Beek P, Rhemtulla M, Cox WM. Alcohol Cognitive Bias Modification training for problem drinkers over the web. *Addict Behav* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2020 Mar 30];40:21-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25218067>
36. Rinck M, Wiers RW, Becker ES, Lindenmeyer J. Relapse prevention in abstinent alcoholics by cognitive bias modification: Clinical effects of combining approach bias modification and attention bias modification. *J Consult Clin Psychol*. 2018 Dec 1 [cited 2019 Nov 2];86(12):1005-16.
37. Claus ED, Klimaj SD, Chavez R, Martinez AD, Clark VP. A Randomized Trial of Combined tDCS Over Right Inferior Frontal Cortex and Cognitive Bias Modification: Null Effects on Drinking and Alcohol Approach Bias. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019 Jul 1;43(7):1591-9.
38. den Uyl TE, Gladwin TE, Lindenmeyer J, Wiers RW. A Clinical Trial with Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Attentional Bias Modification in Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018;42(10):1961-9.
39. Cox WM, Fadardi JS, Hosier SG, Pothos EM, Miles Cox W, Fadardi JS, et al. Differential effects and temporal course of attentional and motivational training on excessive drinking. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2015 Dec 1;23(6):445-54.
40. Kim DY, Lee JH. The Effects of Training to Reduce Automatic Action Tendencies Toward Alcohol Using the Virtual Alcohol Approach-Avoidance Task in Heavy Social Drinkers. *Cyberpsychology, Behav Soc Netw* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Mar 30];22(12):794-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31794239>
41. Moritz S, Paulus AM, Hottenrott B, Weierstall R, Gallinat J, Kühn S. Imaginal retraining reduces alcohol craving in problem drinkers: A randomized controlled trial. *J Behav Ther Exp Psychiatry* [Internet]. 2019;64(March):158-66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2019.04.001>
42. Ziaee SS, Fadardi JS, Cox WM, Yazdi SAA. Effects of attention control training on drug abusers' attentional bias and treatment outcome. *J Consult Clin Psychol*. 2016 Oct 1;84(10):861-73.
43. Eberl C, Wiers RW, Pawelczack S, Rinck M, Becker ES, Lindenmeyer J. Approach bias modification in alcohol dependence: Do clinical effects replicate and for whom does it work best? *Dev Cogn Neurosci* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Mar 30];4:38-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23218805>
44. Manning V, Staiger PK, Hall K, Garfield JBB, Flaks G, Leung D, et al. Cognitive Bias Modification Training During Inpatient Alcohol Detoxification Reduces Early Relapse: A Randomized Controlled Trial. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Mar 30];40(9):2011-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27488392>
45. Wiers CE, Stelzel C, Gladwin TE, Park SQ, Pawelczack S, Gawron CK, et al. Effects of cognitive bias modification training on neural alcohol cue reactivity in alcohol dependence. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2020 Mar 30];172(4):335-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25526597>
46. Wittekind CE, Lüdecke D, Cludius B. Web-based Approach Bias Modification in smokers: A randomized-controlled study. *Behav Res Ther*. 2019 May 1;116(November 2018):52-60.
47. Wittekind CE, Reibert E, Takano K, Ehring T, Pogarell O, Rütger T. Approach-avoidance modification as an add-on in smoking cessation: A randomized-controlled study. *Behav Res Ther* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Mar 30];114(December 2018):35-43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005796718302006>
48. Kong G, Larsen H, Cavallo DA, Becker D, Cousijn J, Salemink E, et al. Re-training automatic action tendencies to approach cigarettes among adolescent smokers: A pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse* [Internet]. 2015 Sep 3 [cited 2019 Oct 9];41(5):425-32. Available from: [http://dare.uva.nl/personal/pure/en/publications/retraining-automatic-action-tendencies-to-approach-cigarettes-among-adolescent-smokers-a-pilot-study\(99f11ffd-ddd1-45ff-8040-e0fe3d6ca628\).html](http://dare.uva.nl/personal/pure/en/publications/retraining-automatic-action-tendencies-to-approach-cigarettes-among-adolescent-smokers-a-pilot-study(99f11ffd-ddd1-45ff-8040-e0fe3d6ca628).html)
49. Sherman BJ, Baker NL, Squeglia LM, McRae-Clark AL. Approach bias modification for cannabis use disorder: A proof-of-principle study. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2020 Apr 14];87:16-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2018.01.012>
50. Jacobus J, Taylor CT, Gray KM, Meredith LR, Porter AM, Li I, et al. A multi-site proof-of-concept investigation of computerized approach-avoidance training in adolescent cannabis users. *Drug Alcohol Depend*. 2018 Jun 1 [cited 2020 Mar 30];187(10):195-204.
51. Luehring-Jones P, Louis C, Dennis-Tiway TA, Erlich J. A Single Session of Attentional Bias Modification Reduces Alcohol Craving and Implicit Measures of Alcohol Bias in Young Adult Drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017 Dec;41(12):2207-16.

52. McGeary JE, Meadows SP, Amir N, Gibb BE. Computer-delivered, home-based, attentional retraining reduces drinking behavior in heavy drinkers. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2014;28(2):559-62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
53. Schoenmakers TM, de Bruin M, Lux IFM, Goertz AG, Van Kerkhof DHAT, Wiers RW. Clinical effectiveness of attentional bias modification training in abstinent alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend*. 2010 Jun;109(1-3):30-6.
54. Attwood AS, O'Sullivan H, Leonards U, Mackintosh B, Munafò MR. Attentional bias training and cue reactivity in cigarette smokers. *Addiction*. 2008;103(11):1875-82.
55. Elfeddali I, de Vries H, Bolman C, Pronk T, Wiers RW. A randomized controlled trial of Web-based Attentional Bias Modification to help smokers quit. *Health Psychol*. 2016 Aug 1 [cited 2020 Apr 14];35(8):870-80.
56. Kerst WF, Waters AJ. Attentional retraining administered in the field reduces smokers' attentional bias and craving. *Heal Psychol*. 2014;33(10):1232-40.
57. Robinson CD, Muench C, Brede E, Endrighi R, Szeto EH, Sells JR, et al. Effect of attentional retraining on cognition, craving, and smoking in African American smokers. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2020 Apr 14];31(5):636-46. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/adb0000286>
58. Charles M, Wellington CE, Mokrysz C, Freeman TP, O'Ryan D, Curran H V. Attentional bias and treatment adherence in substitute-prescribed opiate users. *Addict Behav* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Apr 14];46:100-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.03.017>
59. Mayer AR, Wilcox CE, Dodd AB, Klimaj SD, Dekonenko CJ, Claus ED, et al. The efficacy of attention bias modification therapy in cocaine use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* [Internet]. 2016 Jul 3 [cited 2020 Apr 14];42(4):459-68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27184297>
60. Dean AC, Nurmi EL, Moeller SJ, Amir N, Rozenman M, Ghahremani DG, et al. No effect of attentional bias modification training in methamphetamine users receiving residential treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 Feb;236(2):709-21.
61. Diclemente CC, Bellino LE, Neavins TM. Motivation for change and alcoholism treatment. *Alcohol Res Heal*. 1999;23(2):86-92.
62. Wiers RW, Boffo M, Field M. What's in a trial? The authors respond: Persistent mixing of apples and oranges, or carefully synthesizing and designing the next steps in research on cognitive bias modification in addiction. *J Stud Alcohol Drugs*. 2018 May;79(3):348-9.
63. Eberl C, Wiers RW, Pawelczack S, Rinck M, Becker ES, Lindenmeyer J. Implementation of Approach Bias Re-Training in Alcoholism-How Many Sessions are Needed? *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Mar 30];38(2):587-94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164417>
64. Boffo M, Zerhouni O, Gronau QF, van Beek RJJ, Nikolaou K, Marsman M, et al. Cognitive Bias Modification for Behavior Change in Alcohol and Smoking Addiction: Bayesian Meta-Analysis of Individual Participant Data. Vol. 29, *Neuropsychology Review*. Springer New York LLC; 2019. p. 52-78.
65. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
66. Begh R, Munafò MR, Shiffman S, Ferguson SG, Nichols L, Mohammed MA, et al. Lack of attentional retraining effects in cigarette smokers attempting cessation: A proof of concept double-blind randomised controlled trial. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2020 Apr 20];149:158-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25697911>
67. Clerkin EM, Magee JC, Wells TT, Beard C, Barnett NP. Randomized controlled trial of attention bias modification in a racially diverse, socially anxious, alcohol dependent sample. *Behav Res Ther*. 2016 Dec 1 [cited 2020 Apr 14];87(10):58-69.
68. Crane D, Garnett C, Michie S, West R, Brown J. A smartphone app to reduce excessive alcohol consumption: Identifying the effectiveness of intervention components in a factorial randomised control trial. *Sci Rep*. 2018 Mar;8(1):4384.
69. Field M, Eastwood B. Experimental manipulation of attentional bias increases the motivation to drink alcohol. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2005 Dec [cited 2020 Apr 14];183(3):350-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235080>
70. Field M, Duka T, Eastwood B, Child R, Santarcangelo M, Gayton M. Experimental manipulation of attentional biases in heavy drinkers: Do the effects generalise? *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Jul;192(4):593-608.
71. Field M, Duka T, Tyler E, Schoenmakers T. Attentional bias modification in tobacco smokers. *Nicotine Tob Res*. 2009 Jul;11(7):812-22.
72. Hahn AM, Simons RM, Simons JS, Wiers RW, Welker LE. Can Cognitive Bias Modification Simultaneously Target Two Behaviors? Approach Bias Retraining for Alcohol and Condom Use. *Clin Psychol Sci* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2020 Mar 30];7(5):1078-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31890350>
73. Kvamme TL, Pedersen MU, Overgaard M, Thomsen KR, Voon V. Pilot study: Improving attention bias modification of alcohol cues through concealed gaze-contingent feedback in alcohol dependence. *Addict Behav Reports*. 2019 Dec 1;10.
74. Lopes FM, Pires AV, Bizarro L. Attentional bias modification in smokers trying to quit: A longitudinal study about the effects of number of sessions. *J Subst Abuse Treat*. 2014;
75. McHugh RK, Murray HW, Hearon BA, Calkins AW, Otto MW. Attentional bias and craving in smokers: The impact of a single attentional training session. *Nicotine Tob Res*. 2010;12(12):1261-4.
76. Schoenmakers T, Wiers RW, Jones BT, Bruce G, Jansen ATM. Attentional re-training decreases attentional bias in heavy drinkers without generalization. *Addiction*. 2007;102(3):399-405.
77. Wiers RW, Rinck M, Kordts R, Houben K, Strack F. Retraining automatic action-tendencies to approach alcohol in hazardous drinkers. *Addiction* [Internet]. 2010 Feb [cited 2020 Mar 30];105(2):279-87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20078486>

Tableau I : Synthèse des caractéristiques des articles sélectionnés

Auteurs, année	Protocole d'étude	Participants		Intervention			Résultats			
		Caractéristiques	Substance	N (n)	Type	Tâche Nombre d'essais	Nombre de sessions, durée	Symptôme(s) mesuré(s)	Outils de mesure	Résultats trouvés
Attwood et al., 2008 (54)	Essais randomisés, 2 groupes : MBAAt (approche) MBAAt (évite) (laboratoire)	Fumeurs : ≥ 5 cigarettes /jour adultes (18 à 40 ans), recrutés en population générale, abstinents depuis 12h	Tabac	54 (24)	MBAAt	VPT-m 768	1,-	Dépendance à la nicotine <i>Craving</i>	FTND, QSU-Brief	Le groupe 'approche' montre un niveau de <i>craving</i> supérieur au groupe 'évite', chez les hommes seulement (p = 0.012)
Begh et al., 2015 (66)	Essais contrôlés randomisés, étude en double aveugle, 2 groupes : MBAAt Placebo (laboratoire)	Fumeurs : ≥ 10 cigarettes /jour adultes	Tabac	118 (69)	MBAAt	VPT-m 960	5, 5 semaines	<i>Craving</i> , Rechute	<i>Russell Standard</i> MPSS Échelles visuelles analogiques (EVA)	Aucun effet significatif sur les symptômes mesurés
Boendermaker et al., 2016 (31)	Essais contrôlés randomisés, 3 groupes : MBAAt MBAAt avec éléments de jeu Placebo (laboratoire)	Étudiants (18-28 ans) consommant de l'alcool : ≥ 5 verres d'alcool standard pour les hommes, 4 pour les femmes en moyenne /semaine	Alcool	96 (68)	MBAAt	VPT-m 624	4, 2 semaines	Consommation d'alcool totale et <i>binge drinking</i>	TLFB	Aucun effet significatif sur les symptômes mesurés
Charles et al., 2015 (58)	Essais contrôlés non randomisés, 4 groupes : Consommateurs d'opiacés MBAAt Non consommateurs d'opiacés MBAAt Consommateurs d'opiacés placebo Non consommateurs d'opiacés placebo (laboratoire)	Consommateurs d'opiacés ayant un traitement de substitution en cours, non consommateurs. (groupe contrôle)	Opiacés	Groupe Patient : 23 (3) Groupe contrôle : 21 (6)	MBAAt	VPT-m 512	3, 4 semaines	<i>Craving</i>	EVA	Aucun effet significatif sur le symptôme mesuré
Claus et al., 2019 (37)	Essais contrôlés randomisés, 4 groupes : MBAp+TDCS MBAp+TDCS(placebo) MBAp(placebo)+TDCS MBAp(placebo)+TDCS(placebo) (laboratoire)	Consommateurs d'alcool (AUDIT≥8) non traités (21 à 30 ans)	Alcool	79 (25)	MBAp TDCS	AAT-m 440	4, 4 semaines	Consommation d'alcool	TLFB	Aucun effet significatif sur le symptôme me

Tableau I : Synthèse des caractéristiques des articles sélectionnés



Auteurs, année	Protocole d'étude	Participants			Intervention				Résultats		
		Caractéristiques	Substance	N (n femmes)	Type	Tâche Nombre d'essais	Nombre de sessions, durée	Symptôme(s) mesuré(s)	Outils de mesure	Résultats trouvés	
Clerkin et al., 2016 (67)	Essais contrôlés randomisés en double aveugle, 4 groupes : MBAt alcool+MBAt anxiété sociale Alcool placebo+MBAt anxiété sociale Anxiété sociale placebo+MBAt alcool Alcool placebo+anxiété sociale placebo (laboratoire)	Consommateurs d'alcool adultes remplissant les critères de dépendance à l'alcool selon MINI ; avec un niveau d'anxiété sociale ≥ 30 sur LSAS	Alcool	86 (35)	MBAt	VPT-m 1152	8, 4 semaines	4	Consommation d'alcool <i>Craving</i>	DDQ SSAC	Aucun effet significatif de la MBAt sur les symptômes mesurés
Cox et al., 2015 (39)	Essais contrôlés randomisés, 4 groupes : MBAt+intervention motivation intervention motivation MBAt Aucune intervention (laboratoire)	Consommateurs d'alcool adultes (>210ml d'alcool pur/semaine pour les hommes, >140ml d'alcool pur/semaine pour les femmes)	Alcool	148 (76)	MBAt	AACTP -	4, 4 semaines	4	Consommation d'alcool	DRQ	L'AACTP entraîne une baisse significative de la consommation l'alcool à 3 mois (p = 0.014)
Crane et al., 2018 (68)	Essais contrôlés randomisés évaluant l'effet de 5 modules (dont un de MBAt) d'une application pour smartphone visant à réduire la consommation d'alcool. Deux conditions par module (intervention/placebo), total de 32 conditions expérimentales. (web, application smartphone)	Consommateurs d'alcool adultes (AUDIT ≥ 8) souhaitant réduire leur consommation	Alcool	672 (377)	MBAt	AAT-m -	Variables, au gré des utilisateurs		Consommation d'alcool	AUDIT	Aucun effet significatif de la MBAt sur le symptôme mesuré
Dean et al., 2019 (60)	Essais contrôlés randomisés en simple aveugle, 2 groupes : MBAt Placebo (laboratoire)	Consommateurs de méthamphétamine remplissant les critères de dépendance selon le MINI	méthamphétamine	42 (15)	MBAt	VPT-m 4320	12, 4 semaines	4	<i>Craving</i> spontané <i>Craving</i> induit par des stimuli	BMCS	Aucun effet significatif de la MBAt sur les symptômes mesurés
Den Uyl et al., 2018 (38)	Essais contrôlés randomisés en double aveugle, 4 groupes : MBAt+TDCS MBAt+TDCS(placebo) MBAt(placebo)+TDCS MBAt(placebo)+TDCS(placebo) (laboratoire)	Patients traités pour TUA dans une clinique	Alcool	83 (21)	MBAt	VPT-m 1872	4, 1 semaine	1	<i>Craving</i> Rechute	PACS	Aucun effet significatif de la MBAt sur les symptômes mesurés

Tableau I : Synthèse des caractéristiques des articles sélectionnés

Auteurs, année	Protocole d'étude	Participants	Intervention	Résultats
----------------	-------------------	--------------	--------------	-----------



	Caractéristiques	Substance	N (n femmes)	Type	Tâche Nombre d'essais	Nombre de sessions, durée	Symptôme(s) mesuré(s)	Outils de mesure	Résultats trouvés
Eberl et al., 2013 (43)	Essais contrôlés randomisés, 2 groupes : MBAp Pas d'intervention (laboratoire)	Alcool	475 (-)	MBAp	AAT-m 2400	12, 12 semaines	Rechute à 1 an		Le groupe ayant suivi la MBAp présente un taux de rechute plus faible que le groupe ne l'ayant pas suivie. $p = .03$; $\eta^2 = .093$
Elfeddali et al., 2016 (55)	Essais contrôlés randomisés, 2 groupes : MBAt Placebo (web)	Tabac	434 (299)	MBAt	VPT-m 1440	6, 2 semaines	Rechute à 6 mois		Le sous groupe 'fumeurs sévères' ayant suivi la MBAt présente un taux de rechute plus faible que le sous groupe 'fumeurs sévères' ne l'ayant pas suivie. $p = 0.02$
Field et al., 2005 (69)	Essais contrôlés randomisés, 2 groupes : MBAt (approche) MBAt (évite) (laboratoire)	Alcool	40 (20)	MBAt	VPT-m 896	1, -	Craving	DAQ EVA	Pas d'effet significatif de la MBAt sur le craving.
Field et al., 2007 (70)	Essais contrôlés randomisés en double aveugle, 3 groupes : MBAt (approche) MBAt (évite) Placebo (laboratoire)	Alcool	60 (40)	MBAt	VPT-m 960	1, -	Craving	DAQ EVA	Pas d'effet significatif de la MBAt ni sur le craving
Field et al., 2009 (71)	Essais contrôlés randomisés en double aveugle, 3 groupes : MBAt (approche) MBAt (évite) Placebo (laboratoire)	Tabac	72 (33)	MBAt	VPT-m 896	1, -	Craving Fréquence de consommation	QSU-Brief	Aucun effet significatif de la MBAt sur les symptômes mesurés

Tableau I : Synthèse des caractéristiques des articles sélectionnés

Auteurs, année	Protocole d'étude	Participants		Intervention			Résultats			
		Caractéristiques	Substance	N (n femmes)	Type	Tâche Nombre d'essais	Nombre de sessions, durée	Symptôme(s) mesuré(s)	Outils de mesure	Résultats trouvés
Hahn et al., 2019 (72)	Essais contrôlés randomisés en simple aveugle, 2 groupes : MBAp Placebo (laboratoire)	Étudiants (18 à 24 ans) : soit consommant au moins 7 verres standards/semaines en moyenne pour les femmes, 14 pour les hommes ; soit ayant eu des épisodes de <i>Binge drinking</i> au moins 3 fois les 3 derniers mois	Alcool	91 (60)	MBAp	AAT-m 800	4, 1 semaine	Fréquence et quantité d'alcool consommé	AUDIT DDQ	Aucun effet significatif de la MBAp sur les symptômes mesurés
Jacobus et al., 2018 (50)	Essais contrôlés randomisés, 2 groupes : MBAp Placebo (laboratoire)	Adolescents et jeunes adultes (17 à 21 ans) consommateurs de cannabis (au moins 1 fois/semaine)	Cannabis	80 (35)	MBAp	AAT-m 2304	6, 3 semaines	Fréquence de consommation	TLFB	Les participants du groupe MBAp présentent une fréquence d'utilisation du cannabis significativement inférieure à celle du groupe placebo. p = 0.04
Kerst et al., 2014 (56)	Essais contrôlés randomisés en double aveugle, 2 groupes : MBAt Placebo (Sur tablette, milieu naturel)	Fumeurs adultes (18 à 65 ans), ≥ 10 cigarettes/jour sur les 2 dernières années, ne cherchant pas de traitement.	Tabac	60 (29)	MBAt	VPT-m 3360	21, 1 semaine	<i>Craving</i> spontané induit par des stimuli Fréquence de consommation	QSU Journal de bord	Les participants du groupe MBAt présentent un <i>craving</i> induit inférieur à celui du groupe placebo. Aucun autre effet significatif relevé.
Kim et al., 2019 (40)	Essais contrôlés randomisés, 2 groupes : MBAp Placebo (laboratoire / environnement virtuel)	Etudiants consommateurs d'alcool 'sévéres' (AUDIT>22)	Alcool	28 (12)	MBAp	VAAT-m 120	3, 2 à 3 semaines	<i>Craving</i>	AUQ	Aucun effet significatif de la MBAp sur le symptôme mesuré
Kong et al., 2015 (48)	Essais contrôlés randomisés en double aveugle, 2 groupes : MBAp Placebo (laboratoire)	Adolescents (14 à 18 ans) fumeurs (≥1 cigarette/jour sur les 6 derniers mois), souhaitant participer à un programme d'arrêt du tabac.	Tabac	60 (21)	MBAp	AAT-m 1200	4, 4 semaines	Rechute		Aucun effet significatif de la MBAp sur le symptôme mesuré

Tableau I : Synthèse des caractéristiques des articles sélectionnés

Auteurs, année	Protocole d'étude	Participants		Intervention			Résultats			
		Caractéristiques	Substance	N (n femmes)	Type	Tâche Nombre d'essais	Nombre de sessions, durée	Symptôme(s) mesuré(s)	Outils de mesure	Résultats trouvés
Kvamme et al., 2019 (73)	Essais contrôlés randomisés en double aveugle, 2 groupes : MBAt Placebo (laboratoire)	Patient de centres d'addictologie consommateurs d'alcool, remplissant les critères de dépendance selon la CIM-10, abstinent depuis au moins 1 semaine	Alcool	21 (12)	MBAt	VPT-m 2400	5, 3-4 semaines	Rechute		Aucun effet significatif de la MBAt sur le symptôme mesuré
Lindgren et al., 2015 Etude 1 (32)	Essais contrôlés randomisés, 6 groupes : MBAp 'basique' MBAp 'identité générale' MBAp 'identité personnalisée' Placebo 'basique' Placebo 'identité générale' Placebo 'identité personnalisée' (laboratoire)	Étudiants (18 à 25 ans) consommateurs d'alcool rapportant au moins un épisode d'alcoolisation intense (> 4/5 verres standards pour les femmes/hommes) le mois dernier	Alcool	295 (161)	MBAp	AAT-m 1200	2, 2 semaines	Craving	ACQ-SF	Aucun effet significatif de la MBAp sur les symptômes mesurés
Lindgren et al., 2015 Etude 2 (32)	Essais contrôlés randomisés, 6 groupes : MBAp 'basique' MBAp 'identité générale' MBAp 'identité personnalisée' Placebo 'basique' Placebo 'identité générale' Placebo 'identité personnalisée' (laboratoire)	Étudiants (18 à 25 ans) consommateurs d'alcool avec un score à l'AUDIT ≥ 8	Alcool	288 (150)	MBAp	AAT-m 1200	2, 1 semaine	Craving	ACQ-SF	Aucun effet significatif de la MBAp sur les symptômes mesurés
Lopes et al., 2014 (74)	Essais contrôlés randomisés en simple aveugle, 3 groupes : MBAt x3 MBAt x1 + placebo x2 Placebo x3 (laboratoire)	Adultes fumant au moins 5 cigarettes/jour participant à un programme d'arrêt du tabac	Tabac	65 (42)	MBAt	VPT-m 1728	3, 2 semaines	Craving Quantité consommée	QSU	Aucun effet significatif de la MBAt sur les symptômes mesurés
Luehring-Jones et al., 2017 (51)	Essais contrôlés randomisés, 2 groupes : MBAt Placebo (laboratoire)	Jeunes adultes consommateurs d'alcool (>3 verres/semaine) recrutés au sein de l'échantillon d'une étude sur le craving, ne cherchant pas à réduire/arrêter leur consommation.	Alcool	60 (33)	MBAt	VPT-m 768	1, -	Craving induit par stimulus		Les participants du groupe MBAt présentent un niveau de craving induit par des stimuli relatifs à l'alcool significativement plus faible que ceux du groupe placebo. p = 0.042, η²=0.078

Tableau I : Synthèse des caractéristiques des articles sélectionnés

Auteurs, année	Protocole d'étude	Participants		Intervention			Résultats				
		Caractéristiques	Substance	N (n femmes)	Type	Tâche Nombre d'essais	Nombre de sessions, durée	Symptôme(s) mesuré(s)	Outils de mesure	Résultats trouvés	
Machulska et al., 2016 (23)	Essais contrôlés randomisés, 2 groupes : MBAp Placebo (laboratoire)	Fumeurs adultes (ayant fumé au cours des 30 derniers jours, ayant fumé >100 cigarettes pendant leur vie) patients en service de psychiatrie.	Tabac	139 (37)	MBAp	AAT-m 1000	4, 4 jours	Quantité consommée			Les participants du groupe MBAp fument significativement moins de cigarettes/jour que ceux du groupe placebo à 3 mois. $p=0.028$, $\eta^2=0.04$
Manning et al., 2016 (44)	Essais contrôlés randomisés en double aveugle, 2 groupes : MBAp Placebo (laboratoire)	Consommateurs d'alcool (18 à 60 ans) répondant aux critères de TUA selon le DSM-5, participant à une cure de sevrage.	Alcool	83 (41)	MBAp	AAT-m 480	4, 4 jours	Rechute <i>Craving</i> Quantité consommée si rechute	TLFB ACQ-SF		Les participants du groupent MBAp ayant réalisé les 4 sessions ont significativement moins de rechutes que ceux du groupe contrôle. $p=0.02$ Pas d'autres effets significatifs
Mayer et al., 2016 (59)	Essais contrôlés randomisés, 2 groupes : MBAt Placebo (laboratoire)	Consommateurs de cocaïne (18 à 55 ans) présentant un trouble de l'usage de la cocaïne, en recherche de traitement (>4 jours avec consommation sur le dernier mois)	Cocaïne	37 (13)	MBAt	VPT-m 2640	5, 4 semaines	<i>Craving</i> Fréquence de consommation	TLFB		Aucun effet significatif de la MBAt sur les symptômes mesurés
McGeary et al., 2014 (52)	Essais contrôlés randomisés en simple aveugle, 2 groupes : MBAt Placebo (web)	Étudiants consommateurs masculins d'alcool (AUDIT>8)	Alcool	41 (0)	MBAt	VPT-m 2880	8, 4 semaines	Quantité consommée	DHQ		Les participants du groupe MBAt consomment significativement moins d'alcool que les participants du groupe placebo $p=0.03$, $\eta^2=0.12$

Tableau I : Synthèse des caractéristiques des articles sélectionnés

Auteurs, année	Protocole d'étude	Participants		Intervention			Résultats			
		Caractéristiques	Substance	N (n femmes)	Type	Tâche Nombre d'essais	Nombre de sessions, durée	Symptôme(s) mesuré(s)	Outils de mesure	Résultats trouvés
McHugh et al., 2010 (75)	Essais contrôlés randomisés, 2 groupes : MBAt Placebo (laboratoire)	2 Adultes fumeurs (≥ 10 cigarettes/jour ayant commencé à fumer il y a au moins 1 an)	Tabac	64 (24)	MBAt	VPT-m 560	1, -	<i>Craving</i>	QSU-Brief	Aucun effet significatif de la MBAt sur le symptôme mesuré
Moritz et al., 2019 (41)	Essais contrôlés randomisés, 2 groupes : MBAp version imaginée Pas d'intervention (domicile)	2 Adultes (18 à 75 ans) rapportant un problème de consommation d'alcool	Alcool	84 (54)	MBAp	AAT-m imaginée variable	variable, 4 semaines	<i>Craving</i> Quantité consommée	EVA AUDIT	Les participants du groupe MBAp ont rapporté : (i) un niveau de <i>craving</i> , (ii) une quantité d'alcool consommée, (iii) un score à l'AUDIT significativement inférieurs aux participants du groupe contrôle. (i) $p < 0.001$, (ii) $p < 0.001$, (iii) $p = 0.033$
Rinck et al., 2018 (36)	Essais contrôlés randomisés en double aveugle, 5 groupes : MBAt MBAp MBAt+MBAp Placebo Pas d'intervention (laboratoire)	Patients avec un diagnostic de TUA selon le DSM-5, actuellement abstinent et en cours de traitement en service d'addictologie	Alcool	1405 (365)	MBAt MBAp	VPT-m AAT-m 1200	6, 2 semaines	Rechute à 1 an		Les groupes ayant réalisé des interventions actives ont un taux de rechute significativement inférieur aux groupes contrôles. $p = 0.002$, $\Phi = 0.08$
Robinson et al., 2017 (57)	Essais contrôlés randomisés en double aveugle, 2 groupes : MBAt Placebo (Sur tablette, milieu naturel)	Fumeurs adultes (18 à 65 ans) fumant (i) 5-10 cigarettes/jour (fumeurs légers) (ii) > 10 cigarettes/jour (fumeurs modérés à sévères) sur la dernière année, ne cherchant pas de traitement.	Tabac	64 (32)	MBAt	VPT-m 6720	3/jour, 2 semaines	<i>Craving</i> Quantité consommée	QSU-Brief	Les participants du groupe MBAt rapportent significativement moins de cigarettes fumées que le groupe placebo ($p = 0.04$) lors de la quantification sur tablette (non significatif pour quantification via journal de consommation)

Tableau I : Synthèse des caractéristiques des articles sélectionnés

Auteurs, année	Protocole d'étude	Participants			Intervention			Résultats			
		Caractéristiques	Substance	N (n femmes)	Type	Tâche Nombre d'essais	Nombre de sessions, durée	Symptôme(s) mesuré(s)	Outils de mesure	Résultats trouvés	
Schoenmakers et al., 2007 (76)	Essais contrôlés randomisés, 2 groupes : MBAt Placebo (laboratoire)	Étudiants consommateurs d'alcool (>20 verres standards/semaine)	Alcool	106(0)	MBAt	VPT-m 624	1, -	3	<i>Craving</i>	EVA	Aucun effet significatif de la MBAt sur le symptôme mesuré
Schoenmakers et al., 2010 (53)	Essais contrôlés randomisés en double aveugle, 2 groupes : MBAt Placebo (laboratoire)	Patients diagnostiqués avec un TUA selon le DSM-5, abstinentes et en cours de traitement depuis au moins 2 mois en service d'addictologie	Alcool	43(10)	MBAt	VPT-m 2640	5, 3 semaines	3	<i>Craving</i> Rechute	DAQ	Durée avant la rechute significativement plus élevée chez les participants du groupe MBAt que chez ceux du groupe placebo. p=0.03 Pas d'effet significatif sur le <i>craving</i>
Sherman et al., 2018 (49)	Essais contrôlés randomisés en double aveugle, 2 groupes : MBAp Placebo (laboratoire)	Adultes (18 à 65 ans) diagnostiqués avec TUC modéré ou sévère selon le DSM-5 dans les 3 derniers mois, ne cherchant pas de traitement.	Cannabis	49(25)	MBAp	AAT-m 1536	4, 2 semaines	2	Fréquence de consommation <i>Craving</i> induit par stimuli	TLFB MCQ	Les participants du groupe MBAp ont un niveau de <i>craving</i> plus faible que ceux du groupe placebo, en fin d'essais, mais pas à 2 semaines. p=0.05 Aucun effet significatif de la MBAp sur les autres symptômes mesurés
C.E. Wiers et al., 2015 (45)	Essais contrôlés randomisés en double aveugle, 2 groupes : MBAp Placebo (laboratoire)	Patients d'un service d'addictologie diagnostiqués avec un TUA (MINI)	Alcool	36(0)	MBAp	AAT-m 2400	6, 3 semaines	3	<i>Craving</i>	DAQ	Aucun effet significatif de la MBAp sur le symptôme mesuré
R.W. Wiers et al., 2010 (77)	Essais contrôlés randomisés, 2 groupes : MBAp Placebo (laboratoire)	Étudiants (18 à 28 ans) ayant un score à l'AUDIT ≥ 8	Alcool	42(0)	MBAp	AAT-m 440	1, -	3	<i>Craving</i>		Aucun effet significatif de la MBAp sur le symptôme mesuré

Tableau I : Synthèse des caractéristiques des articles sélectionnés

Auteurs, année	Protocole d'étude	Participants			Intervention			Résultats		
		Caractéristiques	Substance	N (n femmes)	Type	Tâche Nombre d'essais	Nombre de sessions, durée	Symptôme(s) mesuré(s)	Outils de mesure	Résultats trouvés
R.W. Wiers et al., 2011 (34)	Essais contrôlés randomisés en double aveugle, 4 groupes : MBAp explicite MBAp implicite Placebo Pas d'intervention (laboratoire)	Patients diagnostiqués avec TUA selon le CIDI	Alcool	214 (51)	MBAp	AAT-m 800	4, 4 jours	Craving Rechute		Les participants des groupes MBAP ont un taux de rechute à 1 an significativement plus faible que ceux des groupes contrôles. p=0.011
R.W. Wiers et al., 2015 (35)	Essais contrôlés randomisés, 5 groupes : MBAt MBAp 'explicite, 100 % push' MBAp 'implicite, 100 % push' MBAp 'implicite, 90 % push' MBAp placebo (web)	Adultes avec un score à l'AUDIT \geq 8	Alcool	136 (62)	MBAp MBAt	AAT-m 880 AACTP -	4, 2 semaines	Quantité consommée	TLFB	Aucun effet significatif des interventions sur le symptôme mesuré
Wittekind et al., 2015 (33)	Essais contrôlés randomisés, 3 groupes : MBAp MBAp avec <i>feedback</i> du temps de réaction Pas d'intervention (web)	Fumeurs ayant consommé sur le mois précédent	Tabac	257 (157)	MBAp	AAT-m 100	1, -	Quantité journalière consommée déclarée Symptômes de trouble de l'usage	CDS-12 de	Les groupes ayant eu une intervention consomment significativement moins de cigarettes (p=0.032, $\eta^2=0.06$) et ont un score à la CDS-12 significativement plus bas (p=0.005, $\eta^2=0.08$) que le groupe contrôle.
Wittekind et al., 2019 (46)	Essais contrôlés randomisés en simple aveugle, 2 groupes : MBAp Placebo (laboratoire+web)	Fumeurs adultes (18 à 70 ans) avec un score au FTND \geq 3, consommant \geq 10 cigarettes/jour	Tabac	105 (61)	MBAp	AAT-m 2304	6, 3 semaines	Quantité journalière consommée déclarée Niveau de dépendance		Aucun effet significatif de la MBAP sur les symptômes mesurés

Tableau I : Synthèse des caractéristiques des articles sélectionnés



Auteurs, année	Protocole d'étude	Participants		Intervention			Résultats			
		Caractéristiques	Substance	N (n femmes)	Type	Tâche Nombre d'essais	Nombre de sessions, durée	Symptôme(s) mesuré(s)	Outils de mesure	Résultats trouvés
Wittekind et al., 2019 (45)	Essais contrôlés randomisés, 3 groupes : MBAp Placebo Pas d'intervention (web)	Fumeurs adultes (18-70 ans)	Tabac	149(90)	MBAp	AAT-m 160/session	Variable selon participants, 4 semaines	Quantité journalière consommée	Dépendance au tabac FTND	Les participants du groupe MBAp rapportent une consommation de cigarettes significativement inférieure à ceux des groupes contrôles, en post-test seulement (p=0.018).
Ziaee et al., 2016 (41)	Essais contrôlés randomisés, 2 groupes : MBAt Pas d'intervention (laboratoire)	Consommateurs d'opiacés participant à une thérapie de maintenance par méthadone dans une unité d'addictologie.	Opiacés	48(0)	MBAt	DACTP Variable	3, 2 semaines	Rechute Craving		Les participants du groupe MBAt présentent un niveau de en <i>post-test</i> significativement plus bas (p=0.039, $\eta^2=0.0$) taux de rechutes à 2 mois significativement plus bas (p: $\eta^2=0.11$) que le groupe contrôle.

Note :

AACTP : Alcohol Attention-Control Training Program
 AAT-m : Approach Avoidance Task modifiée
 ACQ-SF : Alcohol Craving Questionnaire – Short Form
 AUDIT : Alcohol Use Disorder Identification Test
 AUQ : Alcohol Use Questionnaire
 BMCS : Brief Methamphetamine Craving Scale
 CDS-12 : Cigarette Dependence Scale (12 items)
 CIDI : Composite International Diagnostic Interview
 CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10^e édition
 DACTP : Drug Attention-Control Training Program
 DAQ : Desire for Alcohol Questionnaire
 DDQ : Daily Drinking Questionnaire
 DHQ : Drinking Habits Questionnaire
 DRQ : Drinking Record Questionnaire
 DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition

FTND : Fagerström Test of Nicotine Dependence
 ICT : Inhibitory Control Training
 LSAS : Liebowitz Social Anxiety Scale
 MCQ : Marijuana Craving Questionnaire
 MINI : Mini-International Neuropsychiatric Interview
 MPSS : Mood and Physical Symptoms Scale
 PACS : Penn Alcohol Craving Scale
 QSU-Brief : Questionnaire of Smoking Urge, brief version
 SSAC : State Subjective Alcohol Craving
 TDCS : Transcranial Direct Current Stimulation
 TLFB : Timeline Followback
 TUA : Trouble de l'Usage de l'Alcool
 TUC : Trouble de l'Usage du Cannabis
 VAAT-m : Virtual Approach Avoidance Task modifiée
 VPT-m : Visual Probe Task modifiée



Tableau II : Nombre d'études en fonction des substances et du type de modification de biais

	Alcool	Tabac	Opiacés	Cocaïne	Cannabis	Méthamphétamine	Total
MBAt	11	8	2	1	0	1	23
MBAp	12	5	0	0	2	0	19
MBAt+ MBAp	2	0	0	0	0	0	2
Total	25	13	2	1	2	1	44

RECHERCHE

Evaluation de l'efficacité d'une application smartphone sur la réduction du biais attentionnel à l'alcool chez des étudiants

Flaudias Valentin^{1,*}, Zerhouni Oulmann², Llorca Pierre-Michel¹, De Chazeron Ingrid¹, Chakroun-Baggioni Nadia³, Brousse Georges¹

¹ Université Clermont Auvergne, EA NPsy-Sydo, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand, France. CHU Clermont-Ferrand, Pôle Psychiatrie B, F-63001 Clermont-Ferrand, France.

² Laboratoire Parisien de Psychologie Sociale, Département de Psychologie, 200 Avenue de la République, 92000 Nanterre, France

³ Université Clermont Auvergne, Laboratoire de Psychologie Sociale et Cognitive, F-63000 Clermont-Ferrand, France.

* Correspondance : Valentin Flaudias, PhD, Pôle Psychiatrie B, 58 Rue Montalembert, F63000 Clermont-Ferrand, France. vflaudias@chu-clermontferrand.fr, +33 4 73 752 072

Résumé : Contexte. Le développement récent des "serious games" a montré des résultats encourageants dans le maintien de l'adhésion aux interventions liées à la santé. En particulier dans le domaine de l'alcool, plusieurs études ont montré une diminution des consommations d'alcool après un programme informatisé sur les biais attentionnels auprès d'étudiants. Cependant, ces situations expérimentales proposées dans des conditions particulières (dans des laboratoires de recherche) ne permettent pas une diffusion à grande échelle. Notre objectif est d'évaluer un programme de remédiation du biais attentionnel à l'aide d'une procédure d'entraînement ludique sur smartphone. Méthode. 50 étudiants de Clermont-Ferrand ont été invités à participer à l'étude. Après un bilan cognitif en laboratoire, l'application était installée sur leur smartphone et ils devaient réaliser le programme de 2 minutes au moins une fois par jour pendant 15 jours avant une nouvelle évaluation cognitive du biais attentionnel en laboratoire. 47 étudiants ont finalement été inclus. Résultats. Nos analyses probabilistes ne montrent pas d'effet du programme de remédiation cognitive sur la diminution du biais attentionnel ($F(1,44) < 1$, $p = 0.876$) ainsi que sur les performances attentionnelles ($F(1,45) = 1.63$, $p = 0.208$) et les capacités d'inhibition ($F(1,45) < 1$, $p = 0.731$). Ces résultats sont confirmés par des analyses bayésiennes. Discussion. Malgré une absence d'effet observé, cette étude pilote permet d'identifier des points d'amélioration des applications smartphones pour les futurs développements. Les programmes de remédiation du biais attentionnel restent une piste intéressante à explorer.

Mots-clés : alcool, étudiants, biais attentionnel, alcohol stroop test

Abstract: Context. The recent development of "serious games" has shown encouraging results in maintaining adherence to health-related interventions. In particular in the field of alcohol, several studies have shown a decrease in alcohol consumption after a computerized program on attentional bias among students. However, these experimental situations proposed under particular conditions (in research laboratories) do not allow for large-scale dissemination. Our objective is to evaluate an attentional bias remediation program using a fun smartphone training procedure. Method. 50 students from Clermont-Ferrand were invited to participate in the study. After a cognitive assessment in the laboratory, the smartphone application was installed on their smartphone and they had to complete the 2-minute program at least once a day for 15 days before a new cognitive assessment of attention bias in the laboratory. 47 students were included. Results. Our probabilistic analyses do not show any effect of the cognitive remediation program on attentional bias reduction ($F(1,44) < 1$, $p = 0.876$), attentional performance ($F(1,45) = 1.63$, $p = 0.208$) or inhibition abilities ($F(1,45) < 1$, $p = 0.731$). These results are confirmed by Bayesian analyses. Discussion. Despite an absence of observed effects, this pilot study identifies areas for improvement in smartphone applications for future developments. Attentional bias remediation programs remain an interesting avenue to explore.

Key-words: alcohol; students, attentional bias, alcohol stroop test

1. INTRODUCTION

Selon le dernier rapport de l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies) 40% des 18-75 ans en France consomment de l'alcool régulièrement en France [1]. Toujours selon ce même rapport, il est régulièrement consommé (au moins 10 verres dans le mois) par plus de 8.4 % des jeunes de 17 ans en 2017 et 44% déclarent une API (alcoolisation ponctuelle importante) au cours du mois écoulé. Cette forte consommation pendant une période courte pourrait avoir des effets à court terme tragiques comme des accidents, des violences, voire des comas éthyliques [2]. Des études récentes ont également montré que ce type de consommation semble avoir un impact sur la mémoire de travail spatiale [3] et d'autres fonctions cognitives [4]. Ces éléments soulignent l'importance de développer des outils de prévention spécifique à cette population. Les étudiants universitaires sont une population à risque et donc d'intérêt de recherche car ils ont une consommation élevée d'alcool (en France mais également dans divers pays comme les Etats-Unis d'Amérique [5]). Ils sont particulièrement vulnérables aux abus et à la consommation excessive d'alcool qui sont deux facteurs de risques reconnus pour augmenter le risque de dépendance future.

Plusieurs études tendent à montrer que les facteurs cognitifs, comme par exemple des capacités d'inhibition plus faibles [6,7] seraient impliquées dans la survenue de consommation. Il apparaît ainsi qu'une démarche de prévention visant le développement de ces fonctions cognitives pourrait être une approche innovante et efficace. C'est le cas notamment d'un facteur cognitif qui semblerait être un facteur causal de la consommation d'alcool : le biais attentionnel [8].

Le système attentionnel chez le sujet sain a pour objectif de « filtrer » l'ensemble des stimulations extérieures afin de ne traiter que les informations pertinentes à l'action en cours[9]. La mémoire de travail étant limitée en capacité de traitement, ce filtrage est indispensable au bon fonctionnement cognitif. Cependant, il arrive parfois que ce système attentionnel soit défaillant et qu'une information non indispensable à la tâche en cours soit suractivée dans la mémoire de travail, perturbant alors le raisonnement cognitif. C'est le cas notamment chez des patients avec un trouble de l'usage de l'alcool qui ne peuvent contrôler l'impact d'un stimulus lié à leur addiction dans le traitement de la tâche. On observe alors un biais attentionnel. Les biais attentionnels sont aujourd'hui bien connus et étudiés chez des patients avec un trouble de l'usage de l'alcool lors de l'exposition à des stimuli liés à l'alcool [8]. Ce biais est d'autant plus important que le sujet est considéré comme dépendant [10]. Ce biais attentionnel est particulièrement problématique, car il est corrélé à une augmentation du craving et de la rechute [8].

Pour mettre en évidence ce biais attentionnel, il existe plusieurs outils. Toutefois, l'outil le plus utilisé dans le cas des addictions est la tâche Stroop modifiée. La tâche Stroop est utilisée par les neuropsychologues pour mettre en évidence un déficit attentionnel. Dans cette tâche, le participant a comme consigne de dénommer la couleur de l'encre utilisée pour écrire un mot. Par exemple « rouge » lorsque le mot « PORTE » est écrit en rouge. Stroop, en 1935 [11], a montré dans une des conditions de son étude que les participants mettent plus de temps à prononcer la couleur lorsque le mot lui-même est une couleur incongruente (ex : « Bleu » écrit en rouge), que lorsque c'est une couleur congruente (ex : « Bleu » écrit en bleu). Cette tâche mesure ainsi la capacité du participant à ignorer un stimulus non pertinent (le sens du mot), et à se concentrer sur le stimulus pertinent (la couleur du mot). Plus le stimulus est sémantiquement proche de la couleur à dénommer, plus l'ignorer devient difficile. Le lecteur met alors plus de temps pour choisir la bonne réponse [12]. Dans le cas de patients avec un trouble de l'usage de l'alcool, le concept lié à son trouble (cad l'alcool) est tellement actif et présent en mémoire qu'il s'active alors automatiquement, supplantant les processus d'inhibition corticaux et utilisant des ressources cognitives. Il en résulte un temps de traitement plus long. Ainsi, dans le « Alcohol Stroop Test » (voir [13] pour une revue), les mots utilisés sont des mots liés à l'alcool. On observe alors un biais attentionnel envers l'alcool lorsque les participants mettent plus de

temps à dénommer la couleur d'un mot lié à l'alcool que d'un mot neutre. Peretti [12] suggère qu'un stimulus émotionnel dans le test Stroop amorce la mémoire envers ce stimulus, ce qui a pour conséquence l'activation des concepts reliés sémantiquement, en découle une détection plus rapide, mais un désengagement attentionnel plus long. Ainsi, chez des patients pour qui la consommation d'alcool devient un but personnel, celle-ci devient prioritaire dans le système cognitif. Comme conséquence, il devient difficile pour ces patients d'ignorer les stimuli reliés à l'alcool dans l'environnement. La forte activation de ce concept entraîne une réactivation des comportements moteurs, et donc une rechute.

Considérant ce facteur cognitif important dans la consommation d'alcool, et plus spécifiquement les problématiques de consommations chez les jeunes évoquées plus haut, Fadardi et Cox en 2009 [15] ont mis au point un programme d'entraînement cognitif du biais attentionnel afin de redonner du contrôle à des étudiants fortement consommateurs d'alcool. Dans leur étude ils ont entraîné des étudiants sur une tâche d'attention envers des stimuli d'alcool (Alcohol attention Control Training program) dans le but d'estimer son impact sur le biais attentionnel. Les participants devaient réaliser une série d'exercices sur ordinateur. Dans la première série, des bouteilles de boissons alcoolisées ou non alcoolisées étaient présentées à l'écran individuellement et de manière aléatoire sur un fond de couleur (bleu, jaune, rouge ou vert). Le participant devait alors dénommer dans un micro la couleur en fond. Dans une deuxième série, les images de bouteilles étaient entourées par un cadre de couleur. Le participant devait dénommer la couleur de ce cadre. Enfin, dans la dernière série, deux images étaient présentées : une avec une bouteille d'une boisson alcoolisée et une autre non alcoolisée. Ces deux images étaient entourées par un cadre d'une couleur différente. Le participant devait alors dénommer la couleur encadrant l'image de la bouteille non alcoolisée. Leurs résultats ont montré que les étudiants buveurs réguliers avaient un biais attentionnel plus élevé que des consommateurs occasionnels à l'initiation du programme, que l'entraînement réduisait le biais attentionnel des consommateurs occasionnels et réguliers, et enfin que les consommateurs réguliers d'alcool diminuaient leur consommation d'alcool et amélioraient leurs capacités sur d'autres indices liés à l'alcoolisation. De plus ces progrès étaient maintenus trois mois plus tard.

Malheureusement cet outil est difficilement applicable en dehors des laboratoires de recherche et n'est donc pas approprié à une diffusion importante en vue d'une action de prévention, car elle nécessite de réaliser une tâche rébarbative et des temps de passation longs sur un ordinateur. L'étude que nous proposons a comme objectif de valider un programme de remédiation cognitive du biais attentionnel chez des étudiants consommateurs occasionnels ou réguliers qui serait facilement applicable dans leur vie quotidienne. Pour cela nous proposons l'utilisation d'un support sous forme de jeu sur smartphone d'une durée relativement courte (moins de 2 minutes), mais répétée à plusieurs reprises. Nous avons adapté le programme pour les patients développés dans notre service afin de le rendre plus attractif pour des étudiants [16].

Le smartphone représente un support avec plusieurs avantages par rapport à un support informatique classique : un double encodage qui permet une meilleure mémorisation car utilise le mouvement du bras et du doigt, elle est plus écologique car ce sont des mouvements réels, c'est un support ludique et qui n'est pas infantilisant car le smartphone est utilisé par tout le monde (selon un récent rapport, 98% des 18-24 ans en possède un [17]).

Cette étude vise à réduire le biais attentionnel chez des étudiants consommateurs d'alcool via une application sur smartphone. Pour cela deux programmes seront proposés : l'un traitant le biais attentionnel lié à l'alcool et l'autre explorant les mêmes fonctions, mais traitant de fruit et légumes. Dans cette étude pilote, le biais attentionnel des consommateurs devrait diminuer après 15 jours d'utilisation du programme lié à l'alcool, mais pas pour le groupe contrôle ayant un exercice similaire avec des fruits et légumes. Cette diminution devrait être indépendante d'une éventuelle amélioration des capacités attentionnelles.

2. METHODOLOGIE

2.1. Participants et procédure

Cinquante étudiants de l'UFR de psychologie de Clermont ont été conviés au laboratoire de Psychologie Sociale et Cognitive de Clermont-Ferrand pour réaliser plusieurs tests cognitifs et installer l'application sur leur smartphone. Les étudiants étaient alors aléatoirisés sur le type de programme de remédiation installé sur leur smartphone. Les participants se voyaient prêter un smartphone, ou alors l'application de remédiation était installée sur le leur si celui-ci était compatible (Android) et nous leur expliquions comment s'en servir. Deux jeux étaient proposés : un concernant l'alcool et un qui servait de condition contrôle sur les fruits et les légumes. Le participant devait jouer à ce jeu d'attention pendant 2 minutes par jour pendant une durée de 15 jours. Une notification journalière lui rappelait de jouer en fin de journée si ce n'était pas fait. Puis il revenait au laboratoire pour réaliser de nouveau des tests d'attention. L'étude a été menée en mars 2015 et a été approuvée par le Comité pour la protection des personnes.

2.2. Mesures

2.2.1. Auto-questionnaires évaluant le niveau de consommation problématique d'alcool

- Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) [18]. Ce questionnaire est un auto-questionnaire développé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et validé aussi bien en population générale que spécifique. Cet outil est utilisé pour identifier les sujets présentant une alcoolisation à risque. Il comprend 10 items, cotés de 0 à 4. Un score supérieur ou égal à 8 chez l'homme et 7 chez la femme évoque un mésusage d'alcool. Un score supérieur à 12 pour l'homme et supérieur à 11 chez la femme est en faveur d'une alcoolodépendance [19]. L'AUDIT explore trois dimensions qui sont la fréquence et quantité consommée, la dépendance et les problèmes rencontrés du fait de la consommation d'alcool.
- Échelle de Craving- Obsessive compulsive drinking scale (OCDS) [20]. Cet auto-questionnaire d'appétence alcoolique à 14 items provient de la traduction française de l'OCDS. C'est un instrument facile et rapide d'emploi qui offre une bonne validité, fidélité et cohérence interne [21].

2.2.2. Tests cognitifs du biais attentionnel et des capacités d'attention

- Alcohol Stroop Test (AST). Nous avons utilisé le même Alcohol Stroop Test (AST) que Flaudias et al. [22] pour évaluer le biais attentionnel envers l'alcool. Dans cette tâche, les patients devaient nommer la couleur de trois catégories de mots : alcool, couleur et mots neutres. Le contrôle attentionnel a été évalué par le Stroop classique (différence de temps de réponse entre les mots de couleur et les mots neutres). Le biais attentionnel a été calculé en soustrayant les temps de réponse entre les mots alcoolisés et les mots neutres. Un score d'attention était également calculé en soustrayant les temps de réponses des mots couleur et des mots « neutre ». La tâche Stroop est réputée depuis longtemps pour ne pas être affecté par des effets tests- retests sur des périodes allant de 1 à 2 semaines [23].
- Hayling test [24] : mesure la capacité à inhiber une réponse sémantique automatiquement active, mais qui n'est pas appropriée pour la tâche. Dans la première partie de ce test, le participant doit compléter une phrase avec un mot sémantiquement approprié (Partie A). Dans la seconde partie de cette tâche, qui est la phase d'inhibition, une phrase doit être complétée par un mot non relié sémantiquement (phase B). Trois scores sont calculés : un score d'initiation qui est le temps total pour répondre aux 15 phrases de la phase A, un score d'inhibition qui correspond au temps total de la phase B et enfin, un score d'interférence qui correspond à la différence entre le score à la phase B et à la phase A. Plus le score est important, moins



les capacités d'inhibition sont importantes. Pour éviter un effet test-retest à cette évaluation, les phrases utilisées pour la partie A et B étaient aléatorisées entre les patients.

2.2.3. Description du programme de remédiation cognitive sur smartphone

Sur chaque smartphone, le participant avait la consigne d'appuyer le plus rapidement possible sur l'item présenté qui n'était pas lié à l'alcool (ou qui n'était pas un fruit pour la condition contrôle). A l'écran s'affichaient 4 images : 3 liées à l'alcool (ou des fruits) et une non reliée (e.g., un verre d'eau ou un légume). Chaque séance durait 2 minutes environ et était composée de 60 items.

2.2.4. Analyses statistiques

Les analyses descriptives et de comparaison entre les deux groupes de la population ont été réalisées à l'aide de tests de Student. Concernant les scores cognitifs, les analyses ont été menées sur le temps de réponse moyen donné par item pour chaque bloc lors de réponses correctes. Les réponses inférieures à 300 ms et supérieures à 1500 ms ont été exclues des analyses. Un score de biais attentionnel a été calculé en soustrayant les temps de réponse pour les mots sémantiquement associés à l'alcool et les mots neutres. Un score de performance attentionnel a été calculé en soustrayant les temps de réponse pour les mots de couleur et les mots « neutre ». Enfin le score au Hayling test a été utilisé pour évaluer les capacités d'inhibition. Trois ANOVA sur ces trois variables ont été réalisées avec un plan à mesures répétées 2 x 2 avec le facteur temps de la passation à deux modalités (avant ou après les 15 jours) et le facteur Statut du participant (réalisation de la remédiation cognitive vs exercice fruits et légumes).

3. RESULTATS

3.1. Analyses statistiques

Cinquante étudiants ont participé à l'étude. Seuls quarante-sept sont revenus à la phase deux et ont donc été inclus dans les analyses. 20 participants ont été inclus dans le groupe « remédiation cognitive » (Âge moyen : 21.05, ET 2.82 ; 13 femmes et 7 hommes) et 27 dans le groupe contrôle « sans remédiation » (Âge moyen : 21.44, ET 5.17 ; 19 femmes et 8 hommes). Aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes, que ce soit pour l'âge ($p=0.759$), le score de craving à l'OCDS (14 pour le groupe « remédiation cognitive » vs 13 pour le groupe « sans remédiation » ; $p=0.323$) et à l'AUDIT (9.55 pour le groupe « remédiation cognitive » vs 7.54 pour le groupe « sans remédiation » ; $p=0.336$).

3.2. Evolution des performances sur les tests cognitifs

Nos analyses ne montrent pas d'effet du programme de remédiation cognitive sur la diminution du biais attentionnel ($F(1,44)<1$, $p=0.876$; voir tableau 1 et figure 1), sur les performances attentionnelles ($F(1,45)=1.63$, $p=0.208$; voir tableau 2), et sur les capacités d'inhibition ($F(1,45)<1$, $p=0.731$; voir tableau 3)

Groupe	Temps de passation	Moyenne	ET	95% Intervalle de confiance	
				Mini.	Maxi.
Sans remédiation	Avant	39.7	31.0	-21.9	101.3
	Après	17.2	31.0	-44.4	78.8
Avec Remédiation	Avant	50.3	32.9	-15.1	115.8
	Après	18.2	32.9	-47.3	83.6

Tableau 1. Moyennes et écarts-types des scores de biais attentionnel au « Alcohol Stroop Test » avant le programme et après les 15 jours de programme

Groupe	Temps de passation	Moyenne	ET	95% Intervalle de confiance	
				Mini.	Maxi.
Sans remédiation	Avant	43.5	39.0	-34.07	121
	Après	84.6	39.0	7.08	162
Avec remédiation	Avant	116.2	41.3	34.04	198
	Après	66.3	41.3	-15.86	148

Tableau 2. Moyennes et écarts-types des scores du Stroop classique au « Alcohol Stroop Test » avant le programme et après les 15 jours de programme

Groupe	Temps de passation	Moyenne	ET	95% Intervalle de confiance	
				Mini.	Maxi.
Sans remédiation	Avant	35.1	5.08	25.00	45.2
	Après	20.0	5.08	9.89	30.1
Avec remédiation	Avant	35.4	5.38	24.66	46.0
	Après	17.1	5.38	6.36	27.7

Tableau 3. Moyennes et écarts-types des scores des capacités d'inhibition mesurées à l'aide du Hayling test avant le programme et après les 15 jours de programme.

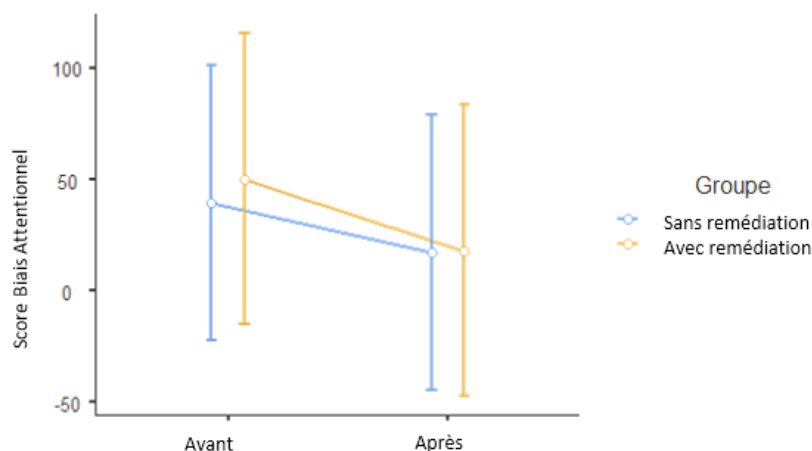


Figure 1. Moyennes et écarts-types des scores de biais attentionnel au « Alcohol Stroop Test » avant le programme et après les 15 jours de programme

3.3. Analyses *post-hoc*

3.3.1. Analyses Bayésiennes

L'approche probabiliste présentée ci-dessus ayant montré des résultats non significatifs, nous proposons d'affiner ces résultats avec une analyse bayésienne. Une analyse bayésienne a été effectuée afin d'évaluer quel modèle permet d'appuyer davantage l'hypothèse nulle. Nous utilisons le facteur de Bayes (BF) pour comparer la probabilité des données sous un seul modèle afin de fournir des preuves en faveur de l'hypothèse nulle (BF01, [25]). Nous avons suivi une approche de comparaison de modèles qui évalue la valeur ajoutée de chaque nouveau prédicteur, dans notre cas l'effet potentiel du biais attentionnel au temps 2 vs temps 1. Les facteurs Bayes d'inclusion pour chaque terme sont indiqués dans les modèles appariés. Le facteur de Bayes d'exclusion reflète les données probantes pour tous les modèles sans terme particulier, comparativement à tous les modèles avec ce terme particulier. Par exemple, une exclusion du facteur de Bayes pour le terme A de 4 signifie que tous les modèles contenant le terme A sont 4 fois moins probables que les modèles ne contenant pas le terme A.

Tous les modèles ont fourni des preuves substantielles de l'hypothèse nulle. Pour les modèles avec tous les termes et l'interaction intra*intermédiaire, l'analyse bayésienne a trouvé des preuves solides contre l'entraînement avec biais attentionnel, BF01 = 38,32, confirmé par l'exclusion du facteur Bayes, BFexcl = 16,14. Des résultats similaires ont été obtenus pour la capacité attentionnelle évaluée par l'effet Stroop, BF01 = 24,19, BFexcl = 16,14 et le test de Hayling, BF01 = 11,37, BFexcl = 16,14.

3.3.2. Analyses en fonction du niveau de biais attentionnel à l'initiation du programme

Une ANOVA réalisée uniquement sur les participants ayant un biais attentionnel supérieur à 0 en initial (29 patients au total dont 14 dans le groupe remédiation cognitive et 15 dans le groupe contrôle) montre bien une diminution du biais attentionnel (Moyavant = 116.7, ET = 27.1 ; MoyAprès = 28.2 , ET = 27.1 – F(1,27)=5.451, p=0.027, $\eta^2=0.088$) ; mais pas d'effet du groupe (F<1) et pas d'interaction entre les deux facteurs (F<1). Des résultats similaires sont observés pour le Hayling test avec une diminution des temps de

réponses et donc une augmentation des capacités attentionnelles (Moyavant = 38.4, ET = 22.2 ; MoyAprès = 24.7, ET = 28 - $F(1,27)=4.094$, $p=0.053$, $\eta^2=0.07$) mais pas d'effet du groupe et pas d'effet d'interaction ($F_s < 1$). Nous ne retrouvons aucun effet sur le Stroop classique ($F_s < 1$).

Concernant les participant sans biais attentionnel en initial (17 patients au total dont 6 dans le groupe remédiation cognitive et 11 dans le groupe contrôle), nous n'observons aucun effet du programme sur l'alcool Stroop test ($F < 1$), sur le stroop classique ($F < 1$) mais une amélioration des capacités d'inhibition au Hayling test (Moyavant = 30.1, ET = 20.6 ; MoyAprès = 8.53, ET = 26.2-- $F(1,15)=20.55$, $p < 0.001$, $\eta^2=0.203$) non lié au type de programme réalisé ($F < 1$).

3.3.3. Analyses de calcul de puissance

Au vu des résultats non significatifs, nous avons conduit une analyse de puissance. Considérant un écart-type moyen de 38 ms pour nos groupes ayant un biais attentionnel en initial, que nous souhaitions une réduction de moitié du biais attentionnel après le programme soit 58.5 ms, pour un $\alpha=0.05$ et un risque $\beta=0.8$, le nombre de participants nécessaires par groupe serait de 9. Ainsi, les résultats observés, ainsi que ceux réalisées par l'analyse Bayésienne semble confirmé l'absence d'effet, sans que cela soit imputable à un effectif insuffisant.

4. DISCUSSION

L'objectif de cette étude pilote était d'évaluer l'efficacité d'un programme de remédiation cognitive du biais attentionnel à l'alcool à destination des étudiants sous la forme d'une application smartphone. Les résultats ne montrent aucun effet sur cette dimension et ceci que ce soit avec des analyses fréquentistes classiques ou des analyses bayésiennes. Cette absence d'effet se retrouve également sur les capacités attentionnelles et d'inhibition en particulier. Une analyse sur les participants ayant un biais attentionnel au début de l'étude (soit un total de 29 participants) montre bien cependant une diminution du biais attentionnel ainsi qu'une augmentation des capacités d'inhibition mais pas des capacités attentionnelles en général. Cette amélioration du biais attentionnel cependant n'est pas dépendante du type d'application utilisée par les participants indiquant un manque de spécificité de celui-ci. Pour résumer, le programme ne semble pas montrer d'effet sur la diminution du biais attentionnel à l'alcool et ce, quelque soit les conditions explorées.

Plusieurs explications à ces résultats peuvent être avancées. Tout d'abord, aucune évaluation de la motivation des étudiants à réaliser la tâche n'a été proposé. Pourtant de nombreuses études montrent aujourd'hui l'importance de la motivation au changement sur ce type de programme (voir par exemple [16,26,27]). Nous ne pouvons donc pas exclure que nos participants n'avaient pas une volonté suffisante pour réaliser de manière adéquate la tâche. Une mesure de la motivation pour les prochaines études est donc indispensable.

Nous pouvons également nous interroger sur la durée de l'entraînement. Deux minutes d'entraînement ne sont peut-être pas suffisantes. En effet, les programmes mettant en avant des résultats significatifs sont souvent d'une durée supérieure. Par exemple 30 minutes dans notre version pour patient [16]. Néanmoins, dans l'idée de renforcer l'adhésion des étudiants à participer à ce programme sur les 15 jours, une durée de 30 minutes ne semble pas être un choix réaliste. Il est donc important à l'avenir d'évaluer un seuil minimal pour obtenir un effet. Notre application ne pouvait enregistrer les sessions réalisées par l'utilisateur pour une telle analyse car la sortie d'une nouvelle version d'Android durant l'étude a désactivé cette fonction prévue initialement. Enfin, nous pouvons interroger nos outils de mesure du biais attentionnel. En effet, le AST explore deux dimensions du biais attentionnel : la détection rapide du stimulus et les difficultés de

désengagement. Les scores au Hayling test et au Stroop classique semble indiquer (de manière non significative) une augmentation des capacités attentionnelles et de désengagement. Le AST ne serait alors peut-être pas assez sensible. Des tâches distinguant les difficultés de désengagement (par exemple Attentional Networking Task [28]) et la capacité de détection précoce des stimuli (par exemple un dot probe [29]) permettrait d'affiner les différentes dimensions du biais attentionnel éventuellement modulées par un programme de remédiation.

Les éléments mentionnés précédemment témoignent tous d'une difficulté à modifier des programmes thérapeutiques fonctionnant chez des patients souffrant de trouble de l'usage de l'alcool pour proposer une démarche de prévention chez des participants non pathologiques.

Malgré cette absence d'effet, nous pensons que la prévention via la gamification sur smartphone de programme de remédiation visant la réduction du biais attentionnel reste une piste intéressante (voir le commentaire de Wiers à ce sujet [30]). Nos résultats vont dans le sens de ceux observés par Boendermarker et al. [31] qui soulignent que la réduction du biais attentionnel ne peut apparaître que sous certaines conditions de motivation. Il faut donc être attentif à des éventuels effets délétères sur celle-ci. Il est important de continuer à évaluer ces applications, car malgré une augmentation du nombre de programmes disponibles dans les différents stores d'application, très peu sont évalués scientifiquement (Zhang et al. 2018 [32] en recensent une seule ayant fait la preuve de son efficacité). Ceci est d'autant plus vrai que nous avons montré une augmentation du biais attentionnel chez des patients n'ayant pas de biais attentionnel en initial mais ayant réalisé le programme dans une étude antérieure [16]. L'évaluation de ces applications smartphone est indispensable pour s'assurer de l'absence d'effet délétère.

Ainsi, nous recommandons aux études futures dans ce domaine de (1) accroître la motivation des participants en rendant l'utilisation de l'application plus attractive ; (2) explorer la durée d'entraînement nécessaire, en augmentant par exemple le nombre de sessions quotidiennes ; (3) proposer l'étude sur un échantillon composé de consommateurs importants et de faibles consommateurs d'alcool pour faciliter les comparaisons d'efficacité du programme. (4) utiliser plusieurs outils d'évaluation du biais attentionnel afin de s'assurer de mesurer toutes les dimensions de ce processus cognitif.

Publication antérieure : Le présent article a déjà été publié dans un autre journal : Flaudias V, Zerhouni O, Chakroun-Baggioni N, De Chazeron I, Llorca PM, Brousse G. Evaluation of a Smartphone Application on the Reduction of Attentional Bias Toward Alcohol Among Students†. *Front Psychol.* 2022 Feb 10;13:790030. doi: 10.3389/fpsyg.2022.790030. PMID: 35222189; PMCID: PMC8869174.

Financements : Cette étude a été financée par la Mission Interministérielle de lutte contre les drogues et toxicomanies sur des financements régionaux.

Remerciements : L'ensemble des auteurs remercient Pierre Chausse et Mickael Berthon de la plateforme technologique Caltech de l'Université Clermont Auvergne pour la programmation de l'application sur smartphone.

Citation de l'article : Evaluation de l'efficacité d'une application smartphone sur la réduction du biais attentionnel à l'alcool chez des étudiants, Flaudias F, Zerhouni O, Llorca PM, De Chazeron I, Chajroun-Baggioni N, Brousse G, *Alcoologie et Addictologie*, 2020, 42(2) :92-101.

5. REFERENCES

- [1] OFDT. Drogues et addictions, données essentielles. 2019.

- [2] Boles SM, Miotto K. Substance abuse and violence: A review of the literature. *Aggress Violent Behav* 2003;8:155-174.
- [3] Squeglia LM, Schweinsburg AD, Pulido C, Tapert SF. Adolescent Binge Drinking Linked to Abnormal Spatial Working Memory Brain Activation: Differential Gender Effects: ADOLESCENT BINGE DRINKING. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:1831-41. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01527.x>.
- [4] Howland J, Rohsenow DJ, Greece JA, Littlefield CA, Almeida A, Heeren T, et al. The effects of binge drinking on college students' next-day academic test-taking performance and mood state: Binge drinking and academic performance. *Addiction* 2010;105:655-65. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02880.x>.
- [5] White A, Hingson R. The Burden of Alcohol Use. *Alcohol Res Curr Rev* 2014;35:201-18.
- [6] Nigg JT, Glass JM, Wong MM, Poon E, Jester JM, Fitzgerald HE, et al. Neuropsychological Executive Functioning in Children at Elevated Risk for Alcoholism: Findings in Early Adolescence. *J Abnorm Psychol* 2004;113:302-14. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.113.2.302>.
- [7] Tarter RE, Kirisci L, Mezzich A, Cornelius JR, Pajer K, Vanyukov M, et al. Neurobehavioral disinhibition in childhood predicts early age at onset of substance use disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:1078-1085.
- [8] Cox WM, Hogan LM, Kristian MR, Race JH. Alcohol attentional bias as a predictor of alcohol abusers' treatment outcome. *Drug Alcohol Depend* 2002;68:237-243.
- [9] James W. *The Principles of Psychology*. H. Holt; 1890.
- [10] Duka T, Townshend JM. The priming effect of alcohol pre-load on attentional bias to alcohol-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;176:353-61. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1906-7>.
- [11] Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol Gen* 1935;121:15.
- [12] Neely JH. Semantic priming effects in visual word recognition: A selective review of current findings and theories. In: Besner D, Humphreys GW, editors. *Basic Process. Read. Vis. Word Recognit.*, Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1991, p. 265-335.
- [13] Field M, Cox W. Attentional bias in addictive behaviors: A review of its development, causes, and consequences. *Drug Alcohol Depend* 2008;97:1-20. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.03.030>.
- [14] Peretti CS. [Anxiety and cognition disorders]. *L'Encéphale* 1998;24:256-9.
- [15] Fadardi JS, Cox WM. Reversing the sequence: Reducing alcohol consumption by overcoming alcohol attentional bias. *Drug Alcohol Depend* 2009;101:137-45. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.11.015>.
- [16] Flaudias V, Zerhouni O, Chakroun-Baggioni N, Pires S, Schmitt A, De Chazeron I, et al. Reducing attentional bias in individuals with alcohol use disorders with a tablet application : a randomized controlled trial pilot study. *Alcohol Alcohol Sous presse*.
- [17] L'usage des smartphones en France. Statista 2019. <https://fr.statista.com/etude/32454/l-utilisation-des-smartphones-en-france-dossier-statista/> (accessed January 27, 2020).
- [18] Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addict Abingdon Engl* 1993;88:791-804.
- [19] Rubinsky AD, Kivlahan DR, Volk RJ, Maynard C, Bradley KA. Estimating Risk of Alcohol Dependence Using Alcohol Screening Scores. *Drug Alcohol Depend* 2010;108:29-36. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.11.009>.
- [20] Anton RF, Moak DH, Latham P. The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:92-9.
- [21] Chignon J, Jacquesy L, Mennad M, Terki A, Huttin F, Martin P, et al. [Self-assessment questionnaire of alcoholic craving (ECCA Questionnaire: Behavior and Cognition in Relation to Alcohol: French translation and validation of the Obsessive-Compulsive Drinking Scale)]. *L'Encephale* 1997;24:426-34.
- [22] Flaudias, Brousse, De Chazeron, Planche, Brun, Llorca P-M. Treatment in hospital for alcohol-dependent patients decreases attentional bias. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;773. <https://doi.org/10.2147/NDT.S42556>.
- [23] Franzen MD, Tishelman AC, Sharp BH, Friedman AG. An investigation of the test-retest reliability of the stroop colorword test across two intervals. *Arch Clin Neuropsychol* 1987;2:265-72. <https://doi.org/10.1093/arclin/2.3.265>.
- [24] Burgess PW, Shallice T. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 1996;34:263-272.
- [25] Dienes Z. Using Bayes to get the most out of non-significant results. *Front Psychol* 2014;5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00781>.
- [26] Eberl C, Wiers RW, Pawelczack S, Rinck M, Becker ES, Lindenmeyer J. Approach bias modification in alcohol dependence: Do clinical effects replicate and for whom does it work best? *Dev Cogn Neurosci* 2013;4:38-51. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2012.11.002>.
- [27] Boffo M, Zerhouni O, Gronau QF, van Beek RJJ, Nikolaou K, Marsman M, et al. Cognitive Bias Modification for Behavior Change in Alcohol and Smoking Addiction: Bayesian Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Neuropsychol Rev* 2019. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9386-4>.
- [28] Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci* 2002;14:340-7. <https://doi.org/10.1162/089892902317361886>.
- [29] MacLeod C, Mathews A, Tata P. Attentional bias in emotional disorders. *J Abnorm Psychol* 1986;95:15-20. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.95.1.15>.
- [30] Wiers RW. Cognitive Training in Addiction: Does It Have Clinical Potential? *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3:101-2. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.12.008>.
- [31] Boendermaker WJ, Veltkamp RC, Peeters M. Training Behavioral Control in Adolescents Using a Serious Game. *Games Health J* 2017;6:351-7. <https://doi.org/10.1089/g4h.2017.0071>.
- [32] Zhang M, Ying J, Song G, Fung DS, Smith H. Attention and Cognitive Bias Modification Apps: Review of the Literature and of Commercially Available Apps. *JMIR MHealth UHealth* 2018;6:e10034. <https://doi.org/10.2196/10034>.

LIBRE PROPOS

Regard psychosociologique sur l'alcool et l'alcoolodépendance

Pierre Veissière

U.R.S.A. (Unité pour la Recherche et les Soins en Alcoologie)

Centre hospitalier des 4 villes, 141, Grande Rue, 92310 Sèvres

piervnet@free.fr

L'alcool est présent dans l'univers, bien avant l'existence de l'homme, depuis la nuit des temps. En janvier 2015, lorsque la comète Lovejoy a traversé le système solaire, les astronomes en ont profité pour recenser les éléments chimiques qu'elle contenait. Ils ont décelé du sucre mais aussi et, pour la première fois sur une comète, de l'alcool, qu'elle a généreusement vaporisé quand elle s'est réchauffée en longeant le soleil, relâchant l'équivalent de cinq cents bouteilles de vin à la seconde. Les amateurs devront toutefois patienter, son prochain passage n'est pas attendu avant huit mille ans.

L'alcool est un cadeau du ciel que l'homme a sans doute découvert pour la première fois fortuitement, dans un creux de rocher où des fruits sauvages avaient fermenté. Il a été adopté, et ingéré sous forme de vin (domestication de la vigne native), de bière, d'hydromel, la distillation étant plus tardive. Il est associé, tôt dans l'histoire, à la puissance du mystère (Dionysies puis Bacchanales, Eucharistie) et l'ivresse qu'il procure facilement l'unit à la magie, au symbole, à la folie temporaire collective aussi (carnaval). Les commerçants contemporains vont le prétendre apprivoisé si l'on en fait un usage civilisé et raisonnable. Mais le produit n'en fait qu'à sa tête et n'est pas, dès l'origine, spontanément lié à la sagesse et à la retenue.

L'alcool est une substance psycho-active désinhibitrice qui modifie les états d'humeur et la sociabilité. Dans les cas favorables, les plus fréquents, l'humeur s'améliore, la relation sociale est facilitée. Mais certains ont parfois le vin triste ou violent, ou la désinhibition exubérante, ce qui peut gâcher la fête. L'ivresse est apportée par l'alcool, indifféremment contenu dans le vin, la bière, les alcools forts, les vins cuits, le cidre, seules les quantités nécessaires à l'obtenir varient (1).

Les vigneron, puis les alcooliers, ont eu la bonne fortune de tomber sur une véritable mine d'or et de réaliser en pionniers le rêve des alchimistes : à partir d'une plante rustique, transformer des fruits en une substance magique, liquide, agréable voire délicieuse à boire, améliorée en milliers de déclinaisons gustatives, associée à toutes les occasions de fêtes et réjouissances, au partage, au lien chaleureux entre convives, à la célébration (toasts, baptêmes de bateaux, nabuchodonosors secoués après les courses...) et fort habilement au raffinement, à la connaissance œnologique présentée comme indispensable, aux foires annuelles, à toutes les saisons.

L'agréable étant acquis, la qualité sanitaire de base l'a été aussi, au milieu du XIXe siècle, affirmée en particulier par Pasteur : «...le vin peut être à bon droit considéré comme la plus saine et la plus hygiénique des boissons » (2). Le vin, dont les principales maladies venaient alors d'être vaincues, apparaissait comme la panacée (3).

Cette phrase, accentuée et raccourcie en « le vin est la plus saine et la plus hygiénique des boissons » a fait florès, présentée comme une allégation absolue et intemporelle (mais abusivement déconnectée de son



contexte). Car Pasteur disait aussi à propos des boissons, mais cette fois en parlant de l'eau : « nous buvons 90% de nos maladies ».

En effet, malgré de grands progrès dans l'acheminement et la filtration l'eau courante, au début du XXe siècle, contenait une multitude de microbes, et la boire était resté très dangereux pour la santé. L'invention de l'eau potable date seulement de 1916, à Verdun, par l'ingénieur-aventurier Bunau-Varilla, polytechnicien quinquagénaire réincorporé à sa demande, chargé par le commandement de résoudre le problème de l'approvisionnement en eau non polluée, afin que les poilus qui survivaient aux obus ennemis, cessent d'être décimés par l'ingestion d'une eau malsaine. Ajoutant du chlore pour tuer les microbes, mais en diminuant progressivement la quantité jusqu'à ce que les soldats ne soient plus rebutés par l'odeur et le goût, il fournit de l'eau potable à tous. C'était il y a seulement un siècle, et la France fut depuis progressivement alimentée presque partout, en eau potable (4)(5).

Un malentendu persistant est donc à écarter : le vin était la plus saine des boissons tant que la société ne disposait pas d'eau potable. Si l'eau potable est accessible, le vin redevient une boisson éventuellement agréable mais malgré tout potentiellement dangereuse. La persistance de cette croyance fallacieuse dans la bonté du vin est sans doute une des causes explicatives de l'absence de crainte éprouvée à son endroit. Le vin ne fait pas peur, ne paraît pas toxique. On craint d'être empoisonné par l'industrie chimique, pas par les « éleveurs » de vin.

1. NE TOUCHER AUX MŒURS QUE D'UNE MAIN TREMBLANTE SERAIT-IL SAGE DE DIRE EN PARAPHRASANT MONTESQUIEU

Même si certains préjugés sont amenés à changer dans le domaine sanitaire, il faut être circonspect et ne pas vouloir tout chambouler, ni jouer les apprentis-sorciers dans des situations complexes.

Nous n'évoquerons pas ici la licéité ou non des produits contenant des substances droguantes, ni les conséquences économiques et financières pour la société (revenus importants en regard de coûts redoutables), ni les cas particuliers des beuveries adolescentes, des drames variés de l'ivresse aiguë et de la violence, ni le détail des thérapeutiques, pour seulement essayer de mettre en évidence le problème humain fondamental et délivrer deux informations fortes : une consommation « raisonnable » ne garantit pas l'innocuité sanitaire ; les dépendants se soignent mal ou pas assez souvent, à cause de la compréhension défectueuse entretenue sur l'alcoolodépendance et ses implications.

Le vin et l'alcool sont profondément inscrits dans la culture et, depuis longtemps, au carrefour d'intérêts économiques et financiers, de santé publique et de plaisir. Des dizaines de milliers de familles vivent de son commerce ; des millions en consomment apparemment sans dommage. Le plaisir, la légèreté, l'éventail de ce qui permet d'unir les membres des groupes humains, d'oublier même pour quelques instants les nombreuses contrariétés, est précieux.

Toutes les sociétés utilisent des drogues, alcool ici, hachisch là, coca ailleurs, opiacées et extraits de synthèse un peu partout. Or l'alcool est une drogue, par le biais de l'éthanol qui lui confère ses effets psycho-actifs ; il reste une drogue anodine, pour plus des neuf-dixièmes de ses consommateurs.

Anodine parce qu'il leur procure une euphorie légère, une impression de convivialité, de bien-être, d'embellissement de la réalité, éventuellement une légère ivresse sans conséquence (seulement « pompette »). Cet effet plaisant, délicat, agrémenté au préalable d'innombrables et subtiles saveurs, fait partie de son charme. Mais l'iceberg a une face cachée.



Employé de façon récurrente et légèrement plus intensive, l'alcool aide, facilement, des personnes confrontées à des problèmes psychologiques de gravité variable, à atténuer, oublier, anesthésier momentanément leurs troubles. Pour certaines cette aide sera épisodique. Elle permettra de supporter moins douloureusement un licenciement, un divorce, un chagrin d'amour, un désappointement fort. Pour d'autres la prise d'alcool va devenir systématique, comme s'il s'agissait d'un médicament auquel on devient assujéti, et dont on ne peut plus se priver sans ressentir un manque vital. C'est ce que vont éprouver les personnes devenues alcoolodépendantes, qui ne peuvent plus se passer d'alcool ni contrôler sa consommation, même si elles ont déjà pâti des souffrances que son absorption leur inflige, après un soulagement trompeur de plus en plus éphémère.

Actuellement, on ne sait toujours pas clairement pourquoi certaines personnes sont capables de limiter volontairement leur consommation d'alcool dès qu'elles ressentent un léger inconfort et pourquoi d'autres, même si elles éprouvent un malaise similaire, ne le peuvent pas. Le risque, la tentation, le vertige, la composition chimique rebutent, ou attirent, indépendamment de toute influence de la volonté ou d'une vertu hypothétique. Certaines personnes détestent le goût de l'alcool et ne peuvent pourtant pas s'empêcher d'en ingurgiter.

Le vice, le manque de volonté, la faiblesse de caractère dont les bons apôtres affublent facilement les alcoolodépendants, souvent en toute bonne foi d'ailleurs, sont des préjugés inadéquats. Il est difficile aux consommateurs qui peuvent s'arrêter spontanément dès qu'ils se sentent mal à l'aise, d'imaginer que d'autres, qui paraissent si proches d'eux, si semblables, ne le puissent pas. Inconcevable que l'acte de porter un verre à sa bouche ne soit pas un geste libre, car enfin rien ni personne ne semble contraindre le buveur.

C'est pourtant une illusion complète : dans le fonctionnement interne du cerveau de l'alcoolodépendant, le circuit de la récompense, les neuro-transmetteurs, les échanges électro-chimiques sont devenus a-normaux et programmés pour que le consommateur, qui est désormais devenu un malade alcoolique, continue à boire, dès que de l'alcool a été introduit dans le système. De l'extérieur c'est invisible. A l'intérieur c'est imparable.

On voit très bien à la neuro-imagerie que les encéphales réagissent différemment, que des zones spécifiques s'allument ou s'éteignent et se colorent diversement suivant les cas et les sujets. Mais les fonctionnements et échanges internes sont d'une telle complexité qu'il est encore trop tôt pour en extraire une thérapeutique pleinement efficace.

La consommation d'alcool a des avantages psychosociaux indéniables pour la société. En revanche, elle prélève sur cette même société un tribut annuel d'environ quarante à cinquante mille morts (6) (un Bataclan chaque jour), souvent précédé par des centaines de milliers de longs désastres familiaux. Ce sont des ravages exorbitants.

Les prétendus bienfaits pour l'organisme d'une consommation « modérée » d'alcool semblent, selon des études récentes, davantage tenir à un biais d'échantillonnage qu'à la réalité (des sujets à la santé chancelante avaient été insérés dans les sous-groupes de non-buveurs d'alcool) (7).

D'autres méta-analyses font ressortir la dangerosité de toute consommation d'alcool, même réduite à moins d'un verre par jour, et sa corrélation à plusieurs sortes de cancer ultérieures (8). Plus les études exemptes d'a priori se multiplient, plus elles paraissent se rapprocher de ce qu'on observe avec le tabac : une lourde morbidité, à retardement, avec une captation du sujet accentuée par l'emprise de la molécule droguante, qui retarde la prise de conscience et, à cause des forts dénis associés (malade lui-même, entourage, société



et lobbies), freine une décision suffisamment précoce pour que les conséquences de l'usage néfaste soient réduites.

Toutes les drogues n'ont pas la même capacité à induire une addiction, ce qui nous trompe d'ailleurs dans notre représentation de l'alcool. Il faut fumer peu de cigarettes, quelques paquets, pour devenir dépendant du tabac. De même pour l'héroïne, l'essayer c'est très vite être adopté. Mais pas avec l'alcool : les consommateurs, pour la plupart, n'en seront jamais dépendants, même si certains peuvent avoir des ennuis de santé ultérieurs. Il y a donc une cécité de la majorité, qui n' imagine pas la dépendance d'une minorité, pourtant non négligeable puisqu'elle dépasse largement le million d'individus.

D'autres approximations, d'apparence faussement bienveillantes, sont d'impurs pièges publicitaires inscrits sur chaque annonce et sur chaque bouteille : « à consommer avec modération » ou, « l'abus d'alcool est dangereux pour la santé ». La modération est un argument exclusivement statistique (si vous faites partie des neuf dixièmes, effectivement il ne vous arrivera rien). Mais si vous appartenez au dixième, ou vous ne pourrez pas vous modérer, ou vous boirez très sagement, sous les seuils préconisés, mais votre vulnérabilité personnelle vous rendra quand même dépendant. Ce n'est pas l'abus d'alcool qui est dangereux, c'est l'alcool lui-même. La notion d'abus est artificielle, mentalement nocive, car elle est trompeuse et stigmatisante, induisant : « si vous avez un problème maintenant, vous avez dû abuser, vous y êtes pour quelque chose ».

Car il rôde encore souvent en permanence, au-dessus de l'alcoolodépendant, l'ombre moralisatrice, culpabilisatrice de l'endoctrinement des exploitants et de la masse des consommateurs, qui voudraient de toute leur âme que l'alcoolisme n'existe pas, et soupçonnent, magiquement, l'alcoolodépendant d'avoir failli, mal agi, d'apporter le malheur par son inconduite.

Dans quelques années au plus, on s'apercevra que ces attitudes s'apparentent aux discriminations (il en sera de même pour les seniors, les obèses...), c'est à dire qu'on s'autorise, arbitrairement, à reprocher à quelqu'un, un aspect quelconque de son être, sur lequel il n'a aucune prise volontaire, (couleur de peau, propension à grossir, âge, sexe, boire de l'alcool malgré lui...) dont il n'est nullement responsable. Ignorance, sottise et injustice étroitement mêlées. Certes il faut avoir préalablement bu pour avoir des problèmes d'alcool. Mais qui dans sa vie n'a jamais bu d'alcool, en France, en toute confiance ?

Ce n'est pas parce que l'alcool sous ses diverses formes est dangereux qu'il faut vouloir le prohiber, ou devenir opposant et anti-alcoolique. Mais ce n'est pas non plus parce que l'on n'est pas dépendant qu'il n'arrivera rien. L'éthique élémentaire exige toutefois qu'on cesse de cacher cette dangerosité patente et de maintenir la société dans son ensemble, les buveurs à risque et les alcoolodépendants, dans l'ignorance et l'aveuglement à l'égard des dangers encourus. Des millions de gens prennent tous les jours leur automobile en sachant pertinemment qu'il y a des accidents, et plusieurs milliers de morts par an. L'exemple le plus étrange de conduite risquée est constitué par les sports d'hiver qui attirent les pratiquants sans discontinuer, alors qu'il y a grosso modo cent cinquante mille accidents annuels (9).

Le risque n'est pas une raison suffisante pour interdire, même si l'on sait qu'un plaisir vivement attendu amène à le sous-estimer (jeu d'argent, plaisir sexuel...). Savoir ne change pas tout mais modifie la donne en introduisant une connaissance même minimale, une responsabilité et une liberté, au moins partielles. C'est une amélioration par rapport à jouer les yeux bandés.

Les producteurs, me semble-t-il, devraient prendre les devants. La préoccupation de leur santé, pour les produits qu'ils ingèrent ou inhalent, est croissante chez nos concitoyens. Quand ils ont le sentiment qu'un



danger réel leur a été caché, et surtout s'ils croient cette dissimulation délibérée, leurs réactions hostiles peuvent être quasi instantanées et commercialement redoutables. Exemples : le Médiator, la Dépakine, le boycott naguère des Buffalo Grill et des bouchers (pourtant la Vache folle en France n'avait fait que quelques morts), maintenant les O.G.M., l'amiante, les herbicides, le choix du bio... La pollution, le sel, le sucre approchent. Prouver l'existence du tabagisme passif a modifié de fond en comble les attitudes à l'égard du tabac.

Le vin, produit familier, n'a pas du tout jusqu'ici une image initiale de toxique, au contraire, mais si les acheteurs découvrent que sa représentation est tronquée, fallacieuse, ce sera peut-être un motif périphérique qui déclenchera le rejet (la quantité de pesticides pulvérisée sur les vignes) mais la désaffection sera sans doute délicate à contenir.

2. INSOLUBLE N'EST PAS FRANÇAIS

Ce sont des décisions difficiles à prendre pour les producteurs car les gros buveurs d'alcool constituent le principal de leur clientèle : un tiers des français boit les neuf dixièmes de l'alcool consommé dont, huit pour cent seulement, la moitié de l'alcool bu annuellement (10).

A courte vue les producteurs paraissent avoir tout intérêt à voir proliférer troubles passés sous silence et dépendance, qui constituent l'essentiel de leurs débouchés, et compensent la baisse de consommation généralisée des deux tiers des français qui sont, depuis quelques décennies, accessibles aux conseils de diminution d'une consommation estimée dangereuse. Mais l'intérêt financier, recouvert d'une forte dose de cynisme ne peut être leur seule motivation. Ils trouveront des solutions civilisées compatibles avec l'intérêt général gastronomique et sanitaire. Insoluble n'est pas français.

3. DISSIPER LES MALENTENDUS

L'alcool cause des problèmes à beaucoup de ses consommateurs.

Mais il faut distinguer deux catégories qui relèvent de soins très différents : ceux qui ont essentiellement un problème d'excès, qui boivent trop par rapport à ce que leur organisme peut supporter, et qui sont capables une fois informés, de réduire, sans trop de peine, leur consommation, en deçà des limites nocives. C'est donc une question assez facile à résoudre, dès qu'on en est averti, avec l'aide de son médecin traitant, ou des centres d'alcoologie présents partout en France (11).

Le second cas (auquel il faut ajouter les consommateurs à risque) plus difficile mais aussi critique, est celui des alcoolodépendants, qui sont devenus définitivement impuissants à maîtriser leur consommation d'alcool une fois qu'ils en ont ingéré.

Le premier cas relève d'une diminution de la consommation. Dans le second, cette modération est devenue impossible et la solution qui s'impose est l'abstinence.

Il est fondamental de faire tôt ce diagnostic « dépendant-pas dépendant » pour ne pas se fourvoyer, ni prolonger des souffrances évitables. Or souvent, il n'est pas clairement posé alors qu'il pourrait et devrait l'être. Il est en effet sans objet, sauf cas de complications sévères, d'orienter vers l'abstinence un « consommateur excessif ». Mais il est également fâcheux de laisser croire à un alcoolodépendant qu'il a le choix des modalités de son traitement et que la modération est envisageable pour lui. Certes il y a des cas-limite, des hybrides, des états variables difficiles à trancher mais le plus souvent l'examen, les analyses biologiques, les tests auto-administrés permettent de se faire une opinion assez nette (13)(14).



Cette révélation, la nécessité de se passer désormais complètement d'un alcool qui était devenu le centre passionnel de sa vie, ne réjouit guère au début le patient. Le médecin est parfois gêné pour annoncer l'abstinence, passant du rôle de prescripteur autoritaire de naguère (« l'abstinence totale et définitive ») à des prudences excessives face à un malade qu'il imagine rétif (« c'est à vous de décider »).

Il faudrait appeler un chat un chat, même s'il peut y avoir des aménagements temporaires avec le ciel. Mais que le patient, content ou pas, sache à quoi s'en tenir. Une fois qu'il sait, il est à même de prendre des mesures. Dans le flou il continue à patauger, péniblement.

En effet, s'il essaie, par incertitude, de pactiser avec des tentatives de consommation contrôlée, il va encore échouer, s'en vouloir et, surtout, ne se sentant pas obligé d'accepter l'idée de l'inéluctable abstinence, il ne parviendra pas d'emblée à vouloir essayer de la pratiquer (15).

4. PAS DE LIBERTE DANS L'ALCOOL

C'est dans le but que le patient cesse d'être un malade, pour qu'il recouvre une liberté qu'il n'a plus, que nous souhaitons qu'il se soigne convenablement et ne cherche pas trop à tergiverser.

Dans l'alcool, l'alcoolodépendant est devenu la plupart du temps, derrière le masque, une malheureuse marionnette, tributaire de son produit, incapable de décider, de choisir, d'être pleinement responsable de ses actes. Sous l'emprise constante de l'alcool il peut martyriser ceux auxquels il tient le plus, se fâcher pour un rien, être incapable de résister à ses impulsions immédiates, ou de prendre une initiative indispensable. C'est un calvaire interminable pour lui et pour son entourage. Il est esclave de sa drogue. Le verre qu'il porte à nouveau à sa bouche est, malgré les apparences, un geste contraint.

5. LE REGARD SUR L'ABSTINENCE EST INADAPTÉ

Tout le monde imagine (patient, soignants, public), que l'abstinence est une privation, une mutilation, une tristesse infinie, un reliquat d'obscurantisme, une ascèse cruelle, une brimade inutile et donc à éviter si l'on peut, un dogme dépassé.

La principale conséquence gênante en fait est sociale : elle marginalise celui qui la pratique dans cette société alcoolophile. Un toxicomane qui cesse de se droguer réintègre le troupeau et ne dénote plus. L'alcoolique qui ne boit pas alcoolisé, en assemblée festive, se singularise et se signale immédiatement, du moins le croit-il, au regard de tous (16). Déjà peu à l'aise dans ce rôle nouveau pour lui, il devient très gêné. Or ceci peut avoir des conséquences immédiates redoutables : submergé par ses émotions il risque de reboire pour cesser de se faire remarquer, même s'il met sa vie en danger en risquant de rechuter. Gustave Thibon écrivait à juste titre : « l'instinct grégaire est encore plus puissant en nous que l'instinct de conservation » (17).

On peut grandement faciliter la tâche des dépendants en rétablissement : il suffit qu'il y ait partout, dans les occasions de fête et de célébration, ainsi que dans chaque réfrigérateur, des boissons non alcooliques appétissantes, de bonne qualité, et faire en sorte qu'elles soient proposées, à égalité de statut avec les autres, comme un rafraîchissement socialement acceptable par tous. Respect d'une différence fondamentale et convivialité partagée.

Les alcoolodépendants diffèrent du reste de la société par une inégalité essentielle, leur vulnérabilité immédiate à l'alcool. C'est la seule, il n'y a pas d'autre disparité notable. Le comprendre et l'accepter est fondamental pour eux. C'est donner la permission sociale de boire autre chose que de l'alcool, sans discrimination négative, même implicite.

L'abstinence, pour l'alcoolodépendant, n'est pas une pénitence mais une délivrance.

Que les gens qui veulent et peuvent boire sans problème boivent. Mais ils n'imaginent sûrement pas la différence complète entre leur situation et celle du dépendant « en fin de droits ». Tant que ce dernier continue à boire, tout ce qu'il touche vire au désastre, il est le jouet de ses émotions, son angoisse et sa dépression croissent, son malaise s'amplifie sans cesse, les accalmies deviennent rarissimes. Sa lune de miel avec l'alcool a viré à l'horreur absolue.

Or son rétablissement tient au départ à cette seule modification, à la fois énorme et dérisoire : abandonner l'alcool et ingérer désormais des boissons potables exemptes de toute trace d'alcool.

Il y a à peine plus de cent ans ce n'était techniquement pas possible. Ça l'est heureusement devenu. Il faut se réjouir de cette acquisition récente d'un véritable œuf de Colomb, cesser d'être envoûtés, de commettre le contresens de chipoter, de plaindre un malheureux qui serait voué à une interminable privation imaginaire, alors que l'eau potable, instrument de son salut est là, disponible.

La réalité de l'abstinence bien vécue ne correspond en rien à l'idée que s'en fait, sans savoir, la population. L'abstinence n'est pas un dogme, elle est tout au contraire un fait d'expérience sans cesse vérifié. Elle seule permet à l'alcoolodépendant d'entamer une nouvelle vie quand il ou elle décide de tourner la page et de s'en donner les moyens. C'est la condition sine qua non qui, ensuite, permet une véritable résurrection.

6. POUR S'EN SORTIR : ETRE ACCOMPAGNÉ

L'abstinant quitte l'enfer mais n'accède pas tout de suite au paradis pour autant. Ne plus boire d'alcool est une condition nécessaire mais non suffisante. Les premières semaines, les premiers mois même de cette expérience nouvelle, peuvent être turbulents. L'abstinence est une conduite incluant certes une abstention complète d'alcool, mais surtout, par la suite, une recherche de mise en cohérence de ses désirs, de ses valeurs et de la réalité, envisagée dans un contexte de sobriété mentale, sans les déformations, illusions et excès provoqués par l'alcool.

Le congrès de la Société française d'alcoologie en 2017, portait sur « Les déterminants de l'efficacité thérapeutique ». Il concluait, en résumé, qu'après le sevrage et les soins biologiques indispensables, le pronostic est souvent favorable si le patient bénéficie d'un « accompagnement psycho-social » de qualité.

L'abstinant de fraîche date ne doit surtout pas repartir seul dans la ville après le sevrage car, néophyte dans sa nouvelle condition, il ne tiendrait pas bien longtemps sans rechuter. Il est rarissime de s'en sortir seul alors que l'aide adaptée le permet souvent, sans trop de tumultes.

Le contact périodique avec le médecin, l'aide sociale, la psychothérapie individuelle sont des outils très utiles. Mais la participation à un groupe d'entraide est sans doute le soutien, à court terme et au long cours, indispensable.

Le groupe d'entraide possède une puissance de conviction et d'incitation irremplaçable : les gens qui le fréquentent sont des semblables, des personnes comme soi, devenues tributaires de l'alcool, qui disent ce qu'ils font, font ce qu'ils disent, et en particulier pratiquent volontairement et librement l'abstinence. La plupart vont infiniment mieux qu'avant. Le mécanisme d'identification simple (« s'ils ont pu le faire pourquoi pas moi ») motive. On ne s'imagine plus obligé de se dégrader et de mourir à petit feu ; on peut recouvrer graduellement dignité, confiance en soi, désir de vivre, liberté. Et surtout d'abord, on vérifie, par l'expérience, que ne plus boire d'alcool n'est pas insurmontable mais le début d'une libération.

Quand surviennent une impérieuse compulsions, un douloureux sentiment d'abandon ou de solitude, des bouleversements émotifs, pour apprendre les connaissances pratiques inhérentes à son nouvel état puis, approfondir sa recherche philosophique personnelle, disposer d'un secours accessible à toute heure, obtenir une aide puissante désintéressée et amicale, un lien constant, le groupe d'entraide est l'instrument de base. Il permet de parler sans honte, sans culpabilité, franchement, sans dissimulation ni pose avantageuse, et d'entendre des informations gracieusement données qui ouvrent à l'oreille attentive des perspectives d'applications insoupçonnées. Il permet aussi de se sentir à nouveau utile et inséré, surtout pas « pris en charge » selon l'horrible formule bureaucratique qui incite à la passivité. Le rétablissement implique en effet que l'alcoolodépendant se prenne en charge, agisse, n'hésite pas à demander de l'aide à ses pairs, et surtout ne compte pas sur ses seules forces et sur sa volonté pour « tenir ».

On ne tient pas devant l'alcool mais il peut s'écouler beaucoup de temps avant que le patient ne l'admette. Jean-François Revel disait : « L'homme normal ne recherche la vérité qu'après avoir épuisé toutes les autres possibilités » (18).

Le mieux, quand on n'en peut plus de l'accumulation de souffrances, si l'on pense raisonnablement et honnêtement qu'on est devenu alcoolodépendant, c'est de capituler et de décider de se soigner.

Ecouter son instinct de conservation. Savoir que l'alcoolodépendance reste acquise mais que tout le reste peut se guérir, pas avec ses seules forces mais avec celles d'aides bienveillantes ; elles existent, dans tout le pays, centre de soins (11) et groupes d'entraide (19).

Liens d'intérêts : l'auteur déclare l'absence de tout lien d'intérêt.

Citation de l'article : Regard psychosociologique sur l'alcool et l'alcoolodépendance, P Veissière, Alcoolologie et Addictologie, 2020, 42(2):102-109.

7. REFERENCES

1. Le vin est l'archétype des boissons alcooliques, le produit le plus consommé, et donc la cause toujours actuellement la plus fréquente de l'alcoolisme. Mais bière, alcools forts, vins cuits, cidre, hydromel... contiennent tous de l'alcool (alcool éthylique, éthanol), molécule considérée comme responsable des principaux bénéfices, ou méfaits virtuels induits, immédiatement ou à terme.
2. Louis Pasteur Etudes sur le vin, page 50, Imprimerie impériale, 1866
3. Pasteur et les maladies du vin :
http://www.fondation-lamap.org/sites/default/files/upload/media/minisites/projet_europe/PDF/pastHistfr.pdf
4. <http://www.cieau.com/l-eau-potable/l-eau-potable-pour-tous-une-conquete-recente>
5. Ce qui est loin d'être le cas partout dans le monde. L'eau polluée continue à causer d'immenses catastrophes :
http://www.lemonde.fr/ressources-naturelles/article/2017/04/13/deux-milliards-de-personnes-utilisent-de-l-eau-contaminee-par-des-matieres-fecales_5110454_1652731.html
6. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/alcool/index.asp>
7. <http://www.anpaa.asso.fr/presse/espace-presse/773-consommation-moderée-alcool-bénéfique-santé>
8. <http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer/articles/9594-cancer-alcool-cause-majeure.htm>
9. Accidentologie du ski : <http://www.sudouest.fr/2013/12/31/ski-les-gens-ne-se-rendent-pas-compte-de-la-dangerosite>
10. <https://www.addictaide.fr/alcool-90-du-chiffre-d'affaire-des-alcooliers-se-font-sur-les-consommations-excessives/>
11. <https://www.sfalcoologie.asso.fr/page.php?choix=annuaire>
12. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/435.pdf> (Page 13, supprimée depuis par SPF)
13. <https://www.addictaide.fr/les-parcours-devaluation/>
<http://www.alcooliques-anonymes.fr/aa-est-il-pour-vous/>
14. Les études sur le baclofène, prescrit à hautes doses, ont été rendues publiques. Le produit peut avoir une certaine efficacité pour diminuer la consommation, mais pas pour aider à obtenir l'abstinence.
<https://www.sfalcoologie.asso.fr/> (rubrique "baclofène", avis du CSST, communiqué de presse du 12 mars 2018, et alias)
15. <http://leplus.nouvelobs.com/contribution/184896-alcoolisme-le-seul-bon-sevrage-c-est-l-abstinence-totale.html>
16. <http://leplus.nouvelobs.com/contribution/917832-alcoolisme-le-1er-obstacle-a-la-guerison-c-est-la-peur-du-regard-des-autres.html>
17. L'équilibre et l'harmonie, page 76, Fayard 1976
18. La connaissance inutile, cité par Henri Astier dans Commentaire N° 157, p 222
19. Taper au choix sur Google : Alcooliques anonymes, Al-anon (pour l'entourage) Alcool assistance, Croix bleue, Vie Libre, Amis de la santé...

PRATIQUE CLINIQUE

Les maladies hépatiques sont fréquentes chez les patients alcoolodépendants : résultats de l'utilisation du FibroScan en médecine générale

Marie-Pauline Orban^{1,*}, Thomas Orban²

¹ Laboratoire d'inflammation tumorale et d'angiogenèse, VIB-KULeuven, 3000 Leuven, Belgique

² Cabinet GénéAL et Alcool moi ASBL, Avenue Carsoel 134. 1180 Uccle

* Correspondance : Marie-Pauline Orban, Msc, Laboratoire d'inflammation tumorale et d'angiogenèse, VIB-KULeuven, 3000 Leuven, Belgique. marie-pauline.orban@kuleuven.be

Résumé : Le FibroScan® est un outil non-invasif permettant d'évaluer la fibrose et la stéatose chez les patients souffrant de trouble d'usage d'alcool (TUA). Cette étude rétrospective sur 111 patients admis en consultation chez un généraliste alcoologue avait pour but de d'évaluer l'intérêt du FibroScan® en corrélation avec la biologie clinique pour dépister une atteinte hépatique. Les résultats du bilan hépatique à savoir les gamma-GT (GGT), les aspartate transaminase (AST) et les alanine transaminases (ALT) présentaient un résultat hors norme dans respectivement 43,2%, 41,4% et 30,6% des cas. On ne mettait pas en évidence de stéatose ni de fibrose significative dans 44,1% des cas. Une stéatose a été diagnostiquée (CAP > 285) chez 42,3% des patients. Une fibrose était présente dans 18% des cas (kPa > 7,1), dont 13,5% de F2 et 3,6% de F3. Un cas de cirrhose a été observé. Pour 46% de ces patients, la CDT était disponible. Celle-ci était supérieure à 1,3% chez 24,4% des patients de la population étudiée. Les patients avec une élastométrie anormale avaient plus souvent des tests hépatiques anormaux. Notre conclusion est que le FibroScan® est un examen utile en première ligne de soin pour dépister une maladie hépatique chez les patients souffrant de TUA.

Mots-clés : Médecine générale, fibrose hépatique, FibroScan®, trouble d'usage d'alcool, élastométrie

Abstract: Alcohol use disorders are an important public health problem. VCTE is a non-invasive device that can be used to diagnose liver fibrosis in patients with chronic liver disease, including those with alcohol use disorders. The aim of this retrospective study was to evaluate the performances of VCTE to diagnosis liver fibrosis in patients with AUDs in the setting of primary health care. 111 patients were included. We diagnosed steatosis in 42,3% of the cases (CAP>285). Liver stiffness was > 7,1kPa in 18% of the cases, including 13,5% with a liver stiffness between 7,1kPa and 9,5kPa, 3,6% between 9,5kPa and a single patient with a liver stiffness > 12,1kPa. Mean corpuscular volume, serum gamma-glutamyl transferase, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase levels were above the upper limit of normal range in 21%, 43,2% 41,4%, and 30,6% of patients. Liver stiffness was associated with biological abnormalities. Liver stiffness was useful to diagnose liver disease in primary care in the context of AUDs

Key-words: Alcohol use disorder, hepatic fibrosis, FibroScan®, primary health provider

1. INTRODUCTION

La consommation excessive d'alcool est un problème de santé publique. L'enquête ISP1 (Institut de santé publique) de 2013 rapporte quelques chiffres sur la situation en Belgique. De la population belge (15 ans et plus), 82% consomme de l'alcool. Dans 14% des cas cette consommation est quotidienne. Une surconsommation, à savoir plus de 14 verres par semaine pour une femme et 21 pour un homme (normes OMS), est mesurée chez 6% de la population. Un comportement hebdomadaire d'alcoolisation ponctuelle importante -c'est à dire une consommation de plus de 6 verres lors de la même occasion- touche 8% des Belges consommateurs. Un trouble d'usage d'alcool (TUA) survient chez 10% des personnes consommant de l'alcool. La consommation d'alcool varie avec l'âge selon cette étude. Les 15-24 ans ont plus tendance à concentrer leur consommation sur peu de jours et en peu de temps. Les personnes plus âgées tendent vers une consommation quotidienne et régulière à un rythme moins soutenu. La même étude rapporte qu'en Europe le taux de maladies et de décès liés à l'alcool est de 7,4%. Dans le cadre de la prise en charge de ces patients, il existe plusieurs méthodes pour évaluer les effets de la surconsommation d'alcool sur leur santé. Nous aborderons essentiellement l'atteinte hépatique, la stéatose, la fibrose et la cirrhose.

1.1. Les examens paracliniques

1.1.1. Biologie

Certains marqueurs biologiques sont utilisés dans le cadre de la prise en charge de la maladie hépatique. On distingue 2 types de marqueurs, les marqueurs de consommation et les marqueurs de maladie du foie. Les marqueurs de consommation sont la *carbohydrate deficient transferrin* (CDT), les Gamma-GT ainsi que le mean corpuscular volume (MCV). Les Gamma-GT ainsi que les MCV sont des marqueurs non-spécifiques de surconsommation. Les AST et les ALT font partie de la deuxième catégorie de marqueurs, permettant de diagnostiquer une atteinte hépatique. Certaines études⁹ ont démontré que seule la CDT¹⁰ est un marqueur biochimique relatif à la surconsommation d'alcool. Avec une spécificité de 98% et une sensibilité de 80% son dosage en alcoologie peut être utile. Ce marqueur est un isoforme de la transferrine, déficitaire en acide sialique. L'alcool perturbe le métabolisme des transferrines ce qui engendre une accumulation de CDT dans le sang⁸. Avec une demi-vie de 15 jours le taux de CDT diminue considérablement chez les patients en sevrage⁹. En combinaison avec les Gamma-GT ce facteur se révèle utile dans la définition d'une consommation excessive¹¹. Un inconvénient de ce marqueur est son coût. En effet le dosage de la CDT n'est pas toujours remboursé et donc parfois entièrement à charge du patient comme c'est le cas en Belgique. Contrairement aux marqueurs utilisés communément, la CDT n'est pas fortement augmentée par d'autres facteurs que l'alcool¹². Ainsi, le MCV, les Gamma-GT, les AST et les ALT peuvent être augmentés par d'autres causes d'atteintes hépatiques telles que les hépatites B ou C.

1.1.2. Échographie

D'autres méthodes existent dans le cadre de la recherche de fibrose, cirrhose et stéatose chez les patients avec un TUA, comme par exemple l'échographie et la biopsie hépatique. L'échographie, une méthode peu coûteuse, est une technique peu sensible pour diagnostiquer la fibrose et la cirrhose et ne montre que des signes indirects de cirrhose. Celle-ci peut par ailleurs être normale même en cas de cirrhose. Cependant les aspects visuels du foie tels que la taille, l'état du parenchyme, la présence des nodules, l'existence d'une stéatose, l'aspect de la veine cave inférieure etc... permettent d'orienter le diagnostic.⁷

1.1.3. Biopsie hépatique

La biopsie hépatique, étant l'examen de référence, est une méthode invasive très répandue⁶. Il est rare mais possible que cette intervention donne lieu à des complications mettant en danger la vie du patient (1/10000). En conséquence elle n'est pas toujours acceptée par le patient. De plus la précision est mise en péril par des erreurs d'échantillonnage et la variabilité entre observateurs⁶

1.1.4. FibroScan®

Le FibroScan® est une méthode relativement récente, non-invasive, permettant de chercher la présence de fibrose hépatique, d'une cirrhose et/ou d'une stéatose chez les patients souffrant d'une maladie chronique du foie, notamment secondaire à des troubles d'usage d'alcool (TUA)². Elle permet de compléter le bilan hépatique chez les patients en première ligne de soin, la fibrose n'étant pas bien évaluée par la biologie standard. Cette méthode³ consiste à mesurer l'élasticité du foie avec à une sonde munie d'un transducteur ultrasonore. Une onde de choc à basse fréquence (50 Hertz), se propage dans le milieu à examiner. Celle-ci se propage plus vite dans un milieu dur. La vitesse de propagation se mesure avec un capteur d'ultrasons. L'élasticité du foie est mesurée en kiloPascals (kPa). Plusieurs *cut-offs* sont proposés pour évaluer les stades de fibrose en fonction des maladies hépatiques (Tableau I)³.

Une deuxième mesure est de rigueur afin de déterminer l'éventuelle présence d'une stéatose. Le *controlled attenuation parameter* (CAP) est une mesure de stéatose⁴. Toutefois, une validation solide de cette méthode reste à faire. Un CAP au-dessus de 285 indique une possibilité de stéatose. La sensibilité de cette mesure s'élève à 76% et la spécificité à 79%.⁵ Il est néanmoins conseillé de combiner cet examen avec une autre méthode de diagnostic, comme une échographie du foie. (Tableau 1).

Le but de cette étude rétrospective est d'abord d'évaluer l'intérêt du FibroScan® comme mesure d'évaluation chez des patients consultant en première ligne de soins par exemple chez le médecin généraliste. Ensuite, nous avons cherché à évaluer une association éventuelle entre les valeurs des marqueurs biologiques et les résultats du FibroScan®.

Maladie	F0-F1 (kPa)	F2 (kPa)	F3 (kPa)	F4 (kPa)
HCV	≤ 7,0	≥ 7,1	≥ 9,5	≥ 12,5
HBV	≤ 7,8	≥ 7,9	≥ 8,8	≥ 11,7
Cholangiopathies	≤ 7,2	≥ 7,3	≥ 9,3	≥ 17,3
NAFLD/NASH	≤ 7,0	≥ 7,1	≥ 8,7	≥ 11,3
Maladie alcoolique du foie	≤ 7,4	≥ 7,5	≥ 9,5	≥ 12,5

Tableau 1. *cut-offs* pour les différents stades de fibrose en fonction des maladies hépatiques, ; J. SCHREIBER, C. MORENO, L'élastographie par Fibroscan: un outil simple et pratique pour évaluer la fibrose hépatique . RMG 2016 ; 338 : 6-10.

2. METHODOLOGIE

Une étude rétrospective a été réalisée sur les nouveaux patients admis en consultation d'alcoologie chez un généraliste alcoologue consultant libéral sur une période d'un an, cette période allant du 01/06/2016 au 31/05/2017. La population totale comptait 235 patients (n=235). Afin de retrouver tous ces patients l'agenda électronique (Mobminder®) du médecin a été consulté. Les patients venant pour une première consultation d'alcoologie y possèdent en effet un code couleur spécifique permettant de les identifier facilement.

Une analyse des dossiers papiers et électroniques a ensuite été effectuée dans 100% des cas afin de rassembler les données suivantes : le résultat du Fibroscan® et de la biologie ainsi que la CDA au moment du bilan (consommation déclarée d'alcool en unités d'alcool par semaine).

Finalement un tri a été effectué parmi les 235 nouveaux patients vu en consultation d'alcoologie sur la période définie ci-dessus. Les critères d'inclusion étant un bilan biologique hépatique complet ainsi qu'un résultat de Fibroscan®, les résultats de 111 patients (47,2%) ont pu être analysés. Tous avaient en commun d'avoir été diagnostiqués en TUA avec alcoolodépendance. L'intervalle entre le Fibroscan® et la prise de sang était de 2 à 6 semaines suivant le délai de l'hôpital pour la réalisation du Fibroscan®.

Un bilan biologique a été effectué chez les patients. Ce bilan comprenait les marqueurs tels que la CDT, les Gamma-GT, les AST, les ALT et le MCV. Tous les FibroScans® ont été fait dans le service d'hépatologie du Professeur Moreno, à l'hôpital universitaire d'Erasmus. Les *cut-offs* (tableau 2) utilisés pour l'analyse des résultats sont ceux utilisés dans ce service. Ils sont différents de ceux publiés³ et décrits dans le tableau 1.

F0-F1 (kPa)	F2 (kPa)	F3 (kPa)	F4 (kPa)	Stéatose (CAP)
≤ 7,1	> 7,1	> 9,5	> 12,1	> 285

Tableau 2 : *Cut-offs* utilisés dans le service du Professeur Moreno à l'hôpital universitaire

3. RESULTATS

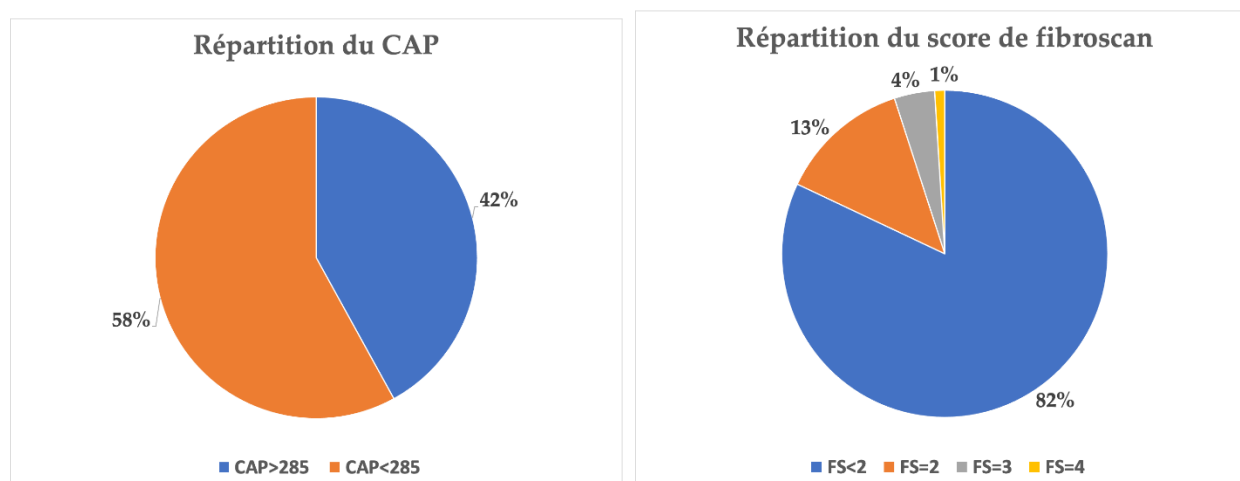


Figure 1 : Panneau de gauche : Résultats du CAP dans la population (n=111). Panneau de droite : Résultats du score de Fibroscan dans la population (n=111).

Les résultats de 111 patients (47,2%) ont pu être analysés. Le CAP était supérieur à 285 chez 47 patients (42,3%) (Fig 1). Une fibrose était présente dans 18% des cas, dont 13,5% de F2 et 3,6% de F3. Un cas de cirrhose a été observé (Fig 2). Le FibroScan® a permis de diagnostiquer une atteinte hépatique : fibrose, cirrhose ou stéatose chez 55,9% des patients. (Figure 1) La CDT était disponible chez 51 patients de la cohorte retenue (46). Dans 27 cas (53%) elle était supérieure à la norme de laboratoire qui est de 1,3%. Dans 52,2% des cas la biologie hépatique comptait une ou plusieurs anomalies. En moyenne les gamma-GT étaient élevés de 2,6 fois la norme de 61 U/L, les aspartate transaminase (AST) de 1,2 fois la norme de 35 U/L et les alanine transaminase (ALT) n'étaient, en moyenne, pas supérieurs à la norme de 45 U/L.

Une biologie anormale associée à une fibrose hépatique de stade F2 ou plus, a été observée dans 13,5% des cas. (Tableau 3) Nous avons également souhaité analyser l'élévation unique des gamma-GT. Celle-ci était présente chez 10 patients dont 6 avaient une atteinte hépatique comme la stéatose (5 patients) ou la fibrose (1 patient).

34,2% des patients (38 patients), avaient à la fois une élévation des gamma-GT et des AST. Le nombre de patient souffrant d'une atteinte hépatique allant de la stéatose à la cirrhose est dès lors de 26 patients, soit 68,4% des patients ayant une élévation des gamma-GT ainsi que des AST. (Tableau IV). Dans environ 25% des cas de fibrose hépatique, la biologie se révèle être normale.

Nous avons tenu à analyser statistiquement les données du tableau 3. L'odds ratio pour la corrélation entre la biologie et la fibrose (>F2) est de 3,35 avec un intervalle de confiance de 95% de [1,12 ;9,99]. Les proportions et les intervalles de confiance (IC) de chaque association peuvent être retrouvés dans le tableau 3.

Atteinte hépatique et bilan hépatique

	Fibroscan<F2	Fibroscan≥F2	Total
Bilan hépatique normal	48 0.527 95% IC [0.424 ;0.629]	5 0.25; 95% IC [0.060 ;0.440]	53
Bilan hépatique anormal	43 0.473; 95% IC [0.370 ;0.575]	15 0.75; 95% IC [0.560 ;0.939]	58
Total	91	20	N=111

Tableau 3 : Résultat du fibroscan en fonction de bilan hépatique (GGT, AST, ALT)

Anomalies bilan hépatique (n=111)

	Absence d'atteinte hépatique à l'échographie et au fibroscan	Stéatose (CAP)	Fibroscan >F2
Elévation GGT isolée	5	5	1
Elévation GGT + AST	12	12	14
Bilan normal	25	23	5

Tableau 4 : Anomalies dans le bilan hépatique associé à la présence d'une stéatose ou d'une fibrose significative>F2.



4. DISCUSSION

Les résultats des FibroScans® dans cette population de plus de 100 patients montrent qu'environ 6 patients sur 10 admis en consultation d'alcoologie chez le médecin généraliste, donc en première ligne ont une atteinte hépatique allant de la stéatose à la fibrose voire la cirrhose. Un malade sur cinq vu en consultation d'addictologie a une fibrose significative de stade F2 ou plus (18% précisément). Ces résultats sont basés sur les *cut-offs* du service d'hépatologie de l'hôpital Erasme. Ceci peut être comparé à d'autres études faites dans le même domaine. Cabellera et al.¹³ ont publié une étude (2018) montrant une prévalence de fibrose (minimum F2) chez 16,9% des patients vus en première ligne et ayant une consommation d'alcool à risque. Cependant, les *cut-offs* de FibroScan® étaient légèrement différents. Une autre étude de Melin et al.² dans Alcoologie et Addictologie rapporte que 25% des patients admis en sevrage hospitalier étaient atteints d'une fibrose allant de F2 à F4. Di Nino et al.¹⁴ publient aussi dans Alcoologie et Addictologie qu'un patient sur cinq souffre de fibrose hépatique, dans leur étude ayant pour but d'évaluer l'intérêt du FibroScan® dans le dépistage de la fibrose hépatique chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque (alcool, hépatite C,...). Une méta-analyse de Nguyen-Khac et al.¹⁵ a permis de mieux définir les *cut-offs* d'applications pour la maladie alcoolique du foie. En effet, elle précise l'intérêt de tenir compte de l'élévation des AST et de la bilirubine dans l'interprétation de ces *cut-offs*. Dans cette étude-ci, il ne nous a pas été possible de tenir compte de ces deux points là. C'est pourquoi nous avons utilisé les *cut-offs* proposés par le service d'hépatologie de l'hôpital universitaire d'Erasme (ULB) où les examens ont tous été réalisés.

Le FibroScan® ne peut être le seul outil pour faire le diagnostic de maladie du foie cliniquement significative chez les patients alcoolodépendants. On constate en regardant les résultats de la biologie et du FibroScan® que les 4 marqueurs biologiques qui sont le plus souvent associés à une atteinte hépatique sont la CDT, les gamma-GT, les AST et les ALT. Cependant il n'existe pas d'association statistiquement significative entre la biologie et le résultat du FibroScan®. Cette étude suggère donc que la prescription de l'élastométrie ne peut être basée uniquement sur la biologie. Mais celle-ci peut éventuellement permettre de cibler les patients auxquels prescrire un FibroScan®. Notamment ceux chez qui la biologie révèle une CDT, des gamma-GT, des ALT, ou une combinaison de gamma-GT et AST supérieurs à la norme de laboratoire. Ces résultats doivent toutefois être interprétés à la lumière du recrutement de ce généraliste. En effet, sa spécialisation en alcoologie biaise la population recrutée. Néanmoins, l'accès facile en première ligne en consultation de médecine générale de patients ayant un TUA, sont des critères qui peuvent être étendus à tous les médecins généralistes.

5. CONCLUSION

Les résultats permettent de suggérer que le FibroScan® est un atout important pour toute consultation en première ligne de la prise en charge des patients souffrant de trouble de la consommation d'alcool. Cet outil est plus spécifiquement utile dans le dépistage de la maladie alcoolique du foie. La biologie et le FibroScan® pourront être deux outils à combiner dans le cadre de cette prise en charge. Cependant une biologie normale ne peut exclure la prescription d'un FibroScan® car dans 25% des cas de fibrose hépatique, la biologie se révèle être normale. Une prise en charge systématique, avec une élastométrie est donc à préconiser pour les patients souffrant de TUA. Dans le futur, des algorithmes¹³ de dépistage des problèmes hépatiques devront être testés et validés en première ligne chez les patients atteints de TUA.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent l'absence de tout lien d'intérêt concernant le présent article.

Citation de l'article : Les maladies hépatiques sont fréquentes chez les patients alcoolodépendants : résultats de l'utilisation du FibroScan en médecine générale, Orban PM et Orban T, *Alcoologie et Addictologie*, 2020, 42(2):110-116.

6. REFERENCES

1. Gisle L. La consommation d'alcool. Dans : Gisle L, Demarest S (éd.). Enquête de santé 2013. Rapport 2 : Comportements de santé et style de vie. WIV-ISP, Bruxelles, 2014.
2. Melin P, Dacon A, Gauchet A, Diebold M. Dépistage non invasif de la fibrose hépatique L'intérêt du fibroscan en consultation d'alcoologie. *Alcoologie et Addictologie* 2005 ; 27 (3) : 191-196.
3. Schreiber J., Moreno C. L'élastographie par fibroscan : un outil simple et pratique pour évaluer la fibrose hépatique. *RMG* 2016 : 338 : 6-10.
4. De Lédighen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart J, Cassinotto C et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: A prospective study of 5323 examinations. *Journal of Hepatology* 2014 ; 60 : 1026-1031.
5. Meyers R, Polett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver international*. 2012; 32(6): 902-910.
6. Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann F, Pritsch M et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: Differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. Feb 28, 2010 ; 16(8): 966-972.
7. Pavlov CS, Casazza G, Semenistaia M, Nikolova D, Tsochatzis E, Liusina E, et al. Ultrasonography for diagnosis of alcoholic cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Hepato-Biliary Group*, Mars 2016.
8. Vassault A, Fontaine H, Marqueurs biologiques de l'alcoolisme. *Revue Francophone des laboratoires*. 2006 ; 387 :57-62.
9. Sharpe P.C., McBride R., Archbold G.P.R. Biochemical markers of alcohol abuse. *Q J Med*, 1996 ; 89 : 137-144.
10. Aithal G., Thornes H, Dwarakanath A.D., Tanner A. Measurement of Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in general medical clinic: is this useful in assessing alcohol consumption ? *Alcohol & alcoholism*. 1998; 33 (3) : 304-309.
11. Conigrave K., Degenhardt L., Whitfield J., Saunders J., Helanders A., Tabakoff B. CDT, GGT, and AST As Markers of Alcohol Use: The WHO/ISBRA Collaborative Project. *Alcoholism : clinical and experimental research*. 2002 ; 26 (3) : 332-339.
12. Lhermitte M, Klein A, Danel T. Les marqueurs biologiques de la consommation d'alcool. *Ann Toxicol Anal*. 2001; 14: 58-63.
12. Cabellera L, Pera G, Arteaga I, Rodriguez L, Alumà A, Morillas R et al. High prevalence of liver fibrosis among European adults with unknown liver disease: a population- based study. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2018 ; 16 : 1138-1145.
13. di Nino F, Wack E, Lang J-P, Chaffraix F, Doffoël M. Intérêt du dépistage de la fibrose hépatique à l'aide du FibroScan® en réseau de microstructures de médecine générale et dans un centre de soins de suite et de réadaptation en addictologie. *Alcoologie et Addictologie* 2018 ; 40 (2) : 116-124.
14. Nguyen-Khac E, Thiele M, Voican C, Nahon P, Moreno C, Boursier J et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep;3(9):614-625



LE PROJET EDITORIAL

Le projet éditorial détaillé est disponible sur le site <https://sfalcoologie.fr/revue/>

Alcoologie et Addictologie est une revue scientifique à comité de lecture. Elle publie des articles de recherche et de santé publique, ainsi que des articles offrant des perspectives contribuant à améliorer la qualité de la prévention et des soins pour les personnes présentant un trouble de l'usage d'alcool, de tabac ou d'autres substances psychoactives.

RUBRIQUES

- Recherche (étude originale et revue systématique)
- Mise au point
- Pratique clinique.
- Regard critique, incluant toute opinion constructive.
- Libres propos.
- Compte rendu de congrès.
- Analyses : recherche internationale et livres.

PROCESSUS D'ÉVALUATION DES MANUSCRITS

Les manuscrits sont d'abord évalués par le rédacteur en chef sur la base des critères suivants (quand ils sont applicables) : originalité et actualité, clarté rédactionnelle, adéquation de la méthodologie, validité des données, consistance des conclusions en rapport avec les données, adéquation du sujet au cadre du projet éditorial. Les manuscrits qui ne remplissent pas ces critères sont rapidement refusés. Sinon, ils sont adressés à un rédacteur associé chargé d'organiser une double lecture qualifiée du manuscrit. Alcoologie et Addictologie fait en sorte de communiquer une première décision dans les 8 semaines après la soumission. Les auteurs peuvent faire appel de la décision, une décision finale sera transmise aux auteurs après un nouvel examen par le rédacteur en chef.

POLITIQUE ÉDITORIALE

Aucun manuscrit, en tout ou partie, soumis à la revue ne peut être soumis simultanément à un autre journal. Le manuscrit ne doit pas avoir été publié dans autre journal ou sous tout autre support permettant de le citer (site internet). Il revient aux auteurs de s'assurer qu'aucun élément du manuscrit n'enfreint les règles du copyright ou les droits d'un tiers.

ÉTHIQUE

La soumission d'un manuscrit à Alcoologie et Addictologie implique que tous les auteurs ont lu et donné leur accord sur son contenu. Toute recherche expérimentale rapportée doit être réalisée après accord du Comité d'éthique adéquat. Un travail de recherche expérimentale ne disposant pas de l'accord préalable d'un comité d'éthique pour des motifs valables pourra cependant être accepté pour parution sous la rubrique Pratique clinique. Les études chez l'homme doivent être en accord avec la Déclaration d'Helsinki, et les recherches expérimentales chez l'animal suivre les recommandations reconnues au plan international. La mention au doit en figurer expressément dans le paragraphe Méthodes du manuscrit. Lorsqu'un article comporte des informations cliniques ou des photographies de patients, l'auteur doit mentionner l'obtention de leur consentement éclairé et le consentement écrit et signé de chaque patient doit être disponible si le comité de rédaction en fait la demande.



LIENS D'INTÉRÊT

Alcoologie et Addictologie demande aux auteurs de déclarer tout lien d'intérêt potentiel, d'ordre financier ou autre, en relation avec leur travail. Il convient de les lister à la fin de l'article. En l'absence de lien d'intérêt, l'information suivante sera mentionnée : "Les auteurs déclarent l'absence de tout lien d'intérêt".

POLITIQUE DE RECHERCHE

Alcoologie et Addictologie encourage les initiatives visant à améliorer la qualité des travaux de recherche biomédicale. Les auteurs sont encouragés à utiliser les références disponibles, par exemple les critères CONSORT pour les essais contrôlés randomisés. Alcoologie et Addictologie soutient l'enregistrement des essais cliniques.

CITATION D'ARTICLES DE ALCOOLOGIE ET ADDICTOLOGIE

Il convient de citer les articles publiés dans Alcoologie et Addictologie de la même manière que les articles de tout autre journal, selon le schéma suivant :

Palle C, Daoust M, Houchi A, Kusterer M. Caractéristiques des alcoolodépendants accueillis dans les centres de traitement résidentiel spécialisés. Alcoologie et Addictologie. 2010 ; 32(1):15-23.

COPYRIGHT

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans la revue sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 22-5 et L 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

Coûts de publication

Les coûts de publication dans Alcoologie et Addictologie sont pris en charge par la revue, aucune participation financière n'est demandée aux auteurs.

Tiré à part

Un tiré à part au format électronique, à diffusion limitée, est envoyé gracieusement à l'auteur correspondant.

Pour toute demande, contacter le secrétariat de rédaction

sfa@sfalcoologie.fr

Redacteur en chef : Pr Amine Benyamina, d/o Manon Balleuil, Société Française d'Alcoologie, 235 Av. de la Recherche Entrée B, 3ème étage, 59120 Loos Tél.: 33 (0)7 84 75 01 57 - Courriel : revue@sfalcoologie.fr - <https://sfalcoologie.fr/revue/>

ABOUT THE JOURNAL

For further information, please refer to <https://sfalcoologie.fr/revue/>

Alcoologie et Addictologie is a peer reviewed scientific journal that provides a forum for clinical and public health, relevant research and perspectives that contribute to improving the the quality of prevention and care for people with unhealthy alcohol, tobacco, or other drug addictive or behaviors.

PUBLICATION

- Research (Original studies and Systematic reviews)
- Reviews.
- Clinical practice includes case reports and case studies.
- Critical eye includes all sound, constructive and contributory reflections and opinions.
- Letters to the editor.
- Meeting reports.
- International research analysis and Book reviews.

PEER-REVIEW POLICIES

Manuscripts are first evaluated by the Editor-in-Chief based on the following criteria (where applicable): originality and timeliness, clarity of writing, appropriateness of 10 research methods, validity of data, strength of the conclusions and whether the data support them, and whether the topic falls within the scope of the journal. Manuscripts that do not meet these criteria are rejected promptly. Otherwise, manuscripts are sent to the Associate Editor entrusted with organizing relevant expertise for evaluation. Alcoologie et Addictologie aims to provide a first decision within 8 weeks of submission. Authors may appeal a decision, and the Editor-in-Chief will normally consider the appeal and make a final decision.

EDITORIAL POLICIES

Any manuscript, or substantial parts of it, submitted to the journal must not be under consideration by any other journal. In general, the manuscript should not have already been published in any journal or other citable form. Authors are required to ensure that no material submitted as part of a manuscript infringes existing copyrights, or the rights of a third party.

ETHICAL GUIDELINES

Submission of a manuscript to Alcoologie et Addictologie implies that all authors have read and agreed to its content. Any experimental research that is reported in the manuscript should be performed with the approval of an appropriate ethics committee. Manuscript reporting experimental research without prior approval from an ethics committee can be considered as Clinical practice if a reasonable justification is provided. Research carried out on humans must be in compliance with the Helsinki Declaration, and any experimental research on animals must follow internationally recognized guidelines. A statement to this effect must appear in the Methods section of the manuscript.

For all articles that include information or clinical photographs relating to individual patients, informed consent should be mentioned, written and signed consent from each patient to publish must also be made available.

COMPETING INTERESTS



Alcoologie et Addictologie requires authors to declare any competing financial or other interest in relation to their work. All competing interests that are declared will be listed at the end of published articles. Where an author gives no competing interests, the listing will read "The author(s) declare that they have no competing interests"

STANDARDS OF REPORTING

Alcoologie et Addictologie supports initiatives aimed at improving the reporting of biomedical research. Authors are encouraged to make use of checklists available such as CONSORT criteria for randomized controlled trials. Alcoologie et Addictologie also supports prospective registering and numbering of clinical trials.

CITING ARTICLES IN ALCOOLOGIE ET ADDICTOLOGIE

Articles in Alcoologie et Addictologie should be cited in the same way as articles in a traditional journal. Article citations follow this format:

Palle C, Daoust M, Houchi A, Kusterer M. Caractéristiques des alcoolodépendants accueillis dans les centres de traitement résidentiel spécialisés. Alcoologie et Addictologie. 2010; 32(1):15-23.

COPYRIGHT

Any complete or partial reproduction or representation, by any process, of the pages published in the journal, without the publisher's permission, is prohibited and constitutes an infringement of copyright. Only reproductions strictly reserved for private use and not intended for collective use and brief quotations, justified by the scientific or informative nature of the article from which they are taken, will be authorized (art. L. 122-4, L. 122-5 and L. 335-2 of the french Intellectual Property Act).

Publication costs

The publication costs for Alcoologie et Addictologie are covered by the journal, so authors do not need to pay an article-processing charge.

Offprint

An electronic offprint (PDF format)- limited distribution - is sent free of charge to the corresponding author.

For further information, please contact: sfa@sfalcoologie.fr

Editor-in-Chief: Pr Amine Benyamina, d/o Manon Balleuil, Société Française d'Alcoologie, 235 Av. de la Recherche Entrée B, 3ème étage, 59120 Loos Tél.: 33 (0)7 84 75 01 57 - E-mail : revue@sfalcoologie.fr - <https://sfalcoologie.fr/revue/>



alcoologie
et
addictologie