



HAL
open science

Nous avons un gros problème avec l'alcool, pourquoi ne pas voir l'éléphant dans la pièce ?

Naassila Mickael

► To cite this version:

Naassila Mickael. Nous avons un gros problème avec l'alcool, pourquoi ne pas voir l'éléphant dans la pièce ?. Revue Alcoologie et Addictologie, 2024, T44 N2, pp.3. hal-04819220

HAL Id: hal-04819220

<https://hal.science/hal-04819220v1>

Submitted on 4 Dec 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

EDITO

Nous avons un gros problème avec l'alcool, pourquoi ne pas voir l'éléphant dans la pièce ?

Naassila Mickael^{1,*}



Professeur de physiologie, Président de la SFA, Président de l'ESBRA, Vice-président de l'ISBRA et de la FFA. Responsable du Réseau national de recherche en alcoologie REUNIRA et du projet AlcoolConsScience.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

@contact presse : Marie-Ange Testelin, Directrice Société Française d'Alcoologie (SFA) - Tél : + 33 6 60 58 06 05 Courriel : matestelin@sفالcoologie.fr Retrouver le site web <https://sفالcoologie.fr/>

Je vous écris en direct du congrès mondial 2024 sur l'alcool et les addictions de la Société internationale de recherche biomédicale sur l'alcoolisme (ISBRA), dont je suis le vice-président et la Société Asie-Pacifique pour la Recherche sur l'Alcoolisme et les Addictions (APSAAR) qui se tient actuellement à Melbourne.

Cet éditorial est très largement inspiré des communications qui ont été faites lors de ce congrès, notamment après les interventions des professeurs George Koob (Directeur du NIAAA) et Katie Witkiewitz. L'idée de cet édito est de mettre les pieds dans le plat et poser sur la table certains problèmes liés à la consommation d'alcool. Il m'a semblé important de rappeler certains enjeux essentiels pour que tout le monde sorte du déni. Je précise que les idées dans cet édito n'engagent que moi et je me permets d'écrire ici après bientôt 30 ans d'activités de recherche exclusivement dédiées à l'alcool.

J'arrive aussi maintenant à presque 10 ans d'ancienneté au poste de Président de la Société Française d'Alcool et c'est un véritable honneur qui m'a été fait de représenter la discipline alcoologique et addictologique. Je mesure aussi l'intention qui était de mettre en avant les connaissances scientifiques et la recherche pour faire rayonner la France à l'international. Je souhaite remercier vivement tous les administrateurs exceptionnels avec qui je travaille et qui se sont investis dans les activités de notre société savante de manière tout à fait bénévole. Je leur dédie ma nomination récente comme chevalier dans l'ordre national de la Légion d'honneur par Madame Vautrin, ancienne Ministre de la santé. Cette nomination vient récompenser tout mon « investissement alcoologique » au nom et pour la Société Française d'Alcoologie.

La consommation d'alcool en France et l'impact sur la santé, où en sommes-nous ?

En France, la consommation moyenne est de 2,3 verres par jour, 11.7 litres d'alcool pur per capita et par an (soit environ 130 bouteilles de vin par an). Dix pourcents de la population consomment quotidiennement de l'alcool et 40% ont eu un épisode de forte consommation, c'est à dire au moins 6 verres en une occasion, l'année écoulée. Dans la cohorte CONSTANCES (des actifs) et en général, on estime à environ 10% la proportion de personnes qui présente un trouble de l'usage d'alcool (1). On sait aussi qu'environ 10% de la population consomme environ 60% de l'alcool disponible. Ces 10% sont un enjeu considérable pour les « alcooliers » car s'ils se mettaient soudainement à respecter les repères de consommation d'alcool, c'est une part très importante des bénéfices qui partirait en fumée. Perte de bénéfices estimée à 38% au Royaume-Uni (2).

La consommation d'alcool (et pas seulement la consommation excessive et pas seulement non plus les conséquences chez les personnes avec un trouble de l'usage d'alcool) représente un fardeau sanitaire et social considérable. On parle ici de plus de 200 maladies associées à la consommation d'alcool (3). Dans une étude récente, 207 maladies liées à l'alcool sont recensées : Maladies Infectieuses et parasitaires=7 ; Néoplasmes (tumeurs)=27 ; Sang et liés au système immunitaire=3 ; Endocrinien, nutritionnel et métabolique=6 ; Psychiatrique et comportemental=3 ; Liées au système

nerveux=7 ; Œil et annexes=7 ; Oreille et processus mastoïdien=3 ; Circulatoires=26 ; Respiratoires=23 ; Digestives=29 ; Peau et tissu sous-cutané=4 ; Musculosquelettiques=15 ; Génito-urinaires=15 ; Autres symptômes, signes et anomalies=16 ; Blessures, empoisonnements et autres causes externes=12 ; Causes externes=4) (3).

L'alcool affecte l'ensemble des organes et tout l'organisme. On comprend donc aisément pourquoi la consommation d'alcool est une des toute premières causes d'hospitalisation en France en 2015 (4). Les personnes en état d'intoxication éthylique « engorgent » les services des urgences des hôpitaux. Une proportion importante de certaines maladies, comme les cancers ou l'ostéoporose par exemple, est due à des consommations inférieures à nos recommandations actuelles (pas plus de 2 verres par jour et 10 verres par semaine et des jours sans consommation). En 2021, 22% des français buvaient au-dessus des repères de consommation d'alcool. Alors que l'alcool est un cancérigène reconnu de longue date et cause de nombreux cancers, même à des faibles niveaux de consommation, peu de personnes ont connaissance de ce lien entre cancer et alcool. Pire, la dernière enquête du baromètre cancer en France sortie en 2021 révèle qu'environ 25% des personnes pensent qu'un petit verre de vin de temps en temps pourrait prévenir du cancer. Mais comment a-t-on pu en arriver là ? Qui est responsable de cette situation ? La SFA a créé la ressource AlcoolConsoScience, justement pour améliorer les connaissances des professionnels de santé et du grand public et lutter contre les fausses croyances et la désinformation. Une longue histoire de minimisation du lien entre alcool et cancer a été savamment instillée dans la société par l'industrie de l'alcool (5).

Le trouble de l'usage d'alcool est l'une des toute premières causes de démences précoces en France (6). De très nombreux patients souffrant de troubles de l'usage d'alcool présentent aussi des troubles cognitifs plus ou moins sévères et plus ou moins réversibles. Ces troubles pourraient être prévenus par un repérage précoce et l'utilisation de la thiamine (vitamine B1) et pourtant elle n'est pas utilisée largement en préventif et n'est même pas remboursée. Quelle aberration ! Les patients souffrant des formes les plus sévères avec le syndrome de Korsakoff ne bénéficient pas de structures adaptées à cette maladie très invalidante, deuxième aberration. Je salue au passage l'association Aidons les Korsakoff qui milite pour l'amélioration des conditions de prise en soins de ces patients. Je salue aussi le rôle essentiel d'autres acteurs essentiels comme l'association Cop'MA (qui œuvre pour faire connaître et reconnaître la souffrance, le vécu des proches de malades alcooliques par les pouvoirs publics et le grand public), les patients experts et toutes les associations d'entraide qui font un travail remarquable.

La mortalité liée à une maladie du foie est maintenant due principalement à l'alcool. Le trouble de l'usage d'alcool est le facteur le plus délétère dans les complications hépatiques, les cirrhoses décompensées, l'hépatocarcinome, et la transplantation hépatique chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C (7). Les dernières données de la science sur le « french paradox » infirment cette hypothèse et les méthodes d'épidémiologie génétique encore appelées randomisation mendélienne invalident les fameuses courbes en J ou en U pour démontrer des relations linéaires pour les maladies cardiovasculaires ou les démences par exemple (8,9). Un « french paradox » qui fait pschitt et ne tient plus face aux biais méthodologiques, à la mauvaise qualité des études et autres facteurs de confusion (10). Au niveau cardiovasculaire, l'alcool est plutôt hypertenseur et il est recommandé d'éviter, voire arrêter de consommer de l'alcool en cas d'hypertension ou de fibrillation auriculaire, un trouble du rythme cardiaque fréquent (11). Une étude très récente a montré que le sevrage hospitalier, avec une réduction ou un arrêt au moins temporaire de la consommation d'alcool, est associé à un risque considérablement plus faible d'incidence de cancer dû à l'alcool (12). Mais, cette intervention n'est proposée qu'à une minorité de patients dans les hôpitaux français. Pour prévenir les cancers, le sevrage alcool hospitalier devrait donc être proposé et utilisé beaucoup plus largement.

Le fameux écart de traitement ou « treatment gap »

Un des problèmes majeurs dans le champ de l'alcool est le fameux « **treatment gap** », c'est-à-dire l'écart entre le nombre de personnes qui ont un trouble de l'usage d'alcool et le nombre de personnes prises en charge pour ce trouble. Comme évoqué précédemment, on estime que 10% de la population présente un trouble de l'usage d'alcool. On estime que 10%, voire 20% si l'on est optimiste, seulement sont pris en charge pour le trouble de l'usage d'alcool. L'écart est donc énorme entre le nombre de personnes qui ont besoin d'un traitement et le nombre de ceux qui en reçoivent un. Aux Etats-Unis une étude a mis ainsi en évidence que moins de 10% des patients étaient pris en charge (tous types de prise en charge), et pire, seulement 2% recevaient un médicament. Et cela, alors même qu'il existe des médicaments efficaces, au moins aussi efficaces que dans d'autres pathologies comme la dépression. Je vais revenir sur ce point après. Il faut absolument combler cet écart et peut-être commencer par bien diffuser l'information sur l'efficacité des prises en charge et des traitements. Il faut aussi renforcer la médecine personnalisée et adapter les prises en charges en fonction des particularités des patients (13). Même lorsque les patients présentent une maladie potentiellement due, au moins en

partie, à l'alcool, ou lorsque l'alcool pourrait accélérer ou aggraver sa progression, les médecins généralistes ne repèrent pas et n'interviennent pas du tout sur la consommation problématique d'alcool (14). Parmi cinq pays européens, la France se classe, et de loin, en dernière position pour ce repérage et cette intervention dite de prévention secondaire ou tertiaire (14).

Bien entendu, l'urgence est aussi de soutenir et renforcer les recherches visant à développer de nouveaux médicaments et thérapies, et on ne peut que se féliciter de l'engouement actuel pour les méthodes de stimulation cérébrale ou encore de psychothérapies assistées par les psychédéliques qui sont pleines de promesses. Mais le développement des médicaments s'apparente à une traversée de la vallée de la mort. Aux Etats-Unis, on observe 30% d'échec dans les études de phase I (tolérance), 66% d'échec dans les phases IIB (essais contrôlés en double aveugle) et 10-30% d'échec dans les phases III (où l'industrie capture le médicament après deux essais cliniques positifs). Une grande question quand on évoque les traitements, c'est bien sûr ce qu'on attend d'un traitement de l'addiction à l'alcool et quels sont les critères visés. Aux Etats-Unis, les critères de jugement (objectifs) de la FDA sont l'abstinence totale (critère ancien) ou l'absence de jours de forte consommation (nouvellement choisi). Ces critères de jugement ne prennent pas en compte la quantité d'alcool consommée avant le traitement et cela limite le développement de médicaments qui améliorent comment un patient se sent et « fonctionne ». Un nouveau critère de jugement considéré actuellement est la réduction des niveaux (paliers) de risques de consommation de l'OMS (très élevé, élevé, modéré, faible). Ces critères sont définis comme la consommation moyenne quotidienne.

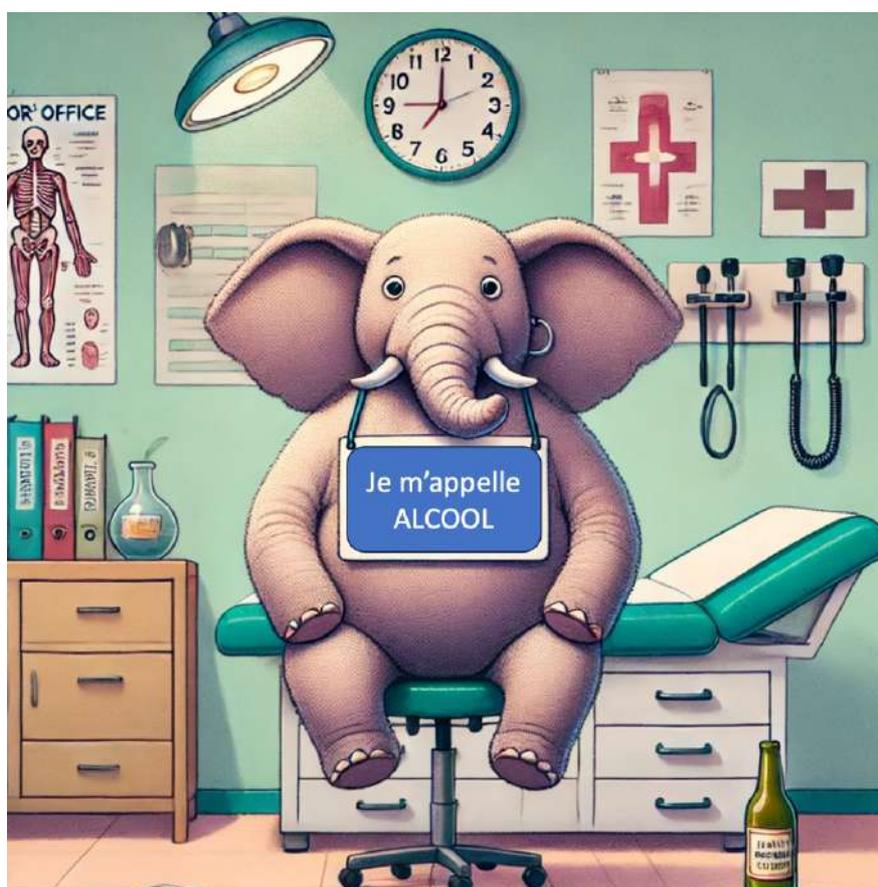
Pas seulement des critères mais aussi des domaines fonctionnels

Il existe un spectre des troubles de l'usage d'alcool. On peut distinguer trois **domaines neurofonctionnels** dans les troubles de l'usage d'alcool qui dérivent du phénotypage en profondeur de la maladie : « l'émotivité négative » (l'urgence positive, le névrotisme, l'agressivité et l'anxiété de trait, l'extraversion et « l'agréabilité »); fonctions exécutives diminuées (TDAH, impulsivité attentionnelle, impulsivité motrice, urgence négative, urgence positive, persévérance) et la valeur incitatrice/humeur (dépression, consommation obsessive-compulsive, anxiété de trait, pensées récurrentes sur l'alcool, urgence à consommer) (15). Considérer ces domaines permet de limiter la stigmatisation car le trouble de l'usage d'alcool est alors considéré comme une maladie du cerveau qui peut être traitée. Cela permet aussi de personnaliser le traitement, d'informer les cliniciens sur les cibles à viser et qui sont déclencheurs de la rechute et de faciliter la prévention (en identifiant les domaines de vulnérabilités spécifiques d'ordre génétique et environnementaux). Par exemple, un score élevé d'émotivité négative est associé à une consommation plus intense et fréquente ainsi qu'une consommation pour réguler son affect négatif. Il faut aussi se poser la question de la rémission et du rétablissement. La rémission est à la fois un changement de comportement et la disparition des symptômes ainsi que l'arrêt des fortes consommations d'alcool (un critère non lié à l'abstinence). Cette définition souligne l'importance du fonctionnement biopsychosocial et de la qualité de vie pour améliorer la rémission. Un exemple donc avec l'émotivité négative est qu'une plus forte émotivité négative ou de soulagement avant traitement prédit une consommation plus intense et des fortes consommations plus fréquentes pendant la rémission.

Le repérage qui doit mener à la prise en soin, une des clés essentielles

Bien entendu, aussi, l'urgence réside à repérer systématiquement. Je dis bien systématiquement les usages à risque d'alcool afin de prévenir le plus tôt possible le développement d'un usage nocif et d'une addiction. En cela, la formation de la majorité des professionnels au RPIB (Repérage Précoce et Intervention Brève) est essentielle et la facilitation par tous les moyens de la pratique du RPIB semble être une des clés. La consommation d'alcool doit être abordée systématiquement, puisque ce n'est au final qu'un facteur de risque comme un autre. Ce qui est fait pour le tabac, se doit être fait avec la même détermination avec l'alcool et il n'est pas acceptable de ne pas vouloir voir le « problème alcool » en face. Cela ne fait que repousser les échéances, beaucoup, beaucoup trop tard avec des complications devenues évidentes et qui rendent encore plus difficiles la prise en charge. Le délai entre consommation excessive et complications est variable. Selon les études, les complications graves liées à l'alcool (comme la cirrhose, les cancers, ou les maladies cardiovasculaires) peuvent mettre 10 à 20 ans à se manifester chez les consommateurs chroniques d'alcool. En moyenne, les personnes ayant des troubles de l'usage de l'alcool peuvent attendre 8 à 10 ans avant de chercher de l'aide, ce qui permet aux dommages physiques de s'aggraver pendant cette période. Ces chiffres montrent à quel point le diagnostic tardif peut avoir des effets graves et prolongés sur la santé. Une détection et une intervention précoces peuvent aider à prévenir de nombreuses complications à long terme. Le RPIB pourrait et devrait donc faire partie de la routine en santé et permettrait même d'identifier d'autres problématiques qu'elles soient physiques ou mentales. En 2013, Kaiser Permanente Northern California, qui est l'un des plus grands systèmes de soins de santé intégrés aux États-

Unis, a introduit la consommation d'alcool comme un "signe vital" dans ses évaluations de routine des patients. Traditionnellement, les signes vitaux comprennent la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la température et la respiration, mais Kaiser a ajouté la consommation d'alcool à cette liste pour mieux évaluer la santé globale des patients. Cela signifie que lors des visites médicales, les patients sont systématiquement interrogés sur leur consommation d'alcool, tout comme ils le sont sur les autres signes vitaux. Le but de cette initiative est de détecter plus précocement les problèmes liés à l'alcool, de sensibiliser les patients à leur consommation et, si nécessaire, de les orienter vers des ressources ou un traitement approprié. En intégrant cette question dans les évaluations de routine, les médecins peuvent intervenir plus tôt pour prévenir des problèmes de santé liés à l'alcool, comme l'addiction à l'alcool, les maladies hépatiques, ou les accidents. Cela reflète une approche plus proactive et holistique des soins, visant à aborder les facteurs comportementaux qui peuvent affecter la santé. Ce qui est intéressant à retenir, c'est qu'ils ont montré que cette action améliorait les problèmes liés à la consommation indépendamment de la prise en charge spécifique du trouble de l'usage d'alcool et que chez les patients hypertendus, cela réduisait à la fois la consommation d'alcool et la tension artérielle. Voir l'alcool comme un signe vital pourrait aussi réduire la stigmatisation et normaliser ce qui apparaît comme un sujet très sensible.



Mais attention le dépistage ne suffit pas ! Une étude américaine a par exemple montré que le repérage réalisé, ce n'est pas pour autant qu'il était associé à du conseil et une orientation des personnes souffrant de trouble de l'usage d'alcool. Cette étude montre que chez les patients atteints de trouble de l'usage d'alcool, 81.4% entraient dans les soins, 69.9% étaient dépistés, 11.6% avaient une intervention brève, 5.1% étaient orientés vers une prise en charge, et seulement 5.8% bénéficiaient d'un traitement (16). Aux Etats-Unis, les femmes reçoivent moins d'interventions brèves et les inégalités concernant les minorités est mise en lumière.

Ce n'est pas parce que la consommation diminue que le problème est réglé pour autant

En France comme aux Etats-Unis la consommation d'alcool décline, mais ce n'est pas parce qu'elle décline que les problèmes disparaissent ! Aux Etats-Unis, alors que le binge drinking était à son maximum dans la tranche d'âge des 18-25ans, c'est maintenant celle des 26-34ans qui présente ce « pic » de binge drinking. Cela pourrait changer la donne en termes de prévention. Et chose frappante, la différence entre les sexes a disparu, alors que les garçons étaient en tête. Les filles dépassent donc maintenant les garçons en termes de consommation d'alcool et de binge drinking. On parle

de « **télescopage** ». Même chez les plus de 65 ans, ce sont les femmes qui consomment plus d'alcool. En France également, même si les chiffres sont à la baisse, on constate une augmentation du binge drinking chez les femmes. Et c'est un problème. A consommation égale les femmes vont présenter plus des dommages associés à l'alcool : gueule de bois, blackout, maladie du foie, atrophie cérébrale, déficits cognitifs, cardiomyopathie, développement plus rapide d'un trouble de l'usage d'alcool, certains cancers, plus de visites aux urgences, d'hospitalisations et de mortalité. Les femmes auront moins de chance que les hommes de recevoir un traitement du trouble de l'usage d'alcool. La recherche sur ces différences liées au sexe est cruciale. Une étude a par exemple montré que seulement 26% d'études d'imagerie cérébrales structurales (sur un total de 236 études) avaient évalué les différenciations liées au sexe (17). On parle de **paradoxe de sévérité du risque**, les femmes expérimentent plus de dommages à des doses plus faibles d'alcool sur des périodes de temps plus courtes.

Le concept de « pré-addiction »

Un concept très intéressant avancé notamment par les Prs Nora Volkow et George Koob est le concept de « **pré-addiction** ». Ce concept pourrait améliorer l'intervention précoce de l'usage excessif d'alcool. Le délai très long à développer des troubles de l'usage d'alcool offre une fenêtre d'opportunité suffisamment longue pour les interventions cliniques visant à stopper la progression de la maladie. Ce concept serait utile pour améliorer la connaissance du public sur les profils potentiellement dangereux d'usage d'alcool, encourager l'utilisation accrue du dépistage et de l'intervention brève, prévenir les intoxications et promouvoir le développement de nouvelles interventions.

Les déterminants de santé

Il ne faut pas oublier les déterminants de santé ! Il existe une interaction entre l'alcool et les déterminants sociaux de santé. Les déterminants sociaux de santé s'appliquent à tous mais de manière disproportionnée aux femmes et aux minorités. De nombreux déterminants de santé peuvent impacter la propension à consommer de l'alcool et à développer des troubles de l'usage d'alcool, comme : l'environnement social (avoir des parents souffrant de troubles de l'usage d'alcool, discrimination isolement social), l'environnement physique (densité des débits de boisson, exposition à la violence), les services de santé (accès et qualité des soins), stabilité économique (sécurité de l'emploi, revenus), accès à l'éducation et sa qualité (opportunités d'études et soutien). Ces déterminants sociaux de santé délétères ont des répercussions physiologiques et contribuent à la « **charge allostatique** » (nouvel état d'équilibre mais éloigné des conditions initiales normales) du système du stress, augmentent la vulnérabilité aux problèmes de santé physiques et mentaux, et contribuent aux inégalités et disparités de santé. Le stress pousse à consommer pour faire face, et en retour, exacerbe les problèmes initiaux, contribuant ainsi à consommer toujours plus d'alcool. Il faut donc identifier et lever les obstacles à la prévention basée sur les preuves, au diagnostic et aux traitements. Mieux comprendre comment les déterminants de santé interagissent avec les mécanismes neurobiologiques pour contribuer à l'usage excessif d'alcool et aux conséquences sanitaires liées à l'alcool comme une voie d'investigation.

Changer de langage pour déstigmatiser

Les mots comptent et la terminologie doit évoluer ! Eviter la stigmatisation commence par l'utilisation de termes non péjoratifs, non stigmatisants : trouble de l'usage d'alcool (au lieu d'abus d'alcool, d'alcoolisme), mésusage d'alcool (au lieu d'abus d'alcool), parler d'abord de la personne plutôt que de la maladie (personne souffrant de trouble de l'usage d'alcool, plutôt qu'alcoolique), maladie du foie liée à l'alcool (plutôt que maladie alcoolique du foie).

La consommation des séniors, elle aussi devient problématique

Les séniors ne sont aussi pas en reste. Aux Etats-Unis, le pourcentage des plus de 65 ans qui ont bu de l'alcool le mois précédent a augmenté de 15% entre 2002 et 2022, mais seulement pour les femmes (37%) et pas les hommes (-1.7%). A cause du vieillissement de la population, le nombre des plus de 65 ans augmente et le nombre de buveurs a augmenté de 91% sur la même période entre 2002 et 2022. L'alcool n'a pas les mêmes effets quand on prend de l'âge. Les conséquences pour la santé basculent des conséquences aiguës (blessures) vers des conséquences plus chroniques (cancers, maladies cardiovasculaires, démences). Lorsqu'on prend de l'âge, on est plus sensible aux effets sédatifs de l'alcool, aux atteintes des temps de réaction par l'alcool, aux effets sur l'équilibre, sur l'attention et sur la conduite. On a aussi des alcoolémies plus élevées car on perd du muscle maigre, on a plus de graisse corporelle, un poids réduit et moins d'eau dans l'organisme. On prend aussi plus de médicaments qui peuvent interagir avec l'alcool, on a un risque augmenté de se blesser avec les chutes. Avec l'âge, les mécanismes inflammatoires liés à l'alcool contribuent aux

maladies cardiovasculaires et cérébrales, aux cancers. On a aussi des troubles du sommeil qui eux aussi contribuent au cercle vicieux de l'addiction.

Les comorbidités ou pathologies duales

La consommation d'alcool et la santé mentale ne font pas bon ménage. Le trouble de l'usage d'alcool est hautement comorbide avec les troubles de la santé mentale. La prévalence du trouble de l'usage d'alcool parmi les personnes qui ont des troubles anxieux et de l'humeur est comprise entre 20 et 40%. Entre 30 et 60% des personnes qui cherchent à être pris en charge pour leur trouble de l'usage d'alcool souffrent aussi d'un trouble de stress post traumatique. Il faut savoir que la consommation d'alcool précède souvent le diagnostic de ces troubles. L'usage d'alcool est alors souvent un moyen de faire face à ces troubles, mais à la fin, l'usage excessif d'alcool ne fait qu'empirer le pronostic. De la même manière, les troubles mentaux compliquent le traitement du trouble de l'usage d'alcool. La pandémie de COVID-19 a contribué au déclin global de la santé mentale. Une autre problématique importante est celle de la douleur. L'usage excessif d'alcool contribue aux douleurs physiques et émotionnelles et la douleur contribue alors à amplifier la consommation d'alcool pour faire face (automédication). Les mécanismes cérébraux de la douleur chronique et du trouble de l'usage d'alcool sont intriqués. Traiter le trouble de l'usage d'alcool chez les individus qui ont aussi des douleurs chroniques permettrait d'améliorer grandement la qualité de vie et la santé des patients.

Un Président qui s'entête à s'opposer au Défi De Janvier sous la pression des alcooliers et viticulteurs. Un problème de lobbying national mais aussi et surtout européen !

Alors que la lutte au niveau européen contre les lobbys ultrapuissants de l'alcool et du vin est un front difficile, des oppositions idéologiques et un lobby inacceptable privilégiant l'économie à la santé font rage en France. Comme le rappelait récemment Florence Berteletti, secrétaire générale d'EuroCare, au niveau européen, on compte parmi ces lobbys ultrapuissants les groupes (comité européen des entreprises vins, Les brasseurs européens, SpiritsEurope) et des intergroupes ; oui tout est bon pour mettre la pression à tous les niveaux (intergroupe sur le vin, les produits de qualité et la culture alimentaire, intergroupe sur la santé, intergroupe sur les PME, intergroupe sur le changement climatique et le développement durable, le Beer Club, le Wine Club, le Whisky Club & Friends of spirits) et enfin le groupe de haut niveau pour le secteur vitivinicole de l'UE ; oui la porte d'entrée « agriculture » est un levier très puissant au niveau européen. N'oublions pas que l'Europe via la PAC donne bien trop généreusement 1.06 milliard d'euros à la filière. La France se fait remarquer au niveau européen et aux réunions de l'OMS en essayant de contrer systématiquement les avancées sur les programmes de politiques publiques concernant l'impact de l'alcool sur la santé. A tel point que j'ai été contacté par des participants à ces réunions pour me demander comment il était possible que des représentants de notre pays à ces réunions fassent autant le jeu des lobbys de l'alcool. La guerre actuelle porte sur l'étiquetage car les alcooliers s'opposent de manière féroce à tout étiquetage ou plutôt toute régulation car ils en ont très peur. L'alcool est le seul produit à ne pas être régulé. Cela pourrait nuire à la situation actuelle idéale pour eux dans laquelle ils ne subissent aucune régulation. Cela pour des raisons économiques de marché intérieur ils échappent donc à l'étiquetage des bouteilles, balayant ainsi d'un revers de main et flouant le droit des consommateurs d'être informés du contenu des bouteilles notamment sur les calories et le nutriscore. Le combat à mener maintenant et donc celui de l'étiquetage pour ouvrir la brèche.



Depuis quelques années, nous voyons un changement culturel s'opérer ! Un mouvement du « sans alcool » est arrivé. Les recettes de mocktails et le Défi De Janvier, le mois sans alcool à la française, sont arrivés. En 2020, le premier défi De janvier a défrayé la chronique et un engouement sans précédent est apparu. Beaucoup à cause du refus catégorique du gouvernement de promouvoir une telle campagne de santé publique pourtant extrêmement positive et qui a déjà montré son efficacité. Cet engouement s'est encore renforcé à l'édition de 2024 avec la lettre de 48 addictologues qui ont alerté le gouvernement que sa position n'était plus tenable. L'intérêt de la population et des journalistes face à cette posture incompréhensible n'a fait que renforcer cette campagne et ce, alors même que plusieurs campagnes de Santé publique France ont été suspendues ou annulées. Ce qui là encore, n'a fait qu'amplifier l'intérêt pour le Défi De Janvier. Le Défi de Janvier nous aide à évaluer notre rapport à l'alcool, Si j'arrête de boire un mois en janvier et que soudain je me sens mieux, c'est que mon corps essaie de me dire quelque chose ! on doit écouter son corps ! Faire le Défi de janvier, ce n'est pas perdre quelque chose, c'est au contraire gagner quelque chose. Et ce quelque chose c'est du bien-être et du capital santé. Et ça les français l'ont bien compris ! Il n'y a que les élus du vin, les lobbyistes et les politiques aveugles pour ne pas voir les effets positifs d'une campagne ludique, non moralisatrice, focalisée pour la première fois non pas sur les risques à consommer, mais au contraire sur l'expérimentation par soi-même de tous les bienfaits à arrêter de consommer. Je rappelle que nos recommandations de ne pas boire au moins deux jours par semaine signifient qu'il est recommandé de ne pas boire 3 mois par an. Oui c'est 3 mois de Défi De Janvier par an ! Cette idée du Défi De Janvier est française. C'est dans les années 80 que le Défi brestois de ne pas boire d'alcool pendant 3 jours est apparu.

Les patients qui sont les plus atteints au niveau de leur foie à cause de leur consommation d'alcool ne sont pas pris en charge pour leur trouble de l'usage d'alcool.

Il faut s'arrêter aussi un moment sur la problématique « foie et alcool ». Aux Etats-Unis la mortalité liée aux maladies du foie dues à l'alcool a augmenté de 47% entre 2000 et 2019 ; et la mortalité augmente plus vite chez les femmes et les 25-34 ans. Les médicaments du trouble de l'usage d'alcool réduisent le risque de maladie du foie liée à l'alcool et sa progression lorsqu'elle est déjà existante (18). Le traitement des troubles de l'usage d'alcool, médicaments et thérapies comportementales à la sortie de l'hospitalisation pour maladie du foie liée à l'alcool réduit les ré-hospitalisations et la mortalité (19).

Je ne reviendrai pas sur la question du délai de 6 mois d'abstinence avant la transplantation hépatique alors que dans le cas de maladie sévère du foie liée à l'alcool, une majorité de patients décèdent dans les deux mois. Et ceci, alors que les patients recevant une greffe sans ce délai (transplantation précoce) ont un taux de survie similaire à celui des patients qui se sont vus imposer ce délai des 6 mois. Je voudrais évoquer un article qui vient de paraître sur l'hépatite alcoolique (HA) et qui doit nous alerter (20). La HA est un syndrome clinique caractérisé par une insuffisance hépatique dans le contexte d'une consommation chronique d'éthanol. Cette étude démontre que les patients qui ont bénéficié d'une prise en charge de leur trouble de l'usage d'alcool dans les 3 mois suivant une HA avaient un risque diminué de 38 % de mourir ou de nécessiter une greffe de foie dans l'année qui a suivi. Mais malgré les bénéfices évidents, cette étude met aussi en évidence que seulement 25 % (seulement !) des patients atteints de HA ont bénéficié d'une prise en charge de

leur trouble de l'usage d'alcool pendant la période de l'étude. Les auteurs alertent sur le fait que tous les patients atteints de HA devraient être pris en charge pour leur trouble de l'usage d'alcool.

Pour citer le Professeur Philippe Mathurin que j'ai eu le plaisir d'écouter récemment lors d'une journée sur l'addictologie dans les Hauts-de-France, il est aussi urgent d'intervenir précocement pour faire sortir les patients qui sont « sur l'autoroute de la mort à cause de la maladie du foie liée à l'alcool et particulièrement à cause du binge drinking ».

Les traitements efficaces existent. Il faut changer de discours et informer, mieux former sur les traitements existants et les enjeux des traitements.

Il faut arrêter de maintenir et propager l'idée que les traitements du trouble de l'usage d'alcool ne sont pas efficaces. Que l'on parle de médicaments ou de psychothérapies. Je vous invite à lire un précédent article que j'ai écrit montrant que les traitements du trouble de l'usage d'alcool ne sont pas moins efficaces que ceux des pathologies psychiatriques comme la dépression par exemple (13). Laisser croire que les traitements ne sont pas efficaces ne fait que contribuer à élargir le treatment gap et décourager la prescription des médicaments du trouble de l'usage d'alcool. Comme je l'évoquais au début du présent article, aux Etats-Unis une étude a révélé que moins de 10% des patients souffrant d'un trouble de l'usage d'alcool étaient pris en charge (tous les types de prise en charge), et pire, seulement 2% recevaient un médicament.

Il est vrai que l'hétérogénéité de la réponse aux traitements est substantielle, mais tout comme l'est le phénotype des patients. Si on prend les 11 symptômes du DSM-5 et si on calcule toutes les combinaisons différentes avec au moins 2 critères, on arrive à 2048 possibilités. Il est donc illusoire de penser que tous les traitements présenteront la même efficacité chez toutes les personnes. C'est ainsi que la médecine de précision nous permet d'imaginer que la réponse dépend de facteurs génétiques, mais aussi de facteurs phénotypiques, c'est-à-dire des caractéristiques cliniques des patients. Tout le monde se souvient de toutes les études qui s'intéressaient à démontrer si la réponse aux traitements dépendait de la typologie de Lesch ou encore celle de Cloninger. Un enjeu majeur est donc d'identifier tous ces facteurs qui vont contribuer et expliquer, l'efficacité des traitements en fonction des caractéristiques cliniques des patients.

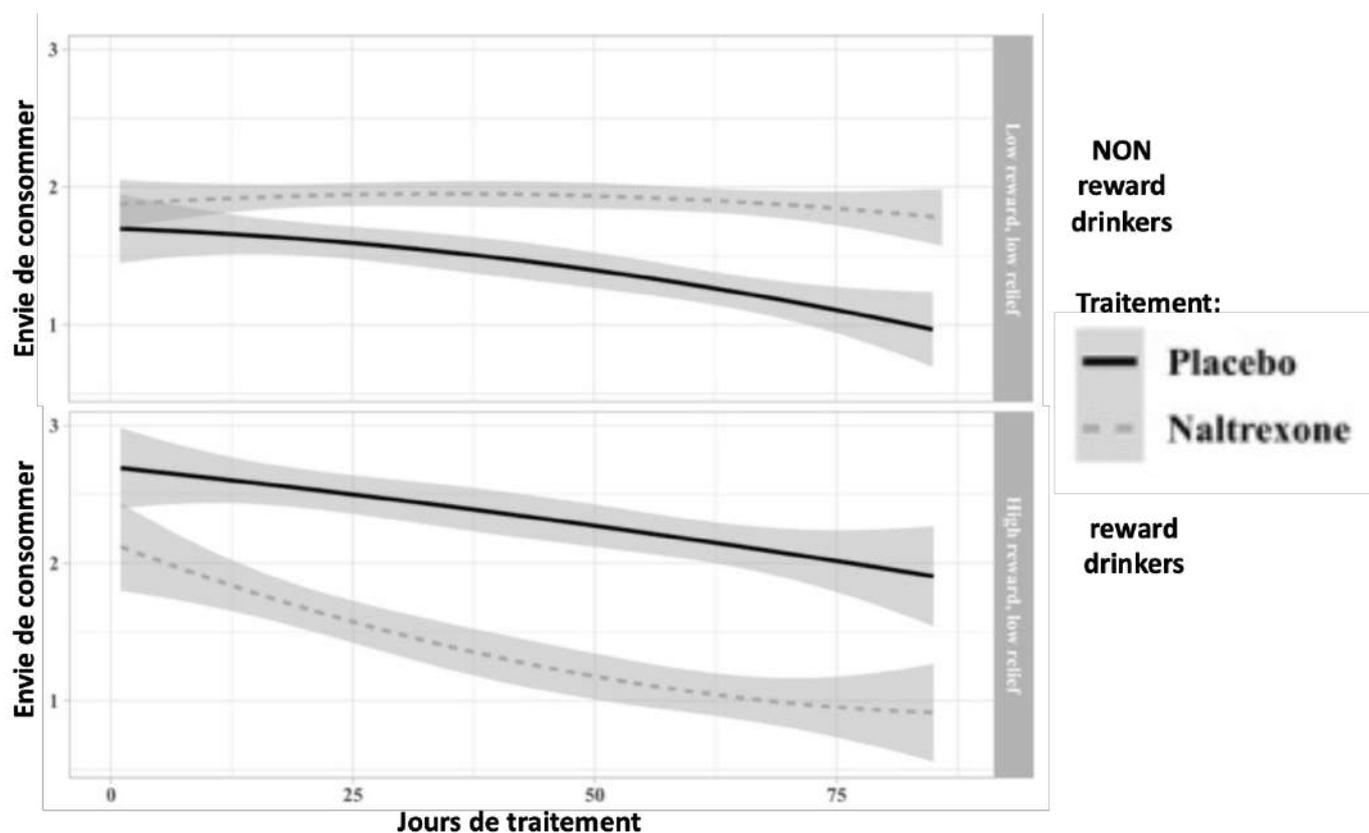
Au début de ma carrière, je me suis intéressé à la réponse à l'acamprosate ou à la naltrexone en fonction de mutations des gènes candidats du trouble de l'usage d'alcool chez les patients souffrant de troubles de l'usage d'alcool. Nous avons alors observé des réponses physiologiques différentes en fonction de mutations des gènes codant les récepteurs D2 de la dopamine et la sous-unité beta2 du récepteur GABA de type A et une tendance concernant une mutation du récepteur mu des opiacés (OPRM1) (21). Ces résultats venaient conforter l'hypothèse du « Matching » c'est-à-dire la bonne prédiction de la réponse à un traitement particulier en fonction de caractéristiques génétiques des patients. Historiquement, l'autre sujet d'étude bien connu est celui du « Matching » en fonction du type de craving, soit le « reward craving » soit le « relief craving » ; c'est-à-dire respectivement la pulsion à consommer pour les effets ressentis positifs de l'alcool ou bien pour le soulagement procuré par la consommation. L'idée étant que l'acamprosate serait plus efficace sur le craving de soulagement alors que la naltrexone serait plus efficace sur le craving de récompense. Cette hypothèse du « Matching » selon le type de craving n'a jamais été démontrée.

Dans la poursuite de ce graal qu'est la prédiction de la réponse aux traitements, les études continuent à explorer la réponse en fonction du type de motivation à consommer pour les effets de récompense ou de soulagement. Des analyses très parlantes ont été faites récemment sur les données des projets MATCH (1726 patients dont 90% présentaient un diagnostic de dépendance du DSM-III-R et qui avaient reçu une thérapie cognitivo-comportementale) et COMBINE (1383 patients avec diagnostic de dépendance du DSM-IV et qui ont reçu acamprosate, naltrexone ou placebo) (22). Des critères (66 pour COMBINE et 54 pour MATCH) ont été recherchés à partir des déclarations des patients et relatifs aux domaines neurofonctionnels (évoqués avant dans le présent article). Les résultats des analyses se basant sur 15 critères identifiés, montrent que le domaine « récompense/valeur incitatrice » est prédicteur du pourcentage de jour de consommation à un an et que le domaine « soulagement/émotivité négative » est prédicteur du nombre de verre consommé par jour de consommation à un an et du pourcentage du nombre de jours de forte consommation à un an. En détail, le « soulagement/l'émotivité négative », en particulier, était associé à l'intensité de la consommation d'alcool et à la fréquence des fortes consommations un an après le traitement, et permettait de distinguer les individus ayant connu une rémission à haut fonctionnement de ceux qui continuaient à avoir un fonctionnement plus faible, indépendamment de leur niveau de consommation. En revanche, la « récompense/valeur incitatrice » était plus susceptible de prédire la fréquence de consommation d'alcool un an après le traitement et de différencier les buveurs

excessifs des autres profils de résultats lors d'un suivi à trois ans, de sorte que les individus ayant une « récompense/valeur incitatrice » plus élevée étaient plus susceptibles de continuer à consommer de l'alcool de manière excessive trois ans après le traitement. Ces résultats indiquent que la « récompense/valeur incitatrice » était plus probablement associée à la fréquence de consommation d'alcool et à la poursuite de la consommation excessive, tandis que le « soulagement/émotivité négative » était plus fortement associé à l'intensité de la consommation et au fonctionnement. Une autre étude a analysé la réponse au traitement par la naltrexone chez les patients caractérisés par leur « phénotype de récompense », c'est-à-dire de consommation associée aux effets positifs ressentis (23). Les résultats négatifs, sur l'autre phénotype « soulagement/émotivité négative » ne sont pas présentés dans le présent éditorial par souci de simplification.

Concernant la « récompense/valeur incitatrice », il s'agit des patients avec un phénotype de recherche d'alcool pour augmenter la récompense et les émotions et expériences positives (atteintes du système opioïdérique); et on peut imaginer que la naltrexone puisse être plus efficace dans ce groupe. Pour le « soulagement/émotivité négative », il s'agit des patients qui recherchent l'alcool pour se soulager de leur état émotionnel négatif et on peut imaginer que l'acamprosate (effet glutamatergique) et la méditation pleine conscience (réduction émotivité négative) puissent être plus efficaces dans ce groupe. Les résultats montrent que la naltrexone semble être plus efficace dans les populations des études où il y'a le plus de patients avec un phénotype de consommation liée à la récompense (« reward drinkers »).

La figure suivante présente les résultats de l'effet de la naltrexone et du placebo sur l'envie de consommer en fonction du phénotype de récompense. Les résultats montrent que l'effet de réduction de l'envie de boire par le traitement avec la naltrexone est supérieur à celui du placebo exclusivement chez les patients avec le phénotype « récompense ».



Analyse des pentes de l'envie de boire au fil du temps selon les traitements et les phénotypes de récompense (envie moyenne de boire et intervalles de confiance à 95 %).

La recherche sur la meilleure compréhension des facteurs individuels et environnementaux pouvant conditionner et prédire la réponse aux traitements est donc toujours, et plus que jamais, d'actualité. Il est essentiel donc de garder à l'esprit que la prise en soin ne se résume pas à une pilule magique mais à de nombreux paramètres liés aux patients, aux prescripteurs et à l'environnement des patients.

Et la recherche dans tout ça ?

Etant moi-même chercheur, je ne peux m'empêcher de continuer à donner mon avis sur la recherche actuelle et future. On pourrait croire que la situation actuelle en France s'améliore, notamment grâce aux taxes sur le tabac qui ont permis d'abonder le fonds de lutte contre les addictions, dont un des nombreux objectifs est de soutenir la recherche. Mais comme je l'ai dit récemment dans un autre édit où j'écrivais « qu'il était temps pour la recherche sur les addictions de s'émanciper » le soutien à la recherche sur les addictions n'est toujours pas à la hauteur de l'enjeu de société que constituent les addictions. On voit à quel point avec la crise des opioïdes aux Etats-Unis, les addictions peuvent être destructrices et décimer la population. Le budget alloué à la recherche actuellement par le fonds de lutte contre les addictions est insuffisant. Je l'avais estimé récemment à environ 10% ce qui est largement insuffisant. La manière aussi dont les financements sont distribués de manière non coordonnée et sans concentrer des moyens sur des très gros projets de très grande envergure comme on peut le voir dans d'autres pays, me semble être une mauvaise stratégie. Nous avons besoin d'un grand programme de recherche sur les addictions qui permettent d'attaquer les questions scientifiques par de nombreuses approches transdisciplinaires et complémentaires sur de larges cohortes de patients afin de mieux comprendre les trajectoires de la maladie, les mécanismes impliqués et tester les interventions efficaces et la prévention. L'opportunité d'un grand programme de recherche psychiatrie-addictions, de type PEPR, a été manquée et a avorté avant la fin pour se concentrer exclusivement sur la psychiatrie. Cela m'a beaucoup questionné car l'enjeu d'un tel programme était de promouvoir la médecine personnalisée, mais cela s'est terminé sans les addictions alors même que les comorbidités addictives et psychiatriques (et somatiques) sont plutôt la règle que l'exception. On a abandonné ici tous les patients souffrant d'addictions. D'ailleurs, c'est souvent le cas et il est encore difficile de faire admettre que l'addictologie est une discipline très transversale et prioritaire. Pour la petite histoire, mon propre CHU à Amiens, n'a pas encore fait le pas pour créer un service d'addictologie et ne dispose que d'une unité mobile d'alcoologie. Ce qui me semble très largement insuffisant dans une région particulièrement touchée par les conséquences des consommations chroniques d'alcool. Ces situations sont aussi des freins majeurs au développement de la recherche.

Si le fonds de lutte contre les addictions est insuffisant, il faut augmenter les taxes sur l'alcool. Pourquoi utiliser les taxes sur le tabac pour financer la recherche sur toutes les addictions ? Il faut augmenter les taxes sur l'alcool et sur les jeux d'argent et de hasard. Augmenter seulement de quelques centimes le prix des bouteilles d'alcool permettrait de lever des fonds considérables et de lancer des grands programmes de recherche. C'est exactement ce qui a été fait pour les prémix. Sans se poser de questions, les taxes ont été augmentées. Les années passées, la levée de boucliers qui s'est opérée par les lobbystes et même les journalistes qui n'ont pas compris les enjeux, pour contrer la communication sur l'intérêt de l'augmentation des taxes a été contre-productive. On était très loin de mettre en péril la filière du vin et de l'alcool en général. Les conséquences négatives de la consommation d'alcool coûtent 102 milliards d'euros chaque année aux français. Chaque année, la filière investit plusieurs centaines de millions d'euros dans le marketing et la publicité toxique qui envahit tout notre espace public. Il est temps de reprendre ses esprits, de prendre conscience des enjeux et de se donner les moyens d'avoir une recherche et une prévention compétitives et à la hauteur du fardeau sanitaire et social de l'alcool et des addictions.

REFERENCES

1. Santin G HE, Guéguen A, Carton M, Cyr D GM. Estimation de prévalences dans Constances : premières explorations. Bull Epidémiol Hebd. 2016;35-36:622-9.
2. Bhattacharya A, Angus C, Pryce R, Holmes J, Brennan A, Meier PS. How dependent is the alcohol industry on heavy drinking in England? Addiction [Internet]. 2018 Dec 22;113(12):2225-32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.14386>
3. Im PK, Wright N, Yang L, Chan KH, Chen Y, Guo Y, et al. Alcohol consumption and risks of more than 200 diseases in Chinese men. Nat Med [Internet]. 2023 Jun 8;29(6):1476-86. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02383-8>
4. Paille F, Reynaud M. L'alcool, une des toutes premières causes d'hospitalisation en France. BEH [Internet]. 2015;(24-25):440-9. Available from: <file:///S:/Publics/PEC/Bibliographie/Citavi/E>
5. Petticrew M, Maani Hessari N, Knai C, Weiderpass E. How alcohol industry organisations mislead the public about alcohol and cancer. Drug Alcohol Rev [Internet]. 2018;37(3):293-303. Available from: <file:///S:/Publics/PEC/Bibliographie/Citavi/E>
6. Schwarzingler M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J, Baillet S, et al. Contribution of alcohol use disorders to the

- burden of dementia in France 2008–13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2018 Mar;3(3):e124–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468266718300227>
7. Schwarzing M, Baillot S, Yazdanpanah Y, Rehm J, Mallet V. Contribution of alcohol use disorders on the burden of chronic hepatitis C in France, 2008–2013: A nationwide retrospective cohort study. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Sep;67(3):454–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827817302027>
 8. 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;
 9. Zheng L, Liao W, Luo S, Li B, Liu D, Yun Q, et al. Association between alcohol consumption and incidence of dementia in current drinkers: linear and non-linear mendelian randomization analysis. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2024 Oct;76:102810. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537024003894>
 10. Naimi TS, Stockwell T, Zhao J, Xuan Z, Dangardt F, Saitz R, et al. Selection biases in observational studies affect associations between “moderate” alcohol consumption and mortality. *Addiction* [Internet]. 2017 Feb;112(2):207–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/add.13451>
 11. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(1):20–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31893513>
 12. Schwarzing M, Ferreira-Borges C, Neufeld M, Alla F, Rehm J. Alcohol rehabilitation and cancer risk: a nationwide hospital cohort study in France. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2024 Jul;9(7):e461–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468266724001075>
 13. Naassila M. La médecine de précision en addictologie. Un besoin médical non satisfait. *Alcoologie Et Addictologie*. 2018;
 14. Rehm J, Prieto JAA, Beier M, Duhot D, Rossi A, Schulte B, et al. The role of alcohol in the management of hypertension in patients in European primary health care practices – a survey in the largest European Union countries. *BMC Fam Pract* [Internet]. 2016 Dec 8;17(1):130. Available from: <http://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12875-016-0529-5>
 15. Kwako LE, Schwandt ML, Ramchandani VA, Diazgranados N, Koob GF, Volkow ND, et al. Neurofunctional Domains Derived From Deep Behavioral Phenotyping in Alcohol Use Disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2019 Sep 1;176(9):744–53. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2018.18030357>
 16. Mintz CM, Hartz SM, Fisher SL, Ramsey AT, Geng EH, Gruzca RA, et al. A cascade of care for alcohol use disorder: Using 2015–2019 National Survey on Drug Use and Health data to identify gaps in past 12-month care. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2021 Jun 16;45(6):1276–86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acer.14609>
 17. Lind KE, Gutierrez EJ, Yamamoto DJ, Regner MF, McKee SA, Tanabe J. Sex disparities in substance abuse research: Evaluating 23 years of structural neuroimaging studies. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2017 Apr;173:92–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871617300376>
 18. Vannier AGL, Shay JES, Fomin V, Patel SJ, Schaefer E, Goodman RP, et al. Incidence and Progression of Alcohol-Associated Liver Disease After Medical Therapy for Alcohol Use Disorder. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022 May 20;5(5):e2213014. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2792500>
 19. Winters AC, May FP, Wang Y, Shao P, Yang L, Patel AA. Alcohol use disorder treatment and outcomes among hospitalized adults with alcoholic hepatitis. *Drug Alcohol Depend Reports* [Internet]. 2021 Dec;1:100004. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2772724621000044>
 20. Parlati L, Mouliade C, Khac EN, Collier M, Tzedakis S, Bouam S, et al. Alcohol Rehabilitation Within 3 Months After Alcohol Hepatitis and Survival - A National Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024 Aug; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356524007754>
 21. Naassila M, W O, M N, MW K, R V, GM S, et al. Predicting the effect of naltrexone and acamprosate in alcohol-dependent patients using genetic indicators. 2009; Available from: <http://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2009.00159.x>
 22. Witkiewitz K, Stein ER, Votaw VR, Hallgren KA, Gibson BC, Boness CL, et al. Constructs derived from the addiction cycle predict alcohol use disorder treatment outcomes and recovery 3 years following treatment. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2023 May;37(3):376–89. Available from: <https://doi.apa.org/doi/10.1037/adb0000871>
 23. Witkiewitz K, Roos CR, Mann K, Kranzler HR. Advancing Precision Medicine for Alcohol Use Disorder: Replication and Extension of Reward Drinking as a Predictor of Naltrexone Response. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2019 Nov 11;43(11):2395–405. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acer.14183>