

ireb

4^e trimestre 2013 / 4th quarter 2013 / n°16

FOCUS

alcoologie

**Qu'est-ce qui a changé dans la consommation
d'alcool chez les jeunes ?**

Synthèse issue de la journée scientifique de l'Ireb
(5 décembre 2012)

>>> **alcoholology**

**What has changed in the way young people
consume alcohol?**

Summary of the Ireb's scientific day (December 5, 2012)

SOMMAIRE

SYNTHÈSE

Des modes d'alcoolisation aiguë en hausse et une prévention nécessaire dès l'école 2

L'alcool et les jeunes : qu'est-ce qui a changé et pourquoi ? 4

Marie CHOQUET 4

Collégiens et lycéens, quelles consommations ? 5

Stanislas SPILKA

Les jeunes en difficulté avec l'alcool. Repérer, évaluer et accompagner.

Les limites de l'approche clinique 6

Philippe BATEL

Quels modes d'alcoolisation, quels effets ? 8

Michel HAMON 8

Différents modes de prise d'alcool chez le jeune : les modèles animaux 9

Laurence LANFUMEY

Alcool et mécanismes cellulaires de la mémoire et des apprentissages 10

Olivier PIERREFICHE

Effets cérébraux du *binge drinking* : l'éclairage des neurosciences 12

Pierre MAURAGE

Quelle prévention, quelle prise en charge ? 14

Philip GORWOOD 14

Les parents : grands oubliés de la prévention 15

Daniel BAILLY

La prévention en milieu scolaire : mythe ou réalité ? 17

Martine DAOUST

En quels termes doit-on poser la question de la prévention ? 18

Bruno FALISSARD

CONCLUSIONS 20

Références bibliographiques 43

SYNTHÈSE

→ Des modes d'alcoolisation aiguë en hausse et une prévention nécessaire dès l'école

Pour Marie Choquet, présidente du comité scientifique de l'Ireb, *“ce qui semble avoir changé dans la consommation d'alcool des adolescents d'aujourd'hui, c'est qu'ils sont plus nombreux depuis dix ans à utiliser l'alcool comme une drogue, c'est-à-dire à s'en servir exclusivement pour son effet psychotrope. Ce phénomène semble s'estomper avec l'âge mais peut avoir des répercussions immédiates, voire à long terme, sur le cerveau. Il y a aussi une bonne nouvelle : la prévention est possible et efficace si elle se fonde sur les compétences de vie, si elle se développe précocement en milieu scolaire et si elle associe parents et éducateurs”*.

A l'invitation de l'Ireb, onze scientifiques, chercheurs et cliniciens, issus de différentes disciplines, tentent de répondre dans le présent ouvrage aux différentes questions posées sur l'alcoolisation des jeunes : son évolution, ses conséquences et les moyens les plus efficaces de prévenir les comportements à risque.

< UNE CONSOMMATION TRÈS DIVERSE AVEC DES ÉPISODES DE CONSOMMATION AIGUË EN HAUSSE >

LA CONSOMMATION DES JEUNES est diverse et tous ne consomment pas de manière excessive. Certains modes d'alcoolisation propres à l'adolescence progressent toutefois depuis dix ans, *via* des épisodes appelés *“Alcoolisation Ponctuelle Importante”* (API, soit la version française du *binge drinking*) ou des ivresses répétées. Les scientifiques ont

souligné la hausse de ces deux phénomènes chez les adolescents à 17 ans. Ils remarquent aussi que les autres modalités de consommation n'ont pas ou peu évolué durant la même période : baisse de la consommation régulière, baisse de l'expérimentation de l'ivresse, âge de la première ivresse. Ils soulignent enfin qu'il est nécessaire d'être prudent sur l'interprétation de ces données tout en notant que l'utilisation *“toxicomaniaque”* de l'alcool progresse, sans pouvoir affirmer, faute de données plus anciennes, que ce phénomène est réellement nouveau et durable.

< DES EFFETS NÉGATIFS AU NIVEAU CÉRÉBRAL >

SUR L'EFFET DES DIFFÉRENTS MODES D'ALCOOLISATION, les scientifiques ont montré que, chez l'animal comme chez l'homme, les alcoolisations ponctuelles importantes avaient des effets négatifs au niveau cérébral, notamment sur la mémoire et les fonctions d'apprentissage. Ce phénomène n'est pas observé avec des consommations régulières correspondant pourtant à la même quantité d'alcool. Il reste encore beaucoup d'inconnues sur la réversibilité de ces effets ; dans certaines études, l'arrêt des alcoolisations importantes permet une récupération des fonctions cérébrales altérées. Les chercheurs ont aussi souligné une plus grande sensibilité des femmes à ces effets, comme à l'ensemble des addictions, ainsi qu'une grande variabilité interindividuelle face aux effets des alcoolisations importantes. Enfin, le vécu d'événements traumatisants au cours de l'enfance et de l'adolescence peut aussi avoir son importance dans la survenue de conduites à risque.

< LES PROGRAMMES DE PRÉVENTION QUI ONT MONTRÉ LEUR EFFICACITÉ >

EN MATIÈRE DE PRÉVENTION, les chercheurs rappellent que plusieurs types de programmes d'éducation à la santé ont montré leur efficacité aussi bien vis-à-vis de l'abus d'alcool que des comportements à risque en général. Les interventions précoces au niveau familial chez des jeunes enfants sont fondées sur l'attachement et impliquent, entre autres, la participation effective des parents à la vie de l'enfant. Les interventions à l'école qui associent aussi les parents visent au développement des compétences de vie : apprendre à dire non, apprendre à gérer ses émotions, etc. Enfin, les scientifiques soulignent que l'efficacité des stratégies de prévention peut être très dépendante du contexte culturel, ce qui peut être problématique en cas de transposition de programmes anglo-saxons.

< LA NÉCESSITÉ DE POURSUIVRE LES RECHERCHES >

LES SCIENTIFIQUES S'ACCORDENT sur la nécessité de poursuivre les recherches, à la fois pour une meilleure connaissance des effets à court et moyen terme des alcoolisations ponctuelles sur le cerveau et pour une évaluation fiable et rigoureuse des stratégies de prévention.

→ L'alcool et les jeunes : qu'est-ce qui a changé et pourquoi ?

→ Marie CHOQUET

Présidente du comité scientifique de l'Ireb

Commençons par quelques données de cadrage. L'adolescence est une période intermédiaire de la vie. Tout d'abord, on y acquiert des savoirs. L'avenir professionnel s'y joue fortement grâce à l'école, aux intervenants, aux parents et aux associations. Ensuite, on y apprend des codes sociétaux, affectifs et moraux. Plus une société est développée, plus ces codes sont complexes. La période est donc aujourd'hui longue et s'étend de 10 à 25 ans.

Parmi les éléments qui influencent l'adolescence, nous pouvons mentionner l'augmentation de l'espérance de vie durant les cinquante dernières années. Ainsi, les grands-parents sont-ils très présents. La mortalité prénatale a également chuté, on n'accepte plus la mort d'un enfant. Les divorces et les naissances hors mariage ont par ailleurs augmenté.

La diversification des modèles familiaux ne remet cependant pas en cause le modèle familial traditionnel. 70 % des parents d'adolescents sont mariés. La valorisation de l'enfant est en outre fondamentale dans une société où on fait peu d'enfants. De plus, l'école a beaucoup changé durant les cinquante dernières années avec, par exemple, une montée en puissance du baccalauréat. La durée de la scolarité a augmenté et la population est plus éduquée. Les attentes scolaires sont fortes et parfois insurmontables pour certains.

Par ailleurs, les inégalités entre les hommes et les femmes persistent. Si le niveau d'emploi des femmes a augmenté, les filles ont parfois du mal à trouver leur place. Enfin, l'augmentation du temps libre a conduit les sociologues à parler de "société du loisir". La pratique du sport est plus courante tandis que la lecture est en diminution. Les nouvelles techniques d'information sont aussi à prendre en compte. De manière générale, on constate une valorisation du temps pour soi. L'ensemble de ces évolutions sociétales nous oblige à trouver des recettes différentes.

< COLLÉGIENS ET LYCÉENS, QUELLES CONSOUMMATIONS ? >

→ Stanislas SPILKA

Statisticien, chargé d'études et de recherches à l'OFDT, investigateur principal du volet français de l'enquête "European school survey project on alcohol and other drugs (ESPAD)"

LES SYSTÈMES D'INFORMATION sur la consommation d'alcool des jeunes sont aujourd'hui très complets au sein de l'Union européenne et vont même jusqu'à la vie adulte. Ils permettent de regarder les évolutions dans le temps. Certains changements ne sont toutefois pas directement visibles dans les enquêtes. Il est intéressant par exemple de mesurer l'évolution du *sex ratio* (écart de consommation entre les hommes et les femmes) ou la question de la précocité. Les adolescents consomment-ils des produits psychoactifs, dont l'alcool, de plus en plus tôt ? On verra que ce n'est pas le cas mais que ce sont les alcoolisations ponctuelles et importantes (API), qui constituent un changement majeur.

Trois grandes enquêtes épidémiologiques sont menées en France parmi les adolescents, dont deux internationales : HBSC, ESCAPAD et ESPAD. Elles couvrent la période allant de 11 à 17 ans. Pour les jeunes adultes, nous nous appuyons sur l'enquête santé (Baromètre santé) de l'INPES. L'ensemble des enquêtes montre que la grande majorité des enfants de 11 ans déclarent avoir déjà expérimenté l'alcool.

L'adolescence n'est donc pas une phase de diffusion du produit. C'est en revanche une phase d'expérimentation forte de l'ivresse.

Il est possible, à partir de ces enquêtes d'étudier les différents modes d'alcoolisation qui se développent chez les adolescents entre 15 et 17 ans : les ivresses (en particulier lorsqu'elles se répètent, l'indicateur présenté correspond à la déclaration d'au moins trois ivresses dans l'année) et les API au cours du mois (alcoolisations ponctuelles importantes, c'est-à-dire la consommation de cinq verres en une même occasion au cours des trente derniers jours). Ces deux modes d'alcoolisation progressent jusqu'à l'âge de vingt ans environ. A l'âge adulte, ces comportements diminuent alors que les usages réguliers, notamment quotidiens, augmentent.

Concernant les évolutions d'usage de l'alcool, les données de l'enquête ESCAPAD révèlent des ivresses plutôt à la hausse depuis une dizaine d'années. Les API sont en progression forte notamment depuis 2005, car, jusqu'alors, la notion d'API, mal définie, n'était pas étudiée. Les ivresses répétées comme régulières (dix fois dans l'année) augmentent également. Malgré des variations divergentes selon les années, les usages réguliers d'alcool (au mois dix fois dans le mois) sur l'ensemble de la période (2000-2010) sont en revanche stables.

.../... L'alcool et les jeunes : qu'est-ce qui a changé et pourquoi ?

Les études montrent aussi que les garçons consomment plus que les filles. Il n'y a pas de différence cependant concernant l'expérimentation quel que soit l'âge, les garçons déclarant toutefois plus souvent et plus tôt des ivresses. Systématiquement, les garçons déclarent plus d'usages dans le mois que les filles. Par ailleurs, si on observe les usages réguliers selon le sexe, les écarts sont encore plus forts. Il peut être intéressant de voir si ces écarts se sont réduits dans le temps. Il semblerait effectivement que ces écarts de niveaux entre filles et garçons tendent à se réduire notamment pour les ivresses et les API, même s'ils restent importants encore aujourd'hui.

» **Pour conclure**, quelques indicateurs d'évolution sur les API : en 2005, 69 % de ceux qui déclaraient avoir bu une ou deux fois dans le mois n'avaient pas bu cinq verres en une même occasion. Cinq années plus tard, parmi cette même catégorie, ils sont 49,3 % à déclarer une API. Même parmi ceux qui boivent peu fréquemment, ils boivent plus, plus rapidement et des quantités plus importantes.

< LES JEUNES EN DIFFICULTÉ AVEC L'ALCOOL. REPÉRER, ÉVALUER ET ACCOMPAGNER. LES LIMITES DE L'APPROCHE CLINIQUE >

→ Philippe BATEL

Addictologue, praticien hospitalier, docteur es sciences (Clichy)

ON RENCONTRE Désormais de nombreux adolescents à l'hôpital. Les chiffres dont je dispose sont ceux des populations de consultants (environ 1 000). Les moins de 25 ans représentaient 3,3 % de mes consultants en 2002. Avec la même population de consultants en 2010, ils sont passés à 6,1 %. Deux unités interviennent dans mon service : une unité de liaison qui repère les patients qui passent dans un hôpital parisien et une unité de consultation ouverte vers l'extérieur. Nous avons vu augmenter considérablement les demandes de prise en charge entre 25 et 30 ans alors qu'elles étaient relativement faibles jusqu'à présent.

Le repérage peut et pourrait se faire à différents niveaux : parents, soignants, médecins généralistes, pédopsychiatres, infirmières scolaires, médecins du travail, médecins dans les grandes écoles ou les universités, directeurs d'école ou d'université. La police et la justice réalisent aussi un repérage secondaire. Le repérage par les pairs pourrait, quant à lui, mieux s'organiser. Les préventologues montrent en effet que ce type de repérage est efficace. Les sujets eux-mêmes peuvent demander de l'aide.

Parmi les patients venus jusqu'à nous, les urgences constituent un vivier notamment *via* les ivresses. On traite souvent l'ivresse des adolescents comme l'ivresse chez les adultes. La grande majorité des patients qui viennent pour ivresse ressortent sans aucun problème. Le dépistage systématique semble donc s'imposer pour les moins de 25 ans.

Par ailleurs, dans le traitement du patient, nous nous intéressons bien sûr à l'histoire de l'alcoolisation. A travers son univers familial et culturel, nous essayons de comprendre comment il a expérimenté le produit et en a intégré l'usage. Chez l'adolescent, l'expérimentation est encore proche et la manière d'en parler est encore un peu naïve. Nous réalisons systématiquement un génogramme qui apporte beaucoup d'informations sur le contexte familial. Nous étudions ensuite les modes d'alcoolisation dans ce contexte.

Il est très instructif de travailler la question des croyances et de l'investissement de l'alcool ; en proposant par exemple aux patients de terminer des phrases qui commencent par "*ce qui est bien avec l'alcool, c'est que...*". Nous explorons ensemble les risques et sommes souvent stupéfaits par la naïveté des jeunes patients. Un risque en particulier est perçu : la peur d'un contrôle routier d'alcoolémie. Mais la violence, les rapports sexuels non protégés ou, à plus long terme, les cirrhoses ne sont pas du tout évoqués.

Dans l'accompagnement du patient, nous sommes en face-à-face et seuls. Lorsque les parents insistent pour être présents, nous refusons. Les parents peuvent entrer uniquement dans un second temps et si l'adolescent est d'accord. Nous adressons par ailleurs les parents à un dispositif prévu à cet effet dans le service le groupe entourage. L'idée principale est la responsabilisation de l'adolescent vis-à-vis de sa conduite.

Nous définissons ensemble des objectifs réalisables. Nous partons sur un projet que le patient se sent capable de réaliser et essayons de travailler sur la nécessité et la volonté du changement. Nous obtenons un plan d'action pour réduire les risques avec des règles que le patient se fixe lui-même (Quels sont les freins ? Qui sont les alliés ?). La fréquence des rendez-vous est fixée par le patient lui-même.

» **En conclusion**, si le repérage des jeunes patients est médiocre, le contact avec eux est assez bon, avec une légèreté agréable. La résistance est souvent identique à celle des adultes mais s'appuie sur une représentation différente : "*on est jeune, on n'est pas là pour se défoncer, circulez y'a rien à voir*". Je pense en outre qu'il faudrait une plus grande implication des éducateurs dans le repérage des jeunes en difficulté avec l'alcool.

→ Quels modes d'alcoolisation, quels effets ?

→ Michel HAMON

Vice-président du comité scientifique de l'Ireb, professeur de neuropharmacologie à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris)

Alors qu'il y a une relative stabilité des consommations régulières, on constate donc, chez les jeunes, une augmentation spectaculaire des API avec des phases d'alcoolisation massive alternées avec des phases d'abstinence. Avec un tel mode d'alcoolisation, on peut s'attendre à des conséquences graves en particulier sur le système nerveux central.

Or l'intégration dans le milieu socio-professionnel dépend de l'acquisition de connaissances et de compétences, et donc de l'activité cérébrale, c'est-à-dire de l'état fonctionnel du système nerveux central. A cet égard, les périodes d'apprentissage que constituent l'adolescence et les années de formation du jeune adulte sont une phase critique dans la construction de l'individu tant au plan intellectuel, affectif, sociétal que professionnel, et l'exposition intermittente à des alcoolisations massives représente un risque d'atteintes cérébrales majeures avec des conséquences sur toute la vie.

Nous voyons tout l'intérêt du modèle animal pour analyser en profondeur les conséquences neurobiologiques de ce nouveau type d'alcoolisation massive intermittente. Chez l'homme, on peut d'ores et déjà mesurer les conséquences d'une telle prise d'alcool sur les capacités cognitives au travers d'études électrophysiologiques au niveau d'une structure cérébrale qui joue un rôle clé dans la mémoire et l'apprentissage : l'hippocampe. Enfin, il est intéressant également de disposer de l'éclairage du clinicien sur ces atteintes qu'on peut évaluer aujourd'hui chez le jeune adulte avec divers moyens d'investigation complémentaires : électrophysiologie, imagerie, neuropsychologie.

< DIFFÉRENTS MODES DE PRISE D'ALCOOL CHEZ LE JEUNE : LES MODÈLES ANIMAUX >

→ Laurence LANFUMEY

Neurobiologiste, directeur de recherche
Inserm, centre de psychiatrie et
neurosciences (Inserm U894, Paris)

**LA RECHERCHE CLINIQUE OU ÉPIDÉMIOL-
GIQUE** peut apporter des éléments de réponse sur les impacts de l'alcoolisation précoce. La recherche sur les animaux permet d'en comprendre les impacts sur la physiologie générale, la biologie et, en particulier, la neurobiologie. Le but de notre recherche préclinique est de modéliser différents types d'alcoolisation afin d'en étudier les effets au niveau neurobiologique : l'alcoolisation modérée, qui n'est pas suivie d'ivresse, l'alcoolisation suivie d'ivresse et, enfin, l'alcoolisation ponctuelle importante (API).

Nous avons une chance relative en matière de recherche alcoologique. En effet, nous pouvons mettre en place des modèles translationnels, contrairement à d'autres pathologies psychiatriques. Nous pouvons modéliser la consommation, les causes (génétique, environnement, sexe, âge) et les vulnérabilités qui en découlent.

L'alcoolisation modérée ne modifie pas les performances cognitives. Par exemple, nous avons placé les rats dans une piscine de Morris au sein de laquelle ils doivent retrouver une plateforme et nous avons chronométré leur parcours. Nous n'observons pas de différence entre les rats ayant bu de l'alcool et les rats ayant bu de l'eau. Au niveau structurel, nous ne constatons pas de modification des synapses dans l'hippocampe.

Par ailleurs, lorsque l'alcoolisation est durable mais faible chez des souris âgées (deux grammes par kilo et par jour) sur une période de cinq mois, nous observons une restauration des altérations liées à l'âge, notamment celles qui affectent l'expression d'une protéine, la neurogranine, impliquée dans la neuroplasticité. Avec l'âge, l'expression de cette protéine diminue et une consommation faible et durable d'alcool prévient la baisse de cette protéine chez les sujets âgés.

L'API, ou *binge drinking*, contrairement à ce que l'on observe pour des alcoolisations modérées, est suivie d'une mort cellulaire importante au niveau de structures comme l'hippocampe et le cortex cérébral. Ces zones sont en effet sensibles à l'action neurotoxique de l'alcool. Ce type d'alcoolisation est suivi d'une baisse des performances cognitives. Par exemple, en effectuant le même exercice dans la piscine de Morris, le rat sous alcoolisation ponctuelle et importante perd ses capacités cognitives et met plus de temps à retrouver la plateforme.

On peut également se demander si ces alcoolisations précoces évolueront vers une alcoolisation chronique ou vers d'autres addictions ? Nous nous sommes posés cette question et nous avons élaboré des protocoles d'alcoolisation précoce mimant les alcoolisations ponctuelles importantes (API).

Ce protocole a été réalisé sur plusieurs lignées de souris dont certaines consomment très peu d'alcool de façon spontanée. Nous retrouvons cette faible consommation sur les souris adultes qui n'ont bu que de l'eau durant la période juvénile. En revanche, dans un protocole de libre choix entre un biberon d'eau et un biberon d'alcool, les animaux qui ont ingéré

.../... Quels modes d'alcoolisation, quels effets ?

de l'éthanol pendant la période juvénile doublent leur consommation d'alcool une fois à l'âge adulte. L'exposition précoce de ces souris a induit une appétence qu'elles n'ont pas de manière spontanée.

Nous avons aussi étudié différentes constantes neurobiologiques, en particulier l'activité de deux systèmes de neuromodulation qui sont particulièrement importants dans le comportement par rapport aux drogues et à l'alcool. Nous avons par exemple noté que cette alcoolisation précoce avait des effets à long terme sur l'activité des neurones sérotoninergiques. En bref, chez ces souris, l'alcool précoce favorise l'alcoolisation à l'âge adulte et diminue le fonctionnement de systèmes intervenant dans la régulation des comportements.

Nous avons enfin examiné quels étaient les comportements des souris vis-à-vis d'autres drogues : la cocaïne et la morphine. Comme pour l'alcool, les souris développent une sensibilité particulière à la cocaïne et à la morphine lorsqu'elles ont ingéré de l'éthanol durant la période juvénile.

» **Pour conclure**, nous montrons que l'alcoolisation modérée a plutôt une influence positive sur la neuroplasticité et la cognition chez l'adulte âgé. En revanche, l'API altère fortement la neuroplasticité et la cognition. Une API précoce favorise l'évolution vers une alcoolisation chronique et vers d'autres addictions. Elle modifie à long terme le fonctionnement des neurotransmetteurs.

< ALCOOL ET MÉCANISMES CELLULAIRES DE LA MÉMOIRE ET DES APPRENTISSAGES >

→ Olivier PIERREFICHE

Professeur des Universités, Université Picardie Jules Verne, Inserm ERI 24 Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances (GRAP, Amiens)

NOUS TRAVAILLONS ACTUELLEMENT sur les mécanismes cellulaires et les perturbations amnésiques chez l'animal. Il s'agit d'un travail réalisé à l'Inserm au sein du Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances. Tout d'abord, la plasticité synaptique doit être bien définie. Dans le cerveau, les neurones sont organisés en circuits et communiquent entre eux par des points de contact que l'on appelle des synapses. Lorsque nous sommes en processus d'apprentissage, certains circuits sont modifiés au niveau de l'efficacité de transmission des synapses. Ces synapses sont ainsi capables d'augmenter ou de diminuer leur efficacité de transfert d'informations vers leurs voisins. C'est ce qu'on appelle la plasticité synaptique. L'apprentissage sera nettement moins efficace si cette plasticité synaptique n'est pas déclenchée entre différents neurones d'un réseau.

La mémoire représente ce qui reste au niveau du cerveau suite à un apprentissage. Elle traduit notre capacité à se rappeler les expériences passées. C'est grâce à la mémorisation que l'on dispose d'un stock d'informations. Le rôle de l'hippocampe, cette structure localisée dans le cortex, dans le repli interne du lobe temporal, est d'assurer le passage de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme. L'hippocampe est ainsi un modèle expérimental de choix pour étudier les phénomènes de plasticité synaptique.

La littérature nous indique que des rats soumis à une forte alcoolisation intermittente (14 heures d'exposition suivies de 10 heures de sevrage pendant 15 jours) voient leur potentialisation à long terme (PLT ; augmentation de l'efficacité de transfert d'informations) complètement abolie. L'enregistrement de l'activité synaptique est réalisé 24 heures après la dernière exposition. La perte de la PLT est grave pour les comportements d'apprentissage. Une exposition longue et intermittente à l'alcool abolit donc durablement un des mécanismes cellulaires de la mémoire, la PLT.

Ces résultats ont cependant été obtenus après une longue exposition et ils ne répondent pas aux questions posées par le *binge drinking*, soit des expositions courtes et brutales. Par exemple, on ne sait pas quand démarrent les perturbations qui concernent les modifications des transmissions synaptiques. On ne connaît pas non plus la dose minimale pour obtenir ces perturbations et l'on ne sait rien de la dépression synaptique à long terme (DLT), autre mécanisme cellulaire impliqué dans les apprentissages et la mémorisation. Il s'agit d'autant d'éléments sur lesquels nous avons voulu travailler : rôle des intermittences dans la prise d'alcool, dose minimale, devenir de la DLT, etc.

En mettant au point ces modélisations chez le rat adolescent, nous avons remarqué que lorsque le rat subit une seule API et que les enregistrements sont effectués 24 heures et 48 heures après, il ne se passe quasiment rien sur la plasticité synaptique (PLT et DLT). Mais, si on réalise deux API en un jour, on s'aperçoit que la potentialisation à long terme commence à diminuer le jour d'après et est sérieusement diminuée deux jours après. Il en va de même pour la dépression à long terme qui est finalement totalement abolie 48 heures après les API. Chez les

animaux contrôles, la DLT est totalement normale. Il faut donc au moins deux API chez le rat et un délai de 48 heures pour perturber de manière importante les deux types de plasticité synaptique, la PLT et la DLT.

Nous montrons également que l'abolition de la DLT est heureusement réversible mais s'étend néanmoins sur environ huit jours. Pour cela, nous avons soumis les animaux à deux API le même jour et les avons repris huit jours plus tard. On remarque alors que l'abolition n'existe plus et que la dépression à long terme est comparable à celle des animaux contrôles. Nous montrons finalement, grâce à des agents pharmacologiques mimant les effets de l'alcool soit sur les récepteurs excitateurs au glutamate de type NMDA, soit sur les récepteurs inhibiteurs GABA de type A, que les effets négatifs des API sur la PLT et la DLT sont dus essentiellement à l'effet inhibiteur de l'alcool sur les récepteurs NMDA. Les API sont donc responsables d'une forte diminution des excitations, ce qui perturbe les phénomènes de plasticité synaptique.

En résumé, les perturbations des deux plasticités apparaissent dès le début d'une exposition longue de type API. Le traitement est à peine commencé que déjà des effets sont observés. La quantité d'alcool nécessaire pour les premières perturbations est relativement faible. Chez le rat, il suffit de deux API à trois grammes par kilo. Enfin, il y a un délai dans les effets de l'alcool. Les effets les plus dramatiques n'apparaissent pas nécessairement le lendemain mais 48 heures après.

» **En conclusion**, le cerveau adolescent est sensible à un faible nombre de *binge drinking* avec des effets à retardement de l'alcool. Les mécanismes cellulaires de la mémorisation chez les adolescents sont en outre particulièrement fragiles.

< EFFETS CÉRÉBRAUX DU BINGE DRINKING : L'ÉCLAIRAGE DES NEUROSCIENCES >

→ Pierre MAURAGE

Chercheur au FNRS (Fonds National de la Recherche Scientifique, Belgique), professeur à l'UCL (Université Catholique de Louvain, Belgique)

IL EST INTÉRESSANT D'ÉTUDIER les effets cérébraux du *binge drinking* avec trois approches complémentaires : la neuropsychologie, l'électrophysiologie et la neuro-imagerie. Je conclurai par une synthèse des connaissances actuelles au sujet de cette thématique, en soulignant également les aspects encore inexplorés.

La neuropsychologie a pour objet d'explorer l'intégrité des fonctions cognitives sur base d'épreuves comportementales. Depuis les années 80, nous savons que l'alcoolodépendance entraîne des déficits majeurs de haut niveau (attention, mémoire et fonctions exécutives). Cependant, seulement une vingtaine d'études sont à ce jour disponibles à ce sujet dans le *binge drinking*. Les résultats généraux de ces études montrent une préservation des capacités de base, notamment motrices (ex. des tâches de temps de réaction simple) et perceptives (ex. des tâches d'exploration visuelle).

A l'inverse, nous observons des déficits pour les fonctions de haut niveau : l'attention soutenue, la mémoire à court terme et à long terme, ainsi que les fonctions exécutives (par exemple : prise de décision, planification, flexibilité). En outre, les troubles d'inhibition constituent une composante centrale dans les addictions, puisque toutes les addictions sont marquées par une difficulté à inhiber et

contrôler ses comportements de consommation. Des altérations de ces capacités d'inhibition ont été montrées dans le *binge drinking* sur la base de diverses tâches comportementales (ex. tâche de Stroop).

Pour résumer ces aspects neuropsychologiques, nous observons centralement des troubles des fonctions de haut niveau, en particulier pour la mémoire et les fonctions exécutives. Ces résultats sont en outre concordants avec l'hypothèse de continuité, qui postule que le *binge drinking* et l'alcoolodépendance constituent deux phases successives d'une même pathologie et non des phénomènes distincts. En effet, le *binge drinking* conduit à une altération des mêmes fonctions cognitives que l'alcoolodépendance (bien qu'avec une intensité moindre), ce qui suggère que *binge drinking* et alcoolodépendance se distinguent au plan quantitatif (intensité des déficits) mais pas qualitatif (type de fonctions touchées).

Une deuxième manière d'explorer les conséquences cérébrales du *binge drinking* est d'utiliser l'électrophysiologie. Cette technique consiste à placer un casque avec des électrodes sur la tête du sujet et à enregistrer l'activité électrique produite par le cerveau. L'objectif est d'observer les pics d'intensité, qui correspondent à des étapes de traitements cognitifs et se distinguent par deux caractéristiques, à savoir d'une part, l'amplitude (qui correspond à l'intensité de l'activité cérébrale et donc au nombre de neurones activés) et d'autre part, la latence (qui correspond au moment d'apparition de cette activité). Deux types de déficits peuvent donc être identifiés : une amplitude réduite marquera une réduction de l'intensité du fonctionnement cérébral alors qu'une latence allongée indexera un ralentissement de ce fonctionnement.

Nous avons interrogé et enregistré des groupes d'étudiants de première année universitaire à deux moments, en début et en fin d'année académique. En début d'année, les deux groupes d'étudiants n'avaient jamais consommé d'alcool de façon régulière. En fin d'année, nous les interrogeons sur les boissons qu'ils ont consommées dans l'année et à quel niveau d'intensité, afin de les séparer en étudiants non-buveurs et *binge drinkers*. Lors de la première session, les *binge drinkers* et les "contrôles" ont une consommation basse, de l'ordre de deux doses par semaine. Lors de la seconde session, les "contrôles" ont continué à ne pas consommer alors que d'autres sont devenus *binge drinkers*. Ces derniers ont consommé en moyenne 35 doses par semaine durant les neuf mois académiques. Nous faisons des enregistrements aux sessions une et deux. Pratiquement aucune différence sur les ondes électro-physiologiques n'est observée entre les "contrôles" et les *binge drinkers*, ce qui était attendu puisque l'ensemble des étudiants n'avaient pas consommé d'alcool régulièrement à ce moment. A l'inverse, lors de la session deux, nous notons une réduction d'amplitude et un allongement de latence des ondes électrophysiologiques chez les *binge drinkers* par rapport aux "contrôles". Concrètement, cela signifie qu'après seulement neuf mois de *binge drinking*, le fonctionnement cérébral est ralenti et réduit. Ces résultats ont été confirmés par d'autres études qui montrent aussi un ralentissement du fonctionnement cérébral après une période courte de *binge drinking*.

Nous avons réalisé une seconde étude afin de distinguer les effets, d'un côté, de la quantité globale d'alcool consommée et, de l'autre côté, des modes de consommation avec quatre groupes différents de buveurs. L'enseignement majeur de cette seconde étude est de montrer

que les buveurs quotidiens (consommant 3 doses d'alcool par jour tous les jours) ont un fonctionnement cérébral préservé par rapport aux *binge drinkers* (consommant 10 doses d'alcool deux fois par semaine) qui ont un déficit cérébral fort avec, pourtant, une consommation globale quantitativement identique.

L'électrophysiologie donne cependant peu d'indices sur les zones cérébrales altérées. C'est ce que la neuro-imagerie peut explorer. Depuis une vingtaine d'années, des lésions, des pertes neuronales et une perte d'activité dans les zones frontales et temporales sont observées chez les alcoolodépendants. Sur le plan structurel, des études ont montré une réduction du volume cérébral dans les régions frontales et dans l'hippocampe chez les *binge drinkers*. Sur le plan fonctionnel, les *binge drinkers* semblent présenter une réduction d'activation cérébrale dans diverses tâches cognitives et émotionnelles. L'influence du genre est ici déterminante, puisque les effets cérébraux du *binge drinking* semblent plus marqués chez les filles que chez les garçons.

» **En conclusion**, nous savons donc aujourd'hui que le *binge drinking* conduit à des altérations cognitives (mémoire, fonctions exécutives), électro-physiologiques (réduction ou ralentissement de l'activité), structurelles et fonctionnelles (anomalies dans l'anatomie et le fonctionnement cérébral, surtout en région frontale). Il reste toutefois de nombreuses questions car le champ d'investigation est jeune et en pleine expansion depuis seulement une dizaine d'années.

→ Quelle prévention, quelle prise en charge ?

→ Philip GORWOOD

Psychiatre, professeur des Universités - praticien hospitalier
membre du comité scientifique de l'Ireb (Paris)

L'objectif majeur pour la prévention de l'alcoolisation des jeunes est de repérer nos marges de manœuvre pour intervenir le plus en amont possible et changer les trajectoires. Il faut nécessairement aborder pour cela la question du milieu éducatif. C'est, en effet, souvent dans le milieu scolaire que se développe le *binge drinking*. Les parents aussi doivent être au cœur de nos réflexions. Ils sont souvent désarmés et certains d'entre eux se trouvent aussi en difficulté avec l'alcool. Et pour agir, il faut pouvoir mesurer.

On constate aussi que les connaissances manquent encore beaucoup. Moins il y a de données, plus on peut dire tout et son contraire. Afin d'agir de manière préventive, il faut essayer d'intervenir là où on sait le faire. L'acquisition continue de nouvelles connaissances est en ce sens indispensable. La mesure l'est aussi. Un adolescent qui mesure sa consommation d'alcool commence déjà à la soigner. Il prend progressivement conscience de cette consommation et entre dans un processus de soins. Qu'il s'agisse des parents, des enseignants voire même du personnel médical, toutes ces personnes sont volontaires mais manquent cruellement de savoirs. Nous devons être en capacité de les aider à identifier ce qu'est par exemple un consommateur pathologique ou un *binge drinker*. A nous, scientifiques, de fournir cette connaissance.

< LES PARENTS : GRANDS OUBLIÉS DE LA PRÉVENTION >

→ Daniel BAILLY

Pédopsychiatre, professeur de psychiatrie,
CHU Sainte-Marguerite (Marseille)

LES EXPERTISES COLLECTIVES OU OPÉRATIONNELLES réalisées par l'Inserm sur la santé ou la prévention mettent en lumière deux constats. Tout d'abord, les parents sont la plupart du temps absents des actions de prévention. Ensuite, l'idée d'une incompétence des parents est souvent répandue. Les professionnels de la prévention en France se basent encore très souvent sur l'idée qu'il convient d'apprendre aux parents ce qu'il faut faire et comment le faire. Dans les pays anglo-saxons, la prévention est devenue une discipline à part entière. On ne s'improvise pas préventologue. Ce que montrent les études, c'est qu'il est vain de vouloir changer les attitudes des adolescents sans agir aussi sur leur environnement. Parler devant une classe pendant une heure des méfaits des produits ne modifiera pas durablement les comportements des adolescents. L'idée d'une prévention multiforme et écologique a peu à peu émergé. Il s'agit de modifier l'environnement du sujet afin de le rendre plus favorable à son épanouissement et à son développement.

De nombreux facteurs familiaux sont impliqués dans l'abus et la dépendance à l'alcool dont je rappelle que le début se situe majoritairement entre 15 et 19 ans. Les données de la littérature internationale montrent que les facteurs familiaux jouent un rôle dans l'apparition et la pérennisation de ces conduites. Le premier de ces facteurs est l'attitude des parents vis-à-vis de l'alcool. Le risque pour un enfant de développer à l'adolescence un abus ou une dépendance est proportionnel au degré de disponibilité de l'alcool au sein du milieu familial, à l'importance des conduites d'alcoolisation chez les parents et surtout à la précocité de l'exposition de l'enfant à ces conduites d'alcoolisation.

Le deuxième facteur en jeu est l'interaction parents/enfant. Deux attitudes éducatives parentales sont délétères sur le risque de développement d'un abus ou d'une dépendance : une première attitude, laxiste, où les parents ne s'impliquent pas dans l'éducation de leur enfant, et une deuxième attitude à l'opposé que l'on pourrait qualifier de coercitive où les parents réprimandent chaque comportement d'autonomie de leur enfant. Pourquoi ces deux attitudes opposées peuvent-elles induire un risque d'abus ou de dépendance ? En fait, l'enfant perçoit au travers de ces deux attitudes un manque de proximité avec ses parents et peut aller chercher des compensations dans un groupe de pairs déviants. Les parents disent souvent : *"il boit de l'alcool à cause de ses mauvaises fréquentations"*. Les études montrent que c'est l'inverse, ces adolescents choisissent des groupes de pairs déviants parce qu'ils entretiennent en fait de mauvaises relations avec leurs parents.

Le dernier facteur familial concerne les conditions socio-économiques et culturelles. On sait qu'un enfant issu d'un milieu défavorisé présente davantage de risque de développer des troubles émotionnels et comportementaux. Ces conditions de vie défavorables interviennent selon deux voies. La première voie est biologique. Le fait d'être exposé précocement à des événements de vie stressants perturbe de manière durable le mécanisme de réponse de l'organisme au stress. La deuxième est psychologique. La confrontation à ces événements entraîne aussi une mauvaise estime de soi, altère les compétences de régulation et d'adaptation et entraîne surtout le sentiment de n'avoir aucun contrôle sur sa vie.

Ces données doivent bien sûr être intégrées à la prévention. Cependant, la consommation d'alcool induit un paradoxe. Si on diminue la consommation moyenne d'alcool chez les adolescents, on ne diminue pas pour autant l'incidence de l'abus et de la dépendance. En cherchant à réduire l'abus et la dépendance, on ne diminue pas la prévalence des accidents liés à la consommation d'alcool (comas, traumatismes, accidents de la route). Les facteurs qui déterminent la consommation ne sont pas les mêmes que ceux qui déterminent l'abus et la dépendance.

Avant de faire de la prévention, il faut donc déterminer les objectifs de cette prévention. S'agit-il de réduire la consommation d'alcool et par ricochet les accidents liés à cette consommation ou s'agit-il de réduire l'incidence de l'abus et de la dépendance ? Le phénomène n'est pas le même et c'est pourquoi il existe plusieurs types de prévention.

En matière de prévention généralisée, les programmes qui se sont développés dans le but de modifier l'environnement des enfants et des adolescents montrent des résultats constants et positifs sur leurs attitudes. Il faut donc en premier lieu cibler les parents et les enseignants. De plus, il faut démarrer ces programmes bien avant les premières expérimentations, dès l'entrée à l'école primaire. Un programme récent concernant les 6-10 ans comporte par exemple un volet enseignant visant à modifier les pratiques éducatives et professionnelles et un volet parents pour améliorer leur capacité de soutien avec des formations spécifiques sur l'alcool et les drogues. Ce programme a été évalué et il fonctionne. Les sujets ont été revus sept ou huit ans après. On observe une réduction des comportements antisociaux et une amélioration des relations interpersonnelles et des performances scolaires.

Un autre type de prévention, la prévention spécifique, s'adresse à des sujets qui présentent déjà des facteurs de risque. Le but est de repérer ces enfants le plus précocement possible et de mettre en place des stratégies pour les aider à faire face aux risques identifiés chez eux. Ce type de prévention a longtemps été considéré comme l'apanage des médecins. Beaucoup d'études montrent aujourd'hui qu'elle est réalisable en milieu scolaire et d'ailleurs beaucoup plus efficace. Il est donc nécessaire de concilier des actions d'éducation à la santé avec des actions ciblées sur des groupes d'enfants à risque.

< LA PRÉVENTION EN MILIEU SCOLAIRE : MYTHE OU RÉALITÉ ? >

→ **Martine DAoust**

Ancien recteur des académies de Poitiers et de Limoges, professeur des Universités, agrégée en sciences du médicament, membre de l'expertise collective Inserm sur l'alcool et auteur du rapport "soirées étudiantes et week-ends d'intégration" pour le ministère de l'enseignement supérieur

SUR DE NOMBREUX SUJETS AUJOURD'HUI, celui de l'alcool en est un, on se demande ce que fait l'école. L'adolescence est probablement la pire des périodes pour intervenir, comme cela a été évoqué plus tôt. Les enfants sont beaucoup plus malléables dès l'école primaire, où l'enseignant a encore une place prépondérante. Les messages y sont beaucoup plus facilement transmissibles. Le problème du premier degré est qu'on y fait passer déjà beaucoup de messages : développement durable, sécurité routière, premiers secours dès le CM2.

La mise en place de la prévention en milieu scolaire est donc complexe. Les enseignants ne la souhaitent pas toujours. Toutefois, elle est présente dans le premier degré et le second degré. La formation aux gestes de premiers secours en fait partie, mais aussi la conduite à risque, les jeux dangereux, Internet, la sécurité routière, la protection de l'environnement ou encore l'éducation à la sexualité. Des acteurs divers s'en occupent : enseignants, personnels de santé, conseillers principaux d'éducation, équipes mobiles de sécurité (anciens gendarmes ou policiers), chefs d'établissement, assistantes prévention sécurité et intervenants extérieurs.

Ces actions doivent être financées. Le temps enseignant ou statutaire peut être valorisé. Les heures supplémentaires sont une autre possibilité. Les intervenants peuvent bénéficier de vacations. Certains établissements bénéficient de financements spécifiques de la MILDT (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie) lorsqu'ils répondent à des appels à projet. Les agences régionales de santé disposent désormais d'un volet prévention et il est possible de porter auprès d'elles un projet dédié. Ce système fonctionne de manière satisfaisante. Enfin, la Fondation de France finance quelques projets, essentiellement pour les collèves.

Les points forts de la prévention en milieu scolaire sont nombreux. Il y a tout d'abord un maillage territorial très dense. Des messages sont passés, une ou deux fois par trimestre. Les personnels de santé s'investissent beaucoup qu'il s'agisse des médecins, des infirmières ou des assistantes sociales. Dans la réflexion globale des établissements, il est possible de faire entrer la prévention sur un projet d'établissement. L'action sur un territoire spécifique est sans doute une action à développer. Nous avons évoqué tout à l'heure les populations défavorisées en fonction de la catégorie socio-professionnelle (CSP). Je pense que ce critère n'est aujourd'hui plus vraiment pertinent. Le critère territorial permet sans doute aujourd'hui d'en dire plus sur certaines inégalités. On parle alors de "mauvais pauvres" pour les populations dans les territoires ruraux. La violence y est très confinée. Les substances psychotropes y sont arrivées

.../... Quelle prévention, quelle prise en charge ?

alors que ces territoires étaient épargnés jusqu'à présent. Les pratiques liées à l'alcoolisation sont assez glauques. Mon discours n'est pas stigmatisant, mais réaliste face à une situation qui se dégrade.

Les points faibles de la prévention en milieu scolaire concernent par exemple la formation des formateurs. Chacun évoque son expérience personnelle et cet élément est loin d'être suffisant. Quelques enseignants ont parfois une histoire personnelle à résoudre, ce qui est rarement une bonne approche de prévention. Certains intervenants extérieurs n'ont la plupart du temps pas de réel support pédagogique à proposer. On peut se poser en outre la question de la pertinence d'interventions telles que celles que peuvent proposer les associations d'anciens malades. Les supports pédagogiques sont par ailleurs dispersés. La coordination entre les messages est largement insuffisante et les enfants y sont sensibles. On parle un jour d'alcool et, le lendemain, de cannabis sans forcément faire de lien entre les deux. De plus, l'Éducation nationale fonctionne selon l'idée que tout le monde est exposé aux mêmes phénomènes. L'équité du traitement est difficile à faire admettre. Il convient pourtant d'identifier les besoins et d'intervenir en fonction de ces besoins.

» **Pour conclure**, la prévention en milieu scolaire est tout autant un mythe qu'une réalité. L'Éducation nationale ne peut pas engager seule ce chantier. Les actions déjà engagées ne sont pas satisfaisantes. On devrait penser à des structures et des sites mieux coordonnés afin que les messages soient bien diffusés auprès des bons publics.

< EN QUELS TERMES DOIT-ON POSER LA QUESTION DE LA PRÉVENTION ? >

→ Bruno FALISSARD

Pédopsychiatre, professeur à l'Université Paris Sud, directeur Inserm U669 (Paris)

LORSQUE L'ON EFFECTUE DES RECHERCHES dans la littérature sur les stratégies d'intervention, on est agréablement surpris de voir à quel point la situation a changé durant les dix à vingt dernières années. Ce changement est visible sur le site de l'association américaine spécialisée dans la recherche sur l'alcool (NIAAA – National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism). On y trouve en effet deux revues de la littérature sur la prévention de l'alcoolisation des adolescents, une datant de 2000 et l'autre de 2010. En 2000, la revue est très pessimiste. Le comportement adolescent vis-à-vis de l'alcool serait trop difficile à changer en raison notamment du facteur culturel. Les parents, les pairs et la publicité seraient également trop impliqués dans l'alcoolisation précoce des jeunes. Les interventions n'auraient pas d'effet à long terme.

En 2010, des progrès notables sont enregistrés. Ces progrès s'expliquent notamment par le nombre grandissant d'études réalisées. Sur les 127 études en question, un tiers sont positives et 10 % seulement sont prometteuses. Chaque étude bénéficie d'un budget oscillant entre 5 et 20 millions d'euros. Ces montants sont nécessaires pour espérer obtenir quelques résultats encourageants. Les résultats sont en réalité très proches de ceux mentionnés par Daniel Bailly. L'intervention auprès des familles est pertinente. Lorsque l'enfant est

en bas âge, le travail peut se faire sur l'attachement avec un très proche, en général la mère. L'intervention sur les bases éducatives et sur l'autorité donne des résultats, la participation aux activités de l'enfant également. Cependant, toutes ces interventions ont un effet sur les troubles disruptifs, c'est-à-dire sur les comportements dont on sait qu'ils ont des impacts sur les facteurs de risque liés à l'alcoolisation. Une seule étude a été réalisée avec un suivi suffisant permettant de montrer, sept ou huit ans après, l'efficacité de ce type d'intervention sur les comportements vis-à-vis de l'alcool.

Certaines interventions en milieu scolaire ont montré leur efficacité. Une première approche consiste simplement à apprendre à dire non aux consommations d'alcool. L'apprentissage de nombreuses activités stimule des sensations nouvelles et rend moins attractive la consommation d'alcool. Une autre approche beaucoup plus subtile consiste à apprendre les normes de consommation. Les jeunes qui ne boivent pas ont l'impression qu'ils sont minoritaires. Il suffit parfois simplement de leur dire que la réalité est différente. L'amélioration de la gestion des émotions permet enfin de modifier les conduites par rapport à l'alcool.

D'autres études ont évalué les politiques publiques : augmentation des âges autorisés pour l'achat d'alcool, restrictions de consommations ou stigmatisation de la consommation par exemple. Ces politiques ciblent en général des individus âgés, qui ont plus de 17 ans. Les auteurs dans la revue de la littérature sont dubitatifs sur leur efficacité.

Un article récent de 2012 présente une approche différente tout à fait pertinente. Les auteurs insistent avec force sur les différences interculturelles. Des stratégies préventives peuvent être efficaces dans certaines cultures et pas dans d'autres. Les auteurs de l'étude montrent aussi que l'efficacité des prises en charge diminue dans le temps. L'enthousiasme n'est plus le même dix ans après les premières interventions. Leur principal conseil porte sur la motivation des intervenants avec un soutien des administrations. Les stratégies efficaces sont des stratégies qui sont orientées vers le terrain beaucoup plus que vers la recherche. Les personnes qui seront en charge de la mise en œuvre, sur le terrain, sont aussi importantes que les stratégies elles-mêmes. Les consommations d'alcool évoluent rapidement, beaucoup plus vite que les stratégies. La construction des interventions doit donc s'accompagner de modèles théoriques qui expliquent pourquoi les interventions fonctionnent. Les auteurs de l'article proposent même de privatiser les structures susceptibles de mener la prévention.

» **En résumé**, les actions de prévention doivent se faire le plus tôt possible, en agissant sur l'environnement familial. Les stratégies de prévention sont efficaces lorsqu'elles sont ciblées. C'est bien sûr difficile dans un pays où l'alcool est culturellement perçu de manière positive. Nous devrions accepter publiquement cette ambivalence. Le soutien des institutions publiques, académiques et, de manière générale, des politiques devrait être massif. Je ne suis hélas pas sûr que cet élément fasse partie de leurs priorités. Cette situation est paradoxale au vu du consensus largement partagé sur le problème que représente l'alcoolisation des jeunes.

CONCLUSIONS

→ Marie CHOQUET

Présidente du comité scientifique de l'Ireb, docteur en psychologie, épidémiologiste et directeur de recherche (honoraire) à l'Inserm (U669) sur la santé mentale des adolescents

Les connaissances à disposition montrent un phénomène important et trop souvent oublié dans les débats sur le sujet. Les consommations d'alcool sont avant tout diverses. Penser que tous les adolescents consomment de la même manière est une erreur. Cette diversité permet d'intervenir auprès de jeunes qui ont peu consommé, qui consomment régulièrement ou qui sont en difficulté. Il faut donner des clefs de compréhension de ces différences.

Nous voyons aussi que les modes de consommation se sont modifiés. La précocité est un élément qui est souvent mis en avant et ce n'est pourtant pas cela qui a changé. La façon dont les jeunes consomment a évolué. Ils font aujourd'hui de l'API. Nos parents consommaient l'alcool un peu comme un aliment au moment des repas de famille et en période de grand froid. Nos jeunes consomment aujourd'hui l'alcool pour ses effets psychotropes. Ils le consomment comme une drogue et ont compris qu'il s'agissait d'un produit psychoactif. Nos messages ne sont donc plus forcément les bons.

Les classes de troisième et quatrième constituent des moments clés en matière de consommation d'alcool. Mais l'on s'accorde sur le fait qu'il faut intervenir plus tôt, dès l'école primaire et pas seulement au lycée. Nous observons par ailleurs une augmentation des consultations. Cette évolution est peut-être liée à une combinaison de consommation d'alcool de type API avec une consommation de cannabis.

Enfin, la connaissance dynamique des individus, de l'enfance à l'âge adulte, doit augmenter. Nous avons besoin de comprendre comment l'alcool s'insère dans des parcours de vie. Les jeunes les plus en danger pourront être identifiés le plus tôt possible. Des données anglo-saxonnes sont à disposition. Un pan de recherche entier est à ouvrir en France.

→ Michel HAMON

Vice-président du comité scientifique de l'Ireb, docteur ès sciences, professeur de neuropharmacologie à l'Université Pierre et Marie Curie à Paris, membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine

Nous avons besoin de développer la recherche et nos connaissances. La question des modes d'alcoolisation a montré tout l'intérêt des recherches translationnelles, d'échanges entre la clinique et la pré-clinique, pour une meilleure connaissance de la physiologie cérébrale humaine, de ses dérèglements en rapport avec certains modes de consommation d'alcool, voire de leur réparation. La caractérisation des altérations fonctionnelles et anatomiques induites au niveau cérébral par le *binge drinking* et leur éventuelle réversibilité sont des enjeux de taille. On a de l'espoir sur ce point avec des premiers éléments d'analyse qui montrent une bonne récupération des fonctions cognitives. Cependant, le risque de troubles comportementaux

taux est à long terme élevé. L'incapacité à intégrer les codes de conduite sociétaux à l'adolescence a sans nul doute un impact à l'âge adulte.

Il faut aussi souligner l'importance des différences interindividuelles, qui peuvent être fortes entre des individus à risque et des individus protégés. Les événements de vie au cours de la grossesse, l'enfance et l'adolescence jouent à cet égard un rôle clef. La maltraitance et les violences familiales sont des facteurs susceptibles d'entraîner des troubles psychologiques graves et des comportements "pathogènes" vis-à-vis de l'alcool.

Ces différents constats justifient une intervention la plus précoce possible. La plasticité cérébrale des enfants et leur capacité de réception et d'intégration du message sont grandes à l'école primaire. Repérer le plus tôt possible les troubles du comportement pour intervenir efficacement semble une voie à privilégier.

→ Philip GORWOOD

Membre du comité scientifique de l'Ireb, psychiatre, professeur des universités-praticien hospitalier, directeur de l'unité sur la vulnérabilité génétique dans les addictions au Centre de Psychiatrie et Neurosciences (Inserm U894) de l'Hôpital Sainte-Anne à Paris et clinicien au Centre des Maladies Mentales et de l'Encéphale (CMME)

Les données et recherches existantes en matière de consommation d'alcool des jeunes apportent des éclairages essentiels en même temps qu'elles ouvrent de nombreux champs d'investigation.

Afin de traiter le phénomène du *binge drinking*, une nouvelle notion a été trouvée, l'API. Les termes important et ponctuel n'ont pourtant aucune limite. Je ne suis pas sûr qu'il s'agisse d'une avancée pour la connaissance.

Les revues de la littérature américaine nous apportent de nombreux enseignements sur l'efficacité des actions de prévention. L'association américaine en charge de ces différentes études (NIAAA) dispose d'un budget annuel de 17 millions de dollars. Une rencontre franco-américaine entre l'Inserm et cette association avait d'ailleurs été organisée l'année où le département alcool de l'Inserm avait été fermé. Le décalage était marquant entre leurs moyens financiers et ceux dont on dispose en France.

Au-delà des moyens, deux éléments essentiels apparaissent. Dans un premier temps, la qualité du rapport parents/enfant compte plus que la quantité de leurs interactions. Dans un second temps, il est plus que jamais montré à quel point il est nécessaire d'aider nos enfants à grandir et de les armer face à des situations courantes de la vie.

Enfin, nous pouvons essayer de mieux organiser et coordonner les informations transmises par les enseignants. A ce titre, l'amélioration des connaissances nous permettra sans aucun doute d'avancer sur tous ces points. L'analyse des trajectoires individuelles doit s'intégrer pleinement à cette amélioration de nos connaissances.

TABLE OF CONTENTS

SUMMARY

Increase in modes of acute alcoholization and the necessity of prevention as early as school age	23
Alcohol and young people: what has changed and why?	25
Marie CHOQUET	25
Junior/senior high school students, what types of consumption?	26
Stanislas SPILKA	
Young people with alcohol problems. Identification, assessment and support. The limitation of the clinical approach	27
Philippe BATEL	
What types of alcohol consumption and what effects?	29
Michel HAMON	29
Various types of alcohol consumption by young people: animal models	30
Laurence LANFUMEY	
Alcohol and the cellular mechanisms of memory and learning	31
Olivier PIERREFICHE	
Cerebral effects of binge drinking: the contribution of neuroscience	33
Pierre MAURAGE	
What kind of prevention and management?	35
Philip GORWOOD	35
Parents: too often forgotten when it comes to prevention	36
Daniel BAILLY	
Prevention in schools: myth or reality?	38
Martine DAOUST	
In what terms should the question of prevention be posed?	39
Bruno FALISSARD	
CONCLUSIONS	41
Bibliographic's references	43

SUMMARY

→ Increase in modes of acute alcoholization and the necessity of prevention as early as school age

For Marie Choquet, President of the Scientific Committee of the Ireb *“what seems to have changed in the consumption of alcohol by today's adolescents is that, over the past ten years, increasing numbers of them use alcohol as a drug, in other words, exclusively for its psychotropic effect. This phenomenon appears to decline with age, but it may have an immediate, and even long-term impact, on the brain. There is also some good news: prevention is possible and effective if it is based on life skills, if it is developed early in the school environment and if it involves parents and educators”*.

At the invitation of the Ireb, eleven scientists, researchers and clinicians, from different disciplines, try to answer in this publication the various questions raised by young people's alcoholization: its trends, its consequences and the most effective ways of preventing risk behaviour.

< HIGHLY DIVERSE CONSUMPTION WITH EPISODES OF ACUTE CONSUMPTION ON THE RISE >

CONSUMPTION BY YOUNG PEOPLE is wide ranging and not all of them consume to excessive degrees. However, some modes of alcoholization specific to adolescence have been rising for ten years, *via* episodes termed binge drinking. Scientists have noted the rise of these two phenomena in 17-year-olds. They

have also noted that other forms of consumption have not changed over the same period or only to a minimal degree: decline in regular use, drop in experimenting with intoxication, age when first intoxicated. Finally, they emphasize the need for caution in interpreting these data while noting that “addictive” use of alcohol has increased without being in a position to affirm whether this phenomenon is actually new and enduring, due to the lack of historic data.

.../... Increase in modes of acute alcoholization and the necessity of prevention as early as school age

< NEGATIVE EFFECTS ON THE BRAIN >

REGARDING THE EFFECT OF DIFFERENT TYPES OF ALCOHOL CONSUMPTION, scientists have demonstrated that, in animals and humans, binge drinking has negative effects on the brain, including the memory and learning functions. This phenomenon is not observed with regular consumption even where the same amount of alcohol is concerned. Much remains unknown about the reversibility of these effects; in some studies, stopping binge drinking can lead to recovery of altered brain functions. Researchers also noted a greater sensitivity of women to these effects, as for all addictions, as well as greater inter-individual variability regarding the effects of binge drinking. Finally, the experience of traumatic events during childhood and adolescence may also play a key role in the occurrence of risk behaviours.

< PREVENTION PROGRAMS THAT HAVE PROVEN EFFECTIVE >

IN TERMS OF PREVENTION, the researchers point out that several types of health education program have demonstrated their effectiveness both in respect of alcohol abuse and risk behaviours in general. Early interventions at the family level among young children are based on personal attachment and involve, amongst other aspects, the effective participation of parents in the child's life. Interventions in schools which also include parents are aimed at developing life skills: learning to say no, learning to manage emotions, etc. Finally, scientists point out that the effectiveness of prevention strategies can be highly dependent on the cultural context, which may be problematic when it comes to transposing Anglo-Saxon programs.

< THE NEED FOR FURTHER RESEARCH >

SCIENTISTS AGREE on the need for further research, both for a better understanding of the short- and medium-term effects of binge drinking on the brain and for a reliable and rigorous evaluation of prevention strategies.

→ Alcohol and young people: what has changed and why?

→ Marie CHOQUET

Présidente du comité scientifique de l'Ireb

Let's start with some context. Adolescence is an intermediary period in life. First of all, it is when we acquire knowledge. This is a key period for the professional future thanks to school, parents and associations not to mention other intervening parties. Then we learn societal, emotional and moral codes. The more a society is developed, the more these codes are complex. The period in question is therefore now lengthy and extends from 10 to 25 years of age.

Among the factors that influence adolescence, we can mention the rise in life expectancy over the last fifty years. This means that grandparents are highly present. Prenatal mortality has also fallen sharply; we no longer accept the death of a child. In addition, divorces and births outside marriage have increased.

Diversification of family models does not, however, call the traditional family model into question. 70% of parents of adolescents are married. Moreover, in a society where the birth rate is low, children are assigned real value. In addition, school has changed significantly over the last fifty years with, for example, higher numbers leaving school with qualifications. The duration of schooling has increased and the population is better educated. Academic expectations are high and can appear unbridgeable for some.

Furthermore, sex inequality persists. Although the female employment rate has increased, young women sometimes struggle to find their place. Finally, increased leisure time has led sociologists to speak of the "leisure society". The practice of sport is more common while reading books is on the decline. New information technologies should also be taken into account. Generally speaking, the focus is more on setting aside "me" time. All of these societal changes mean we have to come up with different recipes.

< JUNIOR/SENIOR HIGH SCHOOL STUDENTS, WHAT TYPES OF CONSUMPTION? >

→ Stanislas SPILKA

Statisticien, chargé d'études et de recherches à l'OFDT, investigateur principal du volet français de l'enquête "European school survey project on alcohol and other drugs (ESPAD)"

INFORMATION SYSTEMS concerning alcohol consumption by today's young people are extremely comprehensive in the European Union and even continue through to adulthood. They allow us to examine trends over time. However, some changes do not show up directly in the surveys. It is interesting, for example, to measure the trend in the *sex ratio* (consumption gap between men and women) or the issue of early consumption. Do adolescents consume psychoactive substances, including alcohol, at an increasingly early age? We will see that this is not in fact the case but it is binge drinking which represents a real sea change.

Three extensive epidemiological surveys are being conducted in France among adolescents, including two internationally: HBSC, ESCAPAD and ESPAD. They cover the period from 11 to 17 years of age. For young adults, we rely on the health survey (*Baromètre santé*) of the INPES. All surveys show that the vast majority of 11 year olds say they have already tried alcohol. Adolescence is therefore not a distribution phase for the product. It is, however, a major experimental phase when it comes to intoxication.

It is possible, on the basis of these surveys, to study the different types of alcohol consumption which develop in adolescents between the ages of 15 and 17: intoxications (especially when repeated, the indicator presented corresponds to the declaration of at least three episodes of intoxication in the year) and binge drinking sessions during the month (i.e. the consumption of five or more drinks on a single occasion during the last thirty days). These two types of alcohol consumption increase until the age of about twenty. In adulthood, these behaviours decline whereas regular use, including daily, tends to increase.

Regarding trends in the use of alcohol, data from the ESCAPAD survey reveal that episodes of intoxication have been on the rise for the past ten years or so. Binge drinking has soared, especially since 2005, as up until then, the somewhat ill-defined notion of binge drinking was not studied. Both repeated and regular episodes of intoxication (ten times a year) have also increased. However, despite divergent variations depending on the year, regular use of alcohol (at least ten times a month) remained stable throughout the period (2000-2010).

Studies also show that boys consume more than girls. There is no difference, however, concerning experimentation whatever the age, although boys declare more regular and earlier episodes of intoxication. Boys systematically declare more uses of alcohol in the month than girls. Furthermore, if we look at regular use by sex, the differences are even greater. It may be interesting to see whether these differences have narrowed over time. In fact, it would appear that the differences in levels between girls and boys are tending to narrow, especially for episodes of intoxication and binge drinking, although they still remain significant.

» **To conclude**, some indicators for trends in binge drinking: in 2005, 69% of those who said they had drunk once or twice in the past month had not consumed five drinks on a single occasion. Five years later, among this same category, 49.3% reported an episode of binge drinking. Even those who drink infrequently, drank more, faster and in larger quantities.

< YOUNG PEOPLE WITH ALCOHOL PROBLEMS. IDENTIFICATION, ASSESSMENT AND SUPPORT. THE LIMITATIONS OF THE CLINICAL APPROACH >

→ Philippe BATEL

Addictologue, praticien hospitalier,
docteur es sciences (Clichy)

WE ARE NOW COMING ACROSS a lot of adolescents in hospital. The figures I possess concern consulting populations (about 1,000). The under 25s accounted for 3.3% of those consulting me in 2002. With the same population of people consulting in 2010, this proportion had risen to 6.1%. Two units intervene in my department: a liaison unit which identifies patients admitted to a hospital in Paris and a consulting unit which is open to the exterior. We have witnessed a marked increase in requests to manage patients aged between 25 and 30 while they were relatively low in number previously.

Identification can and could be performed at different levels: parents, carers, GPs, psychiatrists, school nurses, company doctors, physicians in grandes écoles or universities, school or university principals. The police and the justice system also perform secondary identification, while identification by peers could be better organized. Preventionists have demonstrated the effectiveness of this type of identification. The subjects themselves can request help.

.../... Alcohol and young people:
what changed and why?

Among the patients who reach us, hospital emergency departments represent a major source when it comes to intoxications while intoxicated adolescents are often treated like intoxicated adults. The vast majority of patients who are admitted to hospital for intoxication leave afterwards without any problems. Routine screening would therefore seem to be an appropriate solution for the under 25s.

Furthermore, in the treatment of the patient, it goes without saying that we look at the history of alcoholization. Through their family and cultural environment, we try to understand how they ended up experimenting with the product and became users. In adolescents, experimentation is still fresh in the memory and they tend to still talk about it with a degree of naivety. We always do a genogram which provides a lot of information about the family context. We then study the patterns of alcohol consumption in this context.

It is highly instructive to work on the issue of attitudes and attachment in respect of alcohol; for example by getting patients to complete sentences that begin with “*what’s good about alcohol, is...*”. We explore all the risks and are often amazed at the naivety of young patients. One particular risk is noted: fear of being breath tested by the traffic police. But violence, unprotected sex or, in the long term, cirrhosis are not mentioned at all.

When supporting patients, it is on a one-to-one basis with no-one else. When parents insist on being present, we refuse. Parents may play a part in a subsequent phase but only if the adolescent agrees. We also get parents to join a special help group for this purpose in the department dubbed *Le groupe entourage*. The main idea is to get the adolescent to assume responsibility for their conduct.

We set achievable goals together. We start on a project that the patient feels able to take through to completion and try to work on the need and the desire for change. We obtain an action plan to reduce risks with rules that the patient fixes themselves (what are the brakes? who are the allies?). The frequency of appointments is fixed by the patient themselves.

» **In conclusion**, identification of young patients is poor, contact with them is fairly good, with an appreciable laid-back approach. Resistance is often the same as with adults, but is based on a different representation: “*we’re young, we’re not just trying to get off our heads, there’s nothing to worry about*”. I also think that educators should be more closely involved in identifying young people with alcohol problems.

→ What types of alcohol consumption and what effects?

→ Michel HAMON

Vice-président du comité scientifique de l'Ireb, professeur de neuropharmacologie à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris)

While regular use remains relatively stable, we are witnessing a spectacular rise in binge drinking among young people with episodes of massive alcoholization alternating with periods of abstinence. With this type of alcohol consumption, we can expect serious consequences, particularly for the central nervous system.

But integration into the socio-professional environment depends on the acquisition of knowledge and skills, and therefore brain activity, in other words, the functional state of the central nervous system. In this respect, the learning periods which are part of adolescence and the formative years for the young adult represent a critical phase in the construction of the individual on the intellectual, emotional, societal and professional levels, and intermittent exposure to massive alcoholization is a major risk of brain damage, with lifelong consequences.

We can see the value of the animal model for in-depth analysis of the neurobiological consequences of this new type of intermittent heavy drinking. In humans, we can already measure the consequences of such alcohol intake for cognitive abilities through electrophysiological studies on the level of a brain structure which plays a key role in memory and learning, namely the hippocampus. Finally, it is also interesting to have input from clinicians regarding this damage which we can now assess in young people through a range of additional investigation methods such as electrophysiology, imaging and neuropsychology.

< VARIOUS TYPES OF ALCOHOL CONSUMPTION BY YOUNG PEOPLE: ANIMAL MODELS >

→ Laurence LANFUMEY

Neurobiologiste, directeur de recherche
Inserm, centre de psychiatrie et
neurosciences (Inserm U894, Paris)

CLINICAL OR EPIDEMIOLOGICAL research can provide some answers as to the impact of early alcoholization. Research on animals extends our understanding of the impact on the general physiology, biology and, in particular, neurobiology. The aim of our preclinical research is to model different types of alcoholization in order to study the effects at the neurobiological level: moderate alcoholization, which does not give rise to intoxication, alcoholization followed by intoxication and, finally, binge drinking.

We are relatively fortunate when it comes to alcoholological research. In fact, we can set up translational models, unlike other psychiatric disorders. We can model consumption, causes (genetics, environment, gender, age) and the vulnerabilities that result.

Moderate alcoholization does not affect cognitive performance. For example, we placed the rats in a Morris water maze in which they had to find a platform and we then timed their journey. We observed no difference between rats which had drunk alcohol and rats which had drunk water. At the structural level, no change was observed in the synapses in the hippocampus.

Moreover, when levels of alcoholization are sustained but low in aged mice (two grams per kilogram per day) over a period of five months, we noted a restoration of age-related alterations, particularly that affecting the expression of a protein, neurogranin, involved in neuroplasticity. With age, the expression of this protein decreases and low and sustainable alcohol consumption prevents reduction in this protein in the elderly.

Binge drinking, contrary to what is observed for moderate alcoholization, gives rise to significant cell death in structures such as the hippocampus and cerebral cortex. These areas are sensitive to the neurotoxic effect of alcohol. This type of alcoholization is followed by a decline in cognitive performance. For example, performing the same exercise in the Morris water maze, rats subjected to a binge-drinking levels of consumption lose their cognitive abilities and take longer to find the platform.

One can also wonder whether these early episodes of alcoholization might lead to chronic alcohol abuse or other addictions. We posed this question and developed protocols for early alcoholization mimicking binge drinking.

This protocol was conducted on several strains of mice, some of which consumed very little alcohol spontaneously. We found these same low levels of consumption in adult mice which only drank water during the juvenile period. In contrast, a protocol leaving a free choice between a bottle of water and a bottle of alcohol, revealed that animals which had ingested ethanol during the juvenile period doubled their alcohol intake on reaching adulthood. Early exposure of these mice induced an appetite which they did not have spontaneously.

We also studied different neurobiological constants, especially the activity of two neuromodulation systems which are particularly important for behaviour in relation to drugs and alcohol. For example, we noted that this early alcoholization had long-term effects on the activity of serotonergic neurons. In short, in these mice, early exposure to alcohol favoured alcoholization in adulthood and reduced functioning of the systems involved in the regulation of behaviour.

Finally, we examined the behaviour of mice towards other drugs: cocaine and morphine. As for alcohol, mice developed a particular sensitivity to cocaine and morphine when they had ingested ethanol during the juvenile period.

» **Finally**, we showed that moderate alcoholization has a somewhat positive influence on neuroplasticity and cognition in older adults. However, binge drinking significantly altered neuroplasticity and cognition. Early binge drinking favoured the progression to chronic alcohol abuse and other addictions. It modified the long-term functioning of neurotransmitters.

< ALCOHOL AND THE CELLULAR MECHANISMS OF MEMORY AND LEARNING >

→ Olivier PIERREFICHE

Professeur des Universités, Université Picardie Jules Verne, Inserm ERI 24 Groupe de Recherche sur l'Alcool et les pharmacodépendances (GRAP, Amiens)

WE ARE CURRENTLY WORKING on cellular mechanisms and amnesic disturbances in animals. This is an Inserm project within the research group on alcohol and drug addictions. It is important to begin with a clear definition of synaptic plasticity. In the brain, neurons are arranged in circuits and they communicate with each other *via* contact points that are called synapses. When we are in the learning process, some circuits are modified regarding the synaptic transmission efficiency. These synapses are thus able to increase or decrease the effectiveness with which they transfer information to their neighbours. This is called synaptic plasticity. Learning will be much less effective if this synaptic plasticity is not triggered between the different neurons in a network.

The memory represents what remains in the brain following learning. It reflects our ability to remember past experiences. It is thanks to the memory that we have a stock of information. The role of the hippocampus, this structure located in the cortex, at the inner fold of the temporal lobe, is to ensure the transition from short-term memory to long-term memory. The hippocampus is thus a favoured experimental model for studying synaptic plasticity phenomena.

.../... What types of alcohol consumption and what effects?

The literature indicates that rats subjected to intermittent high alcoholization (14 hours' exposure followed by 10 hours of withdrawal for 15 days) see their long-term potentiation (LTP; increased efficiency of information transfer) completely abolished. Recording of synaptic activity is carried out 24 hours after the last exposure. For learning behaviours the loss of LTP is serious. Lengthy and intermittent exposure to alcohol thus leads to the long-term abolition of one of the cellular mechanisms of memory, LTP.

However, these results were obtained after lengthy exposure and do not answer the questions raised by binge drinking or short and excessive exposures. For example, we do not know when disturbances concerning changes in synaptic transmissions actually start. Nor do we know the minimum dose required to obtain these disturbances and nothing is known of long-term synaptic depression (LTD), another cellular mechanism involved in learning and memory. There are a number of aspects we wanted to work on: the role of intermittency in alcohol intake, minimum dose, the fate of LTD, etc.

In developing these models in adolescent rats, we noticed that when the rats were subjected to a single episode of binge drinking and recordings were made at 24 hours and 48 hours, there was virtually nothing going on in terms of synaptic plasticity (LTP and LTD). But if they were subjected to two episodes in a day, we could see that the long-term potentiation began to decline the following day and was seriously diminished two days later. The same goes for long-term depression which was finally completely abolished 48 hours after the episodes of consumption at binge drinking levels. In control animals, LTD was totally normal. Therefore, it takes at least two episodes

of binge drinking in rats and a timeframe of 48 hours to significantly disrupt the two types of synaptic plasticity, LTP and LTD.

We also showed that abolition of LTD was fortunately reversible but nevertheless extended over a period of about a week. To do so, we subjected the animals to two episodes of binge drinking on the same day and re-examined them a week later. It was noticed that the abolition no longer existed and that the long-term depression was comparable to that of the control animals. Finally, we showed that thanks to pharmacological agents that mimic the effects of alcohol either on NMDA-type excitatory glutamate receptors or on inhibitors of A-type GABA receptors, the negative effects of binge drinking on LTP and LTD were mainly due to the inhibitory effect of alcohol on NMDA receptors. Binge drinking episodes were therefore responsible for a significant reduction in excitation, which disrupted synaptic plasticity phenomena.

In summary, the disruption of both plasticities appeared at the beginning of lengthy exposure to binge drinking. The treatment had barely begun when the effects were already being observed. The amount of alcohol required for the first disturbance was relatively small. In rats, it only takes two to three binge drinking sessions entailing three grams per kilo. Finally, there was a delay in the effects of alcohol. The most dramatic effects may not appear the next day, but after 48 hours.

» **In conclusion**, the adolescent brain is sensitive to a small number of binge drinking episodes with delayed effects of alcohol. Moreover, the cellular mechanisms of memory in adolescents are particularly vulnerable.

< CEREBRAL EFFECTS OF BINGE DRINKING: THE CONTRIBUTION OF NEUROSCIENCE >

→ Pierre MAURAGE

Chercheur au FNRS (Fonds National de la Recherche Scientifique, Belgique), professeur à l'UCL (Université Catholique de Louvain, Belgique)

IT IS INTERESTING TO STUDY the effects binge drinking has on the brain *via* three complementary approaches: neuropsychology, electrophysiology and neuroimaging. I will conclude with a summary of current knowledge on this topic, while also highlighting certain unexplored aspects.

Neuropsychology is aimed at exploring the integrity of cognitive functions based on behavioural tests. Since the 80s, we have known that alcohol dependence causes significant high-level deficits (attention, memory and executive functions). However, only around twenty studies are currently available on this subject in respect of binge drinking. The overall results of these demonstrate a retention of basic skills, particularly in terms of motor (e.g. simple reaction time tasks) and perceptual (e.g. visual scanning tasks) functions.

In contrast, we have observed deficits in high-level functions such as sustained attention, short- and long-term memory and executive functions (e.g.: decision making, planning, flexibility). In addition, inhibition disorders are a central component of addiction, since all addictions are characterized by a difficulty to inhibit and control one's consumption behaviour. Alterations of these inhibitory

abilities have been shown in binge drinking based on various behavioural tasks (e.g. the Stroop task).

To summarize these neuropsychological aspects, we have principally observed disorders in high-level functions, especially memory and executive functions. These results are also consistent with the continuity hypothesis, which postulates that binge drinking and alcohol dependence are two successive phases of the same disease and not separate phenomena. In fact, binge drinking leads to an alteration of the same cognitive functions as alcohol dependence (though with less intensity), suggesting that binge drinking and alcohol dependence differ quantitatively (intensity of deficits) but not qualitatively (type of functions affected).

A second way of exploring the effects of binge drinking on the brain is using electrophysiology. This technique involves placing a helmet with electrodes on the subject's head and recording the electrical activity produced by the brain. The purpose is to observe the intensity peaks, which correspond to steps in cognitive processing and are characterized by two features: firstly, the amplitude (which corresponds to the intensity of brain activity and therefore the number of activated neurons) and secondly, the latency (which corresponds to the moment that this activity occurs). Two types of deficit can therefore be identified: a reduced amplitude will indicate a reduction in the intensity of brain function while a lengthened latency will demonstrate a slowdown in this functioning.

.../... What types of alcohol consumption and what effects?

We interviewed and recorded groups of first-year university students at two points, at the beginning and at the end of the academic year. At the start of the year, neither of the two groups of students had ever consumed alcohol on a regular basis. At the end of the year, we questioned them on the drinks they had consumed during the year and at what level of intensity in order to separate students into non-drinkers and binge drinkers. During the first session, the binge drinkers and the “controls” reported low levels of consumption, in the order of two drinks per week. During the second session, the “controls” had continued to refrain from drinking whereas the others had become binge drinkers, having consumed an average of 35 drinks per week during the nine academic months. We made recordings in sessions one and two. Virtually no difference in the electro-physiological wave was observed between the “controls” and the binge drinkers during session one, which was expected since at that time none of the students had consumed alcohol regularly. In contrast, during session two, we noted a reduction in amplitude and longer latency of electrophysiological waves in binge drinkers compared to controls. In concrete terms, this means that after only nine months of binge drinking, brain function is slowed down and reduced. These results were confirmed by other studies also showing a slowing of brain function after a short period of binge drinking.

We conducted a second study to separate the effects between, on the one hand, the overall amount of alcohol consumed, and on the other, consumption patterns with four different groups of drinkers. The major lesson emerging

from this second study was the demonstration that daily drinkers (consuming three alcoholic drinks per day every day) have a preserved brain function compared to binge drinkers (consuming 10 alcoholic drinks twice a week) who have a significant cerebral deficit with, however, the same quantities consumed overall.

Electrophysiology, however, gives few clues as to the altered brain areas. This is what neuroimaging can explore. For twenty years or so, lesions, neuronal losses and a loss of activity in the frontal and temporal areas have been observed in alcohol-dependent subjects. On the structural level, studies have revealed a reduction in brain volume in the frontal regions and in the hippocampus in binge drinkers. On the functional level, binge drinkers appear to have reduced brain activation when it comes to various cognitive and emotional tasks. The influence of gender is crucial here, since the cerebral effects of binge drinking seem more pronounced in young women than young men.

» **In conclusion**, we therefore now know that binge drinking leads to cognitive (memory, executive functions), electro-physiological (reduction or slowdown in activity), structural and functional (abnormalities in the anatomy and brain functioning, especially in the frontal region) impairment. However, many questions remain unresolved as this field of investigation is still in its infancy and has only been expanding rapidly in the past ten years or so.

→ What kind of prevention and management?

→ Philip GORWOOD

Psychiatre, professeur des Universités - praticien hospitalier
membre du comité scientifique de l'Ireb (Paris)

The key objective for the prevention of alcoholization among young people is to identify our room for manoeuvre in order to intervene as early as possible and change trajectories. To that end, we must first and foremost address the question of the educational environment. Indeed, it is often in schools that binge drinking habits develop. Parents should be central to our thinking. They often seem helpless and some of them also have alcohol problems themselves. And to act, we need to be able to take measurements.

It is also worth noting that the necessary knowledge is still sadly lacking. The fewer the data, the easier it is to declare just about anything and its opposite. To intervene in a preventive manner, we have to try to intervene in areas where we are competent. The continuous acquisition of new knowledge is vital in this regard. So is the taking of measurements. An adolescent who measures their alcohol consumption is already on the road to recovery. They gradually become aware of this consumption and enter a process of care. Whether parents, teachers or even the medical staff, all of these people are committed players but they are cruelly starved of knowledge. We must be able to help identify what a pathological consumer or binge drinker really is. It is up to us scientists to provide this knowledge.

< PARENTS: TOO OFTEN FORGOTTEN WHEN IT COMES TO PREVENTION >

→ Daniel BAILLY

Pédopsychiatre, professeur de psychiatrie, CHU Sainte-Marguerite (Marseille)

COLLECTIVE OR OPERATIONAL EXPERT APPRAISALS conducted by the Inserm concerning health or prevention bring two observations to light. Firstly, parents are mostly absent from preventive actions. Secondly, the notion of parental incompetence is often widespread. Prevention professionals in France still frequently cling to the notion that parents should be taught what to do and how to do it. In Anglo-Saxon countries, prevention has become a discipline in its own right. Not just anyone can become a preventionist. What studies show is that it is futile to try to change the attitudes of adolescents without also acting on their environment. Speaking in front of a class for an hour about the harm products can cause will not alter the behaviour of adolescents in the long run. The notion of multifaceted and ecological prevention has gradually emerged. It is all about changing the subject's environment to make it more favourable to their growth and development.

Many family-related factors are involved in abuse and alcohol addiction which I should recall mainly begins between 15 and 19 years of age. Data from the international literature show that family-related factors play a role in the onset and perpetuation of these

behaviours. The first factor is the attitude of parents towards alcohol. The risk for a child of developing alcohol abuse or dependence in adolescence is proportional to the degree of availability of alcohol within the family environment, the degree of alcohol-related behaviour among parents and especially the early exposure of children to such behaviour.

The second factor is the child/parent interaction. Two parental educational attitudes increase the risk of developing abuse or dependence: the first permissive attitude where parents are not involved in their child's upbringing, and a second opposing attitude that could be described as coercive where parents reprimand all attempts by their child to achieve autonomy. Why can these two opposing attitudes lead to a risk of abuse or addiction? In fact, through both of these attitudes the child perceives a lack of closeness with their parents and may seek compensation within a deviant peer group. Parents often say: *"He drinks alcohol because he's hanging out with the wrong crowd"*. Studies show that the opposite is true, these adolescents choose deviant peer groups because they actually have a poor relationship with their parents.

The final factor is the family's socio-economic and cultural conditions. We know that a child from a disadvantaged background has a greater risk of developing emotional and behavioural disorders. These unfavourable living conditions impact in two ways. The first channel is biological. Being exposed early on to stressful life events gives rise to long-term

disruption of the body's response mechanism to stress. The second is psychological. Confrontation with these events also leads to low self-esteem, alters regulatory and adaptive capacities and, above all, results in a feeling of having no control over your life.

These data should of course be factored into prevention. However, alcohol consumption gives rise to a paradox. If average alcohol consumption is reduced in adolescents, the incidence of abuse and dependence is not diminished. In seeking to reduce abuse and dependence, we fail to reduce the prevalence of incidents associated with alcohol consumption (comas, injuries, road accidents). The factors that determine consumption are not the same as those that determine abuse and dependence.

Before conducting prevention, we must determine the objectives of this prevention. Is it to reduce alcohol consumption and indirectly the accidents related to this consumption or is it to reduce the incidence of abuse and dependence? The phenomenon is not the same and that is why there are several types of prevention.

In terms of comprehensive prevention, programs that have developed in order to change the environment of children and adolescents show consistent and positive results in terms of their attitudes. Parents and teachers should therefore be targeted as a priority. In addition, these programs should start well before the first experimentations

when starting primary school. A recent program for 6-10 year olds comprised a teacher component to change educational and professional practices and a parent component to improve their support capacity with specific training on alcohol and drugs. This program has been evaluated and it works. Subjects were reviewed seven or eight years later. A reduction in antisocial behaviour and better interpersonal relationships and educational performances was observed.

Another type of prevention, specific prevention, addressed subjects who already presented risk factors. The goal was to identify these children as early as possible and introduce strategies to help them cope with the risks identified in their regard. This type of prevention has long been viewed as the sole preserve of doctors. Many studies now show that it is feasible in school and is also much more efficient. It is therefore necessary to reconcile health education activities with actions focused on groups of children at risk.

< PREVENTION IN SCHOOLS: MYTH OR REALITY? >

→ Martine DAOUST

Ancien recteur des académies de Poitiers et de Limoges, professeur des Universités, agrégée en sciences du médicament, membre de l'expertise collective Inserm sur l'alcool et auteur du rapport "soirées étudiantes et week-ends d'intégration" pour le ministère de l'enseignement supérieur

OF THE MANY CURRENT ISSUES, alcohol is one where people often question what schools are doing. Adolescence is probably the worst time to intervene, as was mentioned earlier. Children are much more malleable in primary school, where the teacher still has a prominent role. The messages are much more easily transmitted. The problem with primary schools is that this is where many messages are already transmitted such as sustainable development, road safety and first aid as of grade 5.

Setting up school-based prevention is therefore a complex affair. Teachers are not always in favour. However, it is present in primary and junior high schools. Training in first aid is one such, as are risk behaviour, dangerous games, the Internet, road safety, environmental protection and sex education. Various players are involved in this respect: teachers, health workers, primary education advisors, mobile security teams (former police officers), principals, safety prevention assistants and external parties.

These actions should be funded. Teaching or non-teaching time can be turned to account. Overtime is another possibility. The intervening parties can make the most of vacations. Some institutions have specific funding from MILDT (Interministerial Mission for the Fight against Drugs and Drug Addiction) when responding to calls for bids. Regional health agencies now have a prevention component and it is possible to submit a dedicated project to them. This system works satisfactorily. Finally, the Fondation de France funds some projects, mainly for junior high schools.

The strengths of school-based prevention are numerous. Firstly, there is the extremely dense regional coverage. Messages are transmitted, once or twice per term. Health workers are closely involved, whether doctors, nurses or social workers. In the overall considerations of establishments, it is possible to find a place for prevention within establishment's project. Action on a specific territory is undoubtedly one worth developing. Earlier, mention was made of disadvantaged populations depending on the socio-professional category (SPC). I think that this criterion is no longer particularly relevant today. The regional criterion now probably tells us more about certain inequalities. The term used is "bad poor" for people in rural areas. Violence is very confined in these areas. Psychotropic substances have penetrated these zones which were previously free from them. Practices related to alcoholization are somewhat shabby. I'm not trying to stigmatize people but merely endeavouring to offer a realistic view of the deteriorating situation.

The failings of school-based prevention concern the training of trainers for instance. Everyone talks about their own personal experience and this element is not nearly enough. Some teachers have personal issues to resolve, which is rarely a good approach to prevention. In many cases, some external intervening parties have no real teaching materials to offer. It is also worth wondering about the appropriateness of interventions such as those offered by associations of former sufferers. Teaching materials are also dispersed. Coordination between messages is grossly inadequate and children are sensitive to this aspect. We talk about alcohol one day and then cannabis the next, without necessarily establishing a link between the two. In addition, the French education system functions according to the notion that everyone is exposed to the same phenomena. It is hard to get people to agree to the fairness of treatment. It is nevertheless important to identify needs and respond accordingly.

» **In conclusion**, school-based prevention is as much a myth as a reality. The education system cannot tackle this field on its own. The actions already taken are not satisfactory. Consideration should be given to structures and sites which are better coordinated so that messages are properly disseminated to the right target audiences.

< IN WHAT TERMS SHOULD THE QUESTION OF PREVENTION BE POSED? >

→ Bruno FALISSARD

Pédopsychiatre, professeur à l'Université Paris Sud, directeur Inserm U669 (Paris)

WHEN RUNNING SEARCHES in the literature on intervention strategies, we are pleasantly surprised to see just how much the situation has changed over the last ten to twenty years. This change is visible on the website of the American association specialized in research into alcohol (NIAAA - National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism). It features two reviews of the literature on the prevention of alcoholization in adolescents, one from 2000 and the other from 2010. In 2000, the review was very pessimistic. Adolescent behaviour towards alcohol would be too difficult to change, mainly because of cultural factors. Parents, peers and advertising would also appear to be too involved in early alcoholization by young people. Interventions would have no long term effect.

In 2010, significant progress was noted. This progress was mainly due to the growing number of studies conducted. Of the 127 studies in question, one third were positive and only 10% were promising. Each study was assigned a budget of between 5 and 20 million euros. These amounts are necessary if positive results are to be achieved. The results were actually very similar to those mentioned by Daniel Bailly. Intervention vis-à-vis the family is appropriate. When the child is very young,

we can work on their attachment with a close family member, usually the mother. Intervention on educational bases and authority has proved successful, as has participation in the child's activities. However, all of these interventions have an effect on disruptive disorders, in other words, behaviours that are known to have an impact on the risk factors associated with alcohol consumption. Only one study was conducted with sufficient follow-up for demonstrating, seven or eight years later, the effectiveness of this type of intervention vis-à-vis behaviour towards alcohol.

Some school-based interventions have proven effective. One approach is simply to learn to say no to alcohol. Learning of activities stimulates many new sensations and makes alcohol consumption less appealing. Another more subtle approach is to learn the standards of consumption. Young people who do not drink feel they are in a minority. Sometimes they should simply be told that the truth of the matter is different. Improving the management of emotions makes it possible to change behaviour concerning alcohol.

Other studies have evaluated public policies: raising the age for purchasing alcohol, restrictions on consumption or stigmatizing consumption for example. These policies generally target older individuals who are over 17. The authors in the review of the literature are sceptical about their effectiveness.

A recent article from 2012 presents a different approach which is entirely pertinent. The authors place considerable emphasis on cultural differences. Preventive strategies can be effective in some cultures and not in others. The study's authors also show that the effectiveness of management decreases over time. The enthusiasm has waned ten years after the first interventions. Their main advice concerns the motivation of intervening parties with support from the authorities. Effective strategies are those that are geared towards the field much more than research. The people who will be responsible for implementation in the field are as important as the strategies themselves. Consumption patterns for alcohol are changing rapidly, much faster than strategies. Building interventions must therefore be accompanied by theoretical models that explain why interventions work. The authors of the article even propose privatization of structures able to lead prevention.

» **In summary,** prevention actions must be implemented as soon as possible by acting on the family environment. Prevention strategies are effective when they are targeted. It is, of course, difficult in a country where alcohol is perceived positively culturally speaking. We should publicly accept this ambivalence. The support of public and academic institutions and, in general, political ones should be massive. Unfortunately, I am not convinced that this aspect is one of their priorities. This is ironic given the widely shared consensus concerning the problem posed by alcoholization in young people.

CONCLUSIONS

→ Marie CHOQUET

Présidente du comité scientifique de l'Ireb, docteur en psychologie, épidémiologiste et directeur de recherche (honoraire) à l'Inserm (U669) sur la santé mentale des adolescents

The current knowledge available reveals a major phenomenon which is too often forgotten in debates on the subject. The patterns of alcohol consumption are first and foremost diverse. It is a mistake to believe that all adolescents consume in the same way. This diversity allows for interventions with young people who have drunk little, who drink regularly or who have alcohol problems. We must provide the keys to understanding these differences.

We can also see that consumption patterns have changed. Early consumption is an element that is often put forward yet this is not what has changed. The way young people drink has changed. They are now into binge drinking. Our parents drank alcohol as a part of family meals and during cold snaps. Young people today consume alcohol for its psychotropic effects. They consume it like a drug and have grasped that it is a psychoactive substance. Our messages are therefore no longer necessarily appropriate.

The ninth and eighth grades are key times for alcohol consumption. But we all agree on the fact that it is important to intervene earlier, as of elementary school and not just in high school. Moreover, we are witnessing a rise in consultations. This trend may be related to a combination of binge drinking with use of cannabis.

Finally, the dynamic knowledge of individuals from childhood to adulthood, must increase. We need to understand how alcohol fits into life trajectories. Young people who are most at risk could be identified as soon as possible. Anglo-Saxon data are available. A whole raft of research remains to be opened up in France.

→ Michel HAMON

Vice-président du comité scientifique de l'Ireb, docteur ès sciences, professeur de neuropharmacologie à l'Université Pierre et Marie Curie à Paris, membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine

We need to develop research and knowledge. The question of patterns of alcohol consumption has demonstrated the value of translational research, clinical and pre-clinical exchanges, for a better understanding of the physiology of the human brain, its disturbances in relation to certain types of alcohol consumption and even their repair. Characterization of functional and anatomical changes in the brain induced by binge drinking and their possible reversibility are major challenges. In this respect, there is a degree of hope with the initial elements of analysis that demonstrate good recovery of cognitive functions. However, the risk of behavioural disorders is high in the long term. The inability to integrate societal codes of behaviour in adolescence undoubtedly has an impact in adulthood.

It is also worth emphasizing the importance of individual differences, which can be high among individuals at risk and protected individuals. Life events during pregnancy, childhood and adolescence all play a key role in this regard. Abuse and domestic violence are factors that could cause serious psychological disorders and behavioural “pathogens” vis-à-vis alcohol.

→ Philip GORWOOD

Membre du comité scientifique de l'Ireb, psychiatre, professeur des universités-praticien hospitalier, directeur de l'unité sur la vulnérabilité génétique dans les addictions au Centre de Psychiatrie et Neurosciences (Inserm U894) de l'Hôpital Sainte-Anne à Paris et clinicien au Centre des Maladies Mentales et de l'Encéphale (CMME)

Existing data and research on alcohol consumption by young people provide an essential insight while also opening up many fields of investigation.

To deal with the phenomenon of binge drinking, a new concept has been found, dubbed API (alcoolisation ponctuelle importante) in French. Yet the terms importante (significant) and ponctuelle (occasional) have no limit. I'm not sure whether this represents progress in terms of our knowledge.

Reviews of American literature offer considerable information on the effectiveness of preventive measures. The American association in charge of these studies (NIAAA) has an annual budget of \$ 17 million. A Franco-American meeting between the Inserm and this association had, incidentally, been organized in the year that the alcohol department of the Inserm was closed down. The gap between their funds and those available in France was striking.

Looking beyond resources, two key elements emerge. Firstly, the quality of the relationship between parents and children is more important than the quantity of their interactions. Secondly, it has been demonstrated, more than ever, how necessary it is to help our children grow and be equipped to face life's everyday situations.

Finally, we can try to better organize and coordinate information transmitted by teachers. In this respect, improving knowledge will undoubtedly enable us to make progress on all of these fronts. Analysis of individual trajectories must be fully integrated into this improvement of our knowledge.

Références bibliographiques dans l'ordre de citation

Bibliographic's references in order of citation

- › Hibell B., Guttormsson U., Ahlström S., Balakireva O., Bjarnason T., Kokkevi A., Kraus L. *The 2011 ESPAD Report. Substance Use Among Students in 36 European Countries*. CAN 2012, 390 p.
- › Beck F., Richard J.B. *Les comportements de santé des jeunes - Analyses du Baromètre santé 2010*. Inpes 2013, 346 p.
- › Godeau E., Navarro F., Arnaud C. *La santé des collégiens en France/ 2010. Données françaises de l'enquête internationale Health Behaviour in School-aged Children (HBSC)*. INPES 2012, coll. *Etudes santé*, 254 p.
- › Spilka S., Le Nezet O., Tovar M.L. Les drogues à 17 ans: premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011. *Tendances* 2012, n°79, 4 p.
- › Spilka S., Le Nézet O., Godeau E., Beck F. La consommation d'alcool parmi les collégiens en 2010 et les lycéens en 2011, en France. *BEH - Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2013, n°16-17-18, p. 168-171.
- › Spilka S., Le Nézet O., Beck F., Ehlinger V., Godeau E. Alcool, tabac et cannabis durant les "années collège". Résultats du volet drogues, en France, de l'enquête Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC) 2010. *Tendances* 2012, n°80, 6 p.
- › Spilka S., Le Nezet O., Tovar M.L. Les drogues à 17 ans: premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011. *Tendances* 2012, n°79, 4 p.
- › Lukoyanov N.V., Brandão F., Cadete-Leite A., Madeira M.D., Paula-Barbosa M.M. Synaptic reorganization in the hippocampal formation of alcohol-fed rats may compensate for functional deficits related to neuronal loss. *Alcohol* 2000, vol.20, n°2, p. 139-148.
- › Krazem A., Mons N., Higuere P., Jaffard R. Chronic ethanol consumption restores the age-related decrease in neurogranin mRNA level in the hippocampus of mice. *Neuroscience Letters* 2003, vol.338, n°1, p. 62-66.
- › Renoir T., Païzanis E., El Yacoubi M., Saurini F., Hanoun N., Melfort M., Lesch K.P., Hamon M., Lanfumey L. Differential long-term effects of MDMA on the serotonergic system and hippocampal cell proliferation in 5-HTT knock-out vs. wild-type mice. *International journal of Neuropsychopharmacology* 2008, vol.11, n°8, p. 1149-1162.
- › Crews F.T., Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism* 2009, vol. 44, n°2, p. 115-127.
- › Roberto M., Nelson T.E., Ur C.L., Gruol D.L. Long-term potentiation in the rat hippocampus is reversibly depressed by chronic intermittent ethanol exposure. *Journal of Neurophysiology* 2002, vol.87, n°5, p. 2385-2397.
- › Alaux-Cantin S., Warnault V., Legastelois R., Botia B., Pierrefiche O., Vilpoux C., Naassila M. Alcohol intoxications during adolescence increase motivation for alcohol in adult rats and induce neuroadaptations in the nucleus accumbens. *Neuropharmacology* 2013, vol.67, p. 521-531.
- › Enoch M.A. Genetic and environmental influences on the development of alcoholism: resilience vs. risk. *Annals of New York Academy of Sciences* 2006, vol.1094, p. 193-201.

Références bibliographiques dans l'ordre de citation

Bibliographic's references in order of citation

- › Squeglia L.M., Spadoni A.D., Infante M.A., Myers M.G., Tapert S.F. Initiating moderate to heavy alcohol use predicts changes in neuropsychological functioning for adolescent girls and boys. *Psychology of Addictive Behaviors* 2009, vol.23, n°4, p. 715-722.
- › Maurage P., Pesenti M., Philippot P., Joassin F., Campanella S. Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures. *Journal of Psychiatry Neuroscience* 2009, vol.34, n°2, p. 111-118.
- › Crego A., Holguín S.R., Parada M., Mota N., Corral M., Cadaveira F. Binge drinking affects attentional and visual working memory processing in young university students. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2009, vol.33, n°11, p. 1870-1879.
- › Maurage P., Joassin F., Philippot P., Heeren A., Vermeulen N., Mahau P., Delperdange C., Corneille O., Luminet O., de Timary P. Disrupted regulation of social exclusion in alcohol-dependence: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 2012, vol.37, n°9, p. 2067-2075.
- › Caldwell L.C., Schweinsburg A.D., Nagel B.J., Barlett V.C., Brown S.A., Tapert S.F. Gender and adolescent alcohol use disorders on BLOD (Blood Oxygen Level Dependent) response to spatial working memory. *Alcohol and Alcoholism* 2005, vol.40, n°3, p.194-200.
- › Schweinsburg A.D., Schweinsburg B.C., Nagel B.J., Eyer L.T., Tapert S.F. Neural correlates of verbal learning in adolescent alcohol and marijuana users. *Addiction* 2011, vol.106, n°3, p. 564-573.
- › Squeglia L.M., Pulido C., Wetherill R.R., Jacobus J., Brown G.G., Tapert S.F. Brain response to working memory over three years of adolescence: influence of initiating heavy drinking. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 2012, vol.73, n°5, p. 749-760.
- › Schweinsburg A.D., McQueeney T., Nagel B.J., Eyer L.T., Tapert S.F. A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol* 2010, vol.44, n°1, p. 111-117.
- › Bonomo Y.A., Bowes G., Coffey C., Carlin J.B., Patton G.C. Teenage drinking and the onset of alcohol dependence: a cohort study over seven years. *Addiction* 2004, vol.99, n°12, p. 1520-1528.
- › Hanson K.L., Medina K.L., Nagel B.J., Spadoni A.D., Gorlick A., Tapert S.F. Hippocampal Volumes in Adolescents with and without a Family History of Alcoholism. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2010, vol.36, n°3, p. 161-167.
- › Maurage P., Joassin F., Pesenti M., Grandin C., Heeren A., Philippot P., de Timary P. The neural network sustaining crossmodal integration is impaired in alcohol-dependence: an fMRI study. *Cortex* 2013, vol.42, n°6, p. 1610-1626.
- › Maurage P., Joassin F., Speth A., Modave J., Philippot P., Campanella S. Cerebral effects of binge drinking: respective influences of global alcohol intake and consumption pattern. *Clinical Neurophysiology* 2012, vol.123, n°5, p. 892-901.
- › Windle M., Zucker R.A. Reducing Underage and Young Adult Drinking. *Alcohol Research & Health* 2010, vol.33, n°1-2, p. 29-44.
- › Bobo J.K., Husten C. Sociocultural Influences on Smoking and Drinking. *Alcohol Research & Health* 2000, vol.24, n°4, p. 225-232.

**Institut de Recherches Scientifiques
sur les Boissons**

19, avenue Trudaine
75009 Paris

Tél. : +33 (1) 48 74 82 19

Fax : +33 (1) 48 78 17 56

e-mail : ireb@ireb.com

Base documentaire de l'Ireb consultable
sur Internet : www.ireb.com

ISSN 1628-2744