

# ALCOOL : Un verre est rarement solitaire

Nicolas Donzé, Biologiste FAMH en chimie clinique, Toxicologue forensique SSML.

Hôpital du Valais, ICH, Service de chimie clinique et toxicologie

## Introduction

La vie est un chemin de surprises. Parfois bonnes, parfois moins agréables. Imaginons une histoire qui pourrait nous arriver à tous. Il est 18h00 un jeudi, le soleil de l'été a éclairé notre stressante journée de travail. Des collègues nous proposent, avant de rentrer à la maison, comme moment de détente, de s'arrêter sur une terrasse pour prendre un « petit » apéro et profiter d'un soleil qui lui aussi termine sa journée. Telle une récompense, on commande un verre, un verre de vin, fruité, frais qui nous permettra un voyage dans les cépages de ce pays de vignobles. Après quelques gorgées, l'euphorie qui se cachait au fond de ce breuvage nous envahit, nous détend, en chassant toutes nos frustrations, nos peurs, nos soucis. Alors, un autre verre arrive, puis d'autres et oui, un verre n'est jamais solitaire.

Ensuite, l'arrivée de la lune dans la vallée nous suggère un retour vers nos pénates. A ce moment-là se pose souvent une question : « *Suis-je capable de conduire après ces quelques consommations ?* » En général, cette réflexion, telle une bougie dans le vent, laisse place à d'autres idées, telles que : « *la voiture connaît le chemin* », ou « *ce n'est pas trop loin, je ne prends aucun risque* ».

La route est aussi un chemin de surprises et surtout de rencontres avec parfois...un véhicule de police en patrouille, qui, pour rendre service<sup>1</sup>, s'inquiète en observant notre conduite un peu originale et nous « propose » de nous arrêter pour une discussion. Alors viennent les questions concernant une consommation d'alcool, l'éthylotest et apparaît le résultat qui ne partage pas toujours l'euphorie de l'apéro.

En Valais, en 2018, la police cantonale a effectué des tests de dépistage d'éthanol chez environ 13'000 personnes. Par bonheur, dans 90 % des cas, les chauffeurs ne présentaient aucune trace d'alcool dans l'air expiré. Mais, 10 % de conducteurs étaient sous influence.



Comme l'alcool est présent, et très probablement, un acteur important dans 30% des accidents, une observation s'impose : « *la voiture ne connaît pas toujours le chemin* ». Ainsi est-il intéressant de mieux apprendre à connaître ce produit.

---

<sup>1</sup> Servir et protéger (*to serve and protect*) n'est-elle pas la devise des Polices du Monde ?

## L'alcool : un vieux compagnon de l'humanité

Lorsque l'on parle de l'alcool, dont l'origine se trouve dans le mot arabe *al khoul* ou *al koh'l* caractérisant à l'origine une poudre très fine à base de stibine (sulfure d'antimoine), on considère souvent l'alcool éthylique, plus communément appelé éthanol. Cette molécule rime presque toujours avec plaisir, détente, apéro, bon repas, fêtes, mais peut aussi être un compagnon de tristesse, une armure contre nos peurs, nos doutes. D'ailleurs, dans notre «*narcosociété*», la publicité vante de manière régulière les qualités de l'alcool, comme facilitateur pour entrer en contact avec les autres, pour vivre des grands moments de bonheur lors de fêtes sans fin dans un monde idéal, avec, toujours un verre de vin ou une bière à la main. Alors, navette vers le bonheur ou médicament pour fuir nos malheurs, telle est la question de cette revue.



L'alcool est un produit qui accompagne l'humanité depuis toujours et qui reste la substance la plus utilisée à buts récréatifs. Il est le produit de la transformation du sucre contenu dans les fruits, racines ou graines de certaines plantes. Ainsi d'un litre de jus de raisin contenant 250 g de sucre et 0 g d'alcool, il résultera après fermentation environ 1 litre de vin avec 80 g d'alcool et 5 g de sucre. Le souci est que la consommation d'alcool de manière aiguë ou chronique peut avoir des effets délétères sur la santé, et/ou être à l'origine de modifications du comportement pouvant avoir des conséquences sociales, professionnelles ou médico-légales. Il génère en nous tous de nombreuses questions : quelle est ma relation avec ce produit ? Suis-je le maître de mes consommations ou en suis-je sa victime ? Pourquoi ai-je envie de boire ? Afin de comprendre quelle est notre relation avec ce produit, il existe différents moyens de s'évaluer, comme entre autres le test « CAGE-DETA<sup>2</sup> ». Il se compose de quatre questions : 2 réponses positives ou plus peuvent indiquer un alcoolisme.

Avez-vous déjà senti le besoin de DIMINUER votre consommation de boissons alcoolisées ?

Votre ENTOURAGE vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?

Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez TROP ?

Avez-vous déjà eu besoin d'ALCOOL dès le matin pour vous sentir en forme ?

Selon Addiction suisse, il apparaît qu'en Suisse on consomme en moyenne 7.7 litres d'éthanol pur par année, soit environ 600 verres d'éthanol ou environ 1 verre et demi d'éthanol pur par jour.

Selon l'OMS<sup>i</sup>, la consommation abusive d'alcool entraîne dans le monde 3,3 millions de morts chaque année, soit 5,9% des décès.

<sup>2</sup> CAGE = Cut / Annoyed / Guilty / Eye open (Remarques : un diagnostic d'alcoolisme demande un examen clinique par un médecin)

L'usage nocif de l'alcool est un facteur de risque présent dans plus de 200 maladies et traumatismes. Toujours selon l'OMS, dans le monde, chez les jeunes adultes (20-39 ans), près de 25% du nombre total de décès sont attribuables à l'alcool.

De plus, il semble exister une relation de causalité entre l'usage nocif de l'alcool et toute une série de troubles mentaux et comportementaux, ainsi que le développement d'autres maladies non transmissibles (dépression, cirrhose, différents cancers etc.) ainsi que des traumatismes.

Outre ses conséquences sur la santé, l'usage nocif de l'alcool entraîne des pertes économiques et sociales importantes pour les individus comme pour la société dans son ensemble.

Selon le SAMHSA<sup>ii</sup>, environ 140 millions d'Américains âgés de plus de 12 ans, consomment régulièrement de l'alcool. 47 % de cette population boit d'une manière rapide : le binge drinking (nous reviendrons sur ce terme plus loin dans le texte). Finalement, on observe que 12 % de cette population abusent de l'alcool. Lorsque l'on analyse plus finement ces statistiques, on observe que parmi les consommateurs réguliers d'alcool, environ 10 % ont entre 12 et 17 ans, 50 % entre 18 et 25 ans.

Ces chiffres sont intéressants car il faut rappeler qu'aux Etats-Unis, il est interdit de consommer de l'alcool avant 21 ans.

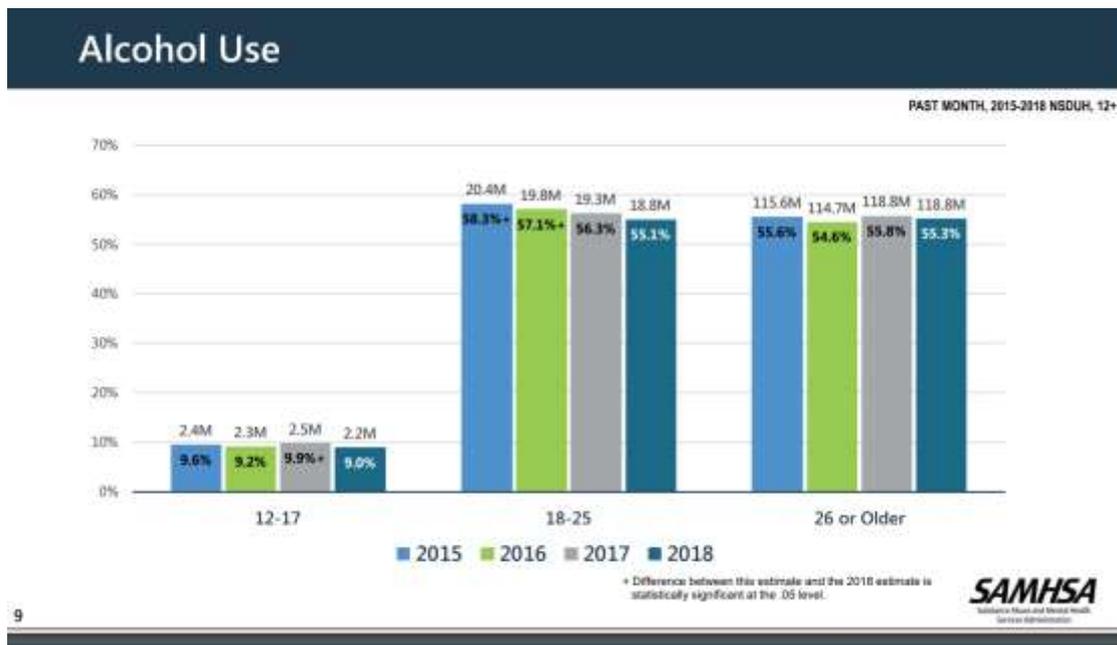


Figure 1 : The National Survey on Drug Use <sup>3</sup>

<sup>3</sup> <https://www.samhsa.gov/data/>

## L'alcool : l'histoire d'une modération

L'alcool<sup>ii</sup> présente des qualités pharmacologiques proche des narcotiques<sup>4</sup>, comme par exemple, la morphine. En effet, il est euphorisant, dépresseur du système nerveux central et respiratoire, favorise le développement d'une tolérance et peut générer une addiction. Afin d'évaluer les risques liés à un mésusage de l'alcool, on estime la consommation par rapport au nombre de verres dans lequel est défini une quantité standardisée d'alcool éthylique. Un verre standard contient 10 g d'éthanol pur et cette concentration dépend du type d'alcool ingéré. Ainsi, trouve-t-on environ 10 g d'éthanol pur dans 1 dl de vin rouge à 12°, 2.5 dl de bière à 5°, ou 2.5 cl de whisky à 45°. En tenant compte de ces informations, les recommandations de l'OMS, revues récemment, préconisent la consommation d'au maximum 2 verres standards (20 g/jour) pour les hommes et 1 verre standard pour les femmes, avec deux jours d'abstinence par semaine.



Une règle que l'on pourrait également suggérer, serait peut-être de recommander une consommation particulièrement modérée chez les jeunes jusqu'à 25 ans, vu que, rappelons-le, le cerveau de l'adolescent est en reconstruction (comme nous le verrons plus loin).

Lorsque l'on boit un verre standard, l'éthanol, se diffuse lentement au niveau de l'estomac avec une absorption maximale dans l'intestin grêle. A jeun, la concentration maximale d'alcool dans le sang est atteinte après environ 30 minutes. Manger permet de ralentir l'absorption d'éthanol.

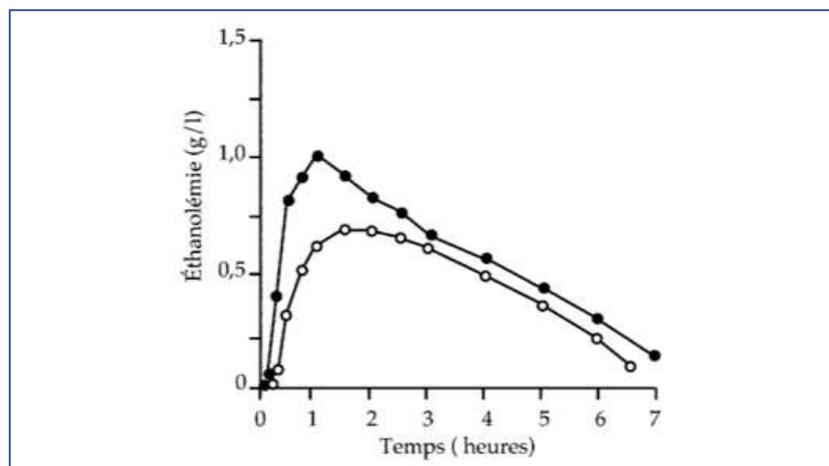


Figure 2 : pharmacocinétique d'absorption de l'éthanol à jeun ou après un repas (Lands 1998). Valeur obtenues chez un homme ayant consommé 0.80 g d'éthanol/kg de poids corporel avant (●) ou après le petit déjeuner (○)

<sup>4</sup> Un narcotique (du grec νάρκη, torpeur) est une substance chimique capable d'induire, chez l'humain et chez l'animal, un état proche du sommeil et qui engourdit la sensibilité.

D'ailleurs, il semble que ce prolongement du délai de vidange gastrique causé par un repas précédant la consommation d'alcool, est plus important chez les femmes que chez les hommes. Les alcools forts (d'une concentration supérieure à 20 %) entraînent un spasme pylorique qui retarde également la vidange gastrique et donc ralentit l'absorption.

#### FACTEURS INFLUENCANT LA VITESSE D'ABSORPTION

Absorption accélérée par	Absorption ralentie par
Estomac vide	Aliments gras
Boissons chaudes	Aliments épicés
Augmentation du tonus sympathique (Stress)	Augmentation du tonus vagal (Nausée, Anxiété)
Alcool peu concentré	Alcool très concentré
Boissons sucrées	Gastrites
Boissons gazeuses	Cigarette

 **Alcopops**

Source : *Vademecum d'alcoologie*, Jean Bernard Daeppen, M&H Editions

La distribution de l'éthanol<sup>iii</sup> est très rapide (demi-vie de distribution de 7 à 8 minutes) dans les organes très vascularisés comme le cerveau, les poumons et le foie. Les concentrations dans ces différents organes sont très rapidement en équilibre avec les concentrations sanguines, alors qu'il est peu absorbé par les tissus graisseux et osseux. L'éthanol peut traverser la barrière placentaire; les concentrations dans le liquide amniotique et chez le fœtus sont donc proches des concentrations plasmatiques de la mère.

L'élimination se réalise en deux étapes : d'abord, dans le foie, une oxydation enzymatique et une excrétion inchangée par voie rénale. L'élimination hépatique de l'alcool se situe autour de 0.15 g/l par heure, soit environ un verre standard par heure. Le métabolisme a lieu essentiellement dans le foie; bien que d'autres tissus pourraient participer à ce métabolisme, comme le rein, mais d'une manière peu importante et parfois également le tractus gastro-intestinal.

L'éthanol peut être d'abord transformé en acétaldéhyde de trois manières différentes : la voie la plus importante, celle de l'alcool déshydrogénase (ADH), soit une voie microsomale qui fait intervenir une isoenzyme du cytochrome P450 (le CYP2E1) ou une voie accessoire, celle de la catalase. L'acétaldéhyde, métabolite toxique est ensuite oxydé en acétate par l'acétaldéhyde déshydrogénase. Cette partie du métabolisme de l'alcool est d'ailleurs un souci pour de nombreux Asiatiques dont les fonctions de l'acétaldéhyde déshydrogénase sont altérés. On observe dans ces populations des symptômes, après consommation d'éthanol, que l'on appelle "Asian flush" qui se caractérise en outre par des rougeurs, des nausées, des maux de têtes et une tachycardie. Ce même phénomène est d'ailleurs observé avec la prise d'un médicament utilisé contre l'alcoolisme le disulfirame (Antabus®)

L'alcoolémie définit la quantité d'alcool pur par litre de sang et s'exprime en g (d'éthanol)/l ou g/kg (‰). Elle se calcule grâce à la formule de Widmark, tenant compte du poids spécifique de l'éthanol de 0.8.

$$C = A / (p \times r)$$

c = concentration d'éthanol à calculer (en g/kg)  
 A = dose d'éthanol ingérée, exprimée en g d'éthanol pur  
 P = poids du sujet (en kg)  
 r = facteur de répartition. 0.7 pour les hommes et 0.6 pour les femmes

Exemple : si un jeune homme de 60 kg boit, à jeun, une 1/2 bouteille de vin rouge (5 dl) à 12 %, il présenterait une alcoolémie théorique de :

1. Calcul de la concentration d'alcool ingéré :  $A = 5 \times 12 \times 0.8 = 48$  g d'alcool pur
2. Alcoolémie  $C = 48 / (60 \times 0.7) \Rightarrow$  concentration environ égale à 1.15 g/kg d'éthanol dans le sang ou 1.15 ‰

Les effets de l'alcool, résumés dans le tableau 1<sup>5</sup>, sont corrélés avec la concentration sanguine. La figure ci-dessous indique les zones du cerveau affectées par différentes concentrations sanguines d'alcool.

Concentration sanguine (1 g/l = 0.94 g/kg).	Etat d'influence	Signes cliniques et symptômes (non exhaustifs)
< 0.5 g/l	Sous-clinique	Effets peu apparents
0.3 à 1.2 g/l	Euphorie	Augmentation de la sociabilité, de la confiance en soi, Diminution des inhibitions, de l'attention, du jugement, du contrôle.
0.9 à 2.5 g/l	Excitation	Instabilité émotionnelle Perte de l'esprit critique Affection de la perception, de la mémoire et de la compréhension Diminution de l'acuité visuelle, augmentation du temps de réponse
1.8 à 3.0 g/l	Confusion	Désorientation, confusion mentale, vertiges Exagération des émotions (peur, colère...) Perturbation de la vision(diplopie) et de la perception des couleurs, des formes, des dimensions. Apathie, trouble de l'élocution
2.5 à 4.0 g/l	Stupeur	Inertie, diminution des fonctions motrices, de la réponse aux stimuli Incapacité de marché et de se tenir en équilibre Vomissement, endormissement
3.5 à 5.0 g/l	Coma	Diminution de la température corporelle, perturbation de la respiration Coma et mort possible
> 4.5 g/l	Mort	Arrêt respiratoire

Tableau 1 : rapport entre la concentration et les signes cliniques

<sup>5</sup> <https://thenelsonfirm.com/alcohol-awareness/how-alcohol-affects-your-body/>

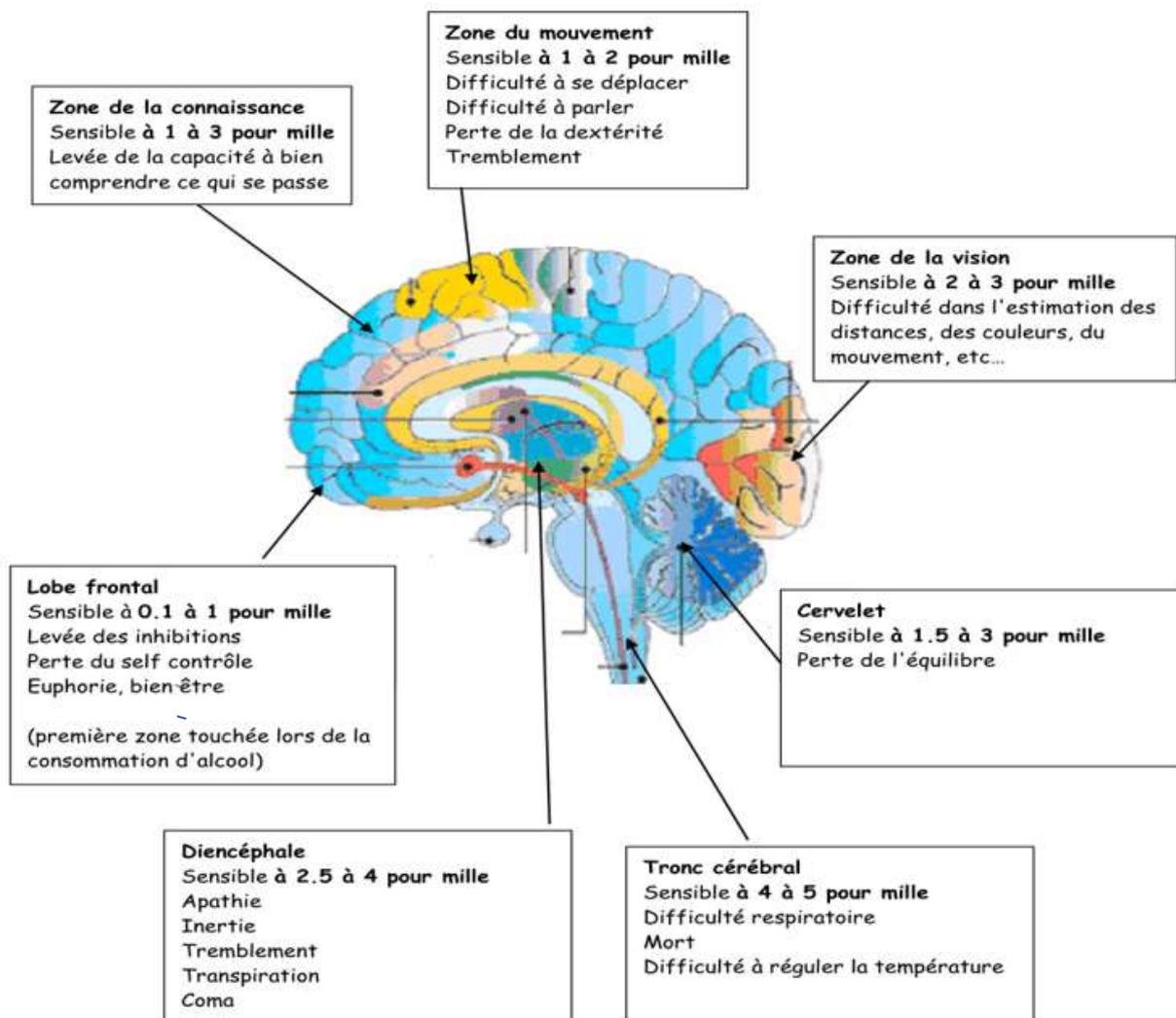


Figure 3 : rapport entre la concentration et les signes cliniques

## L'alcool : des indicateurs de consommation

Afin d'objectiver la relation que l'on entretient avec l'alcool, au-delà des signes cliniques décrits précédemment, il existe depuis quelques années des marqueurs biologiques, directes ou indirectes. Au début, certains marqueurs de la fonction hépatiques (ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT et d'autres) étaient utilisés pour évaluer l'atteinte hépatique lors d'une consommation abusive d'éthanol. Mais ces marqueurs ne présentaient pas une grande spécificité, vu que d'autres pathologies pouvaient également modifier leurs concentrations sanguines. Le premier marqueur indirect utilisé a été la CDT (carbohydre déficient transferrin) qui présente une spécificité d'environ 90 %. Celui-ci permettait de mettre en évidence une consommation abusive d'éthanol (plus de 60 à 80 g par jour, soit 6 à 10 verres standards). En effet, une consommation abusive perturbe le métabolisme de la transferrine et augmente donc le pourcentage de transferrine mal ou pas glycosylée. L'EtG (éthylglucuronide), quant à lui, est un marqueur direct de la consommation abusive d'éthanol. C'est un métabolite de l'éthanol qui présente une fenêtre de détection plus longue que l'éthanol et qui peut également être détecté dans les cheveux. Effectivement, selon la longueur des cheveux, il est possible de mesurer la consommation d'éthanol jusqu'à 6 mois précédant l'analyse. La présence d'EtG dans les cheveux suggère une consommation d'éthanol. Il est même possible d'estimer un abus d'éthanol, lorsque la concentration d'EtG est supérieure à 30 pg/mg.

Dans les années 1980<sup>iv</sup> a été découvert un nouveau marqueur direct de la consommation : **le phosphatidyléthanol (PEth)**. La formation du PEth dépend proportionnellement de la concentration d'éthanol présent et ne semble pas être influencée par l'hématocrite. Des études cliniques réalisées chez des consommateurs chroniques montrent que le PEth est détectable dans le sang encore après 28 jours d'abstinence. De plus, il a été démontré que ni le sexe, ni l'âge, ni le BMI (body mass index) n'influence la demi-vie d'élimination de la PEth qui est d'environ 5 à 12 jours.

Les connaissances actuelles concernant les trois marqueurs de consommation ou de mésusage d'alcool, considérés comme les plus pertinents, en dehors de la mesure de l'éthanol lui-même, sont résumées dans le Tableau 2.

**Tableau 2.** Sensibilité, avantages et inconvénients de trois marqueurs de la consommation et/ou du mésusage d'alcool (PEth dans le sang, EtG dans le cheveu et CDT dans le sérum). A : patient abstiné ; E : consommateur excessif

Marqueur	Seuils	Fenêtre de détection	Spécificité	Sensibilité
PEth (sang)	A : < 20 ng/ml E : > 210 ng/ml	2 – 3 semaines	~100 %	86 – 100 %
EtG (cheveu)	A : < 7 pg/mg E : > 30 pg/mg	Jusqu'à 6 mois	93 %	81%
CDT (sérum)	A : < 1.1 % E : > 3 %	2 semaines	88 %	77 %

## ADOLESCENT : alcopops et « *alcolescence* » ?

### Une période particulière

L'adolescence est une période particulière de la vie qui s'étend entre 15 et 25 ans. Elle est marquée par des comportements originaux. Entre spleen, mélancolie, esprit vagabond et enthousiasme débordant, l'adolescent(e) présente un comportement parfois paradoxal. L'origine de ces attitudes se trouve dans des changements structuraux et fonctionnels au niveau du système nerveux central, en particulier dans la plasticité synaptique avec une modification importante de la densité de la matière grise et blanche. Cela se traduit par un « élagage » notable des connections synaptiques entre les neurones. Des études chez les rongeurs indiquent une perte de près de 50% des connections synaptiques dans certaines régions du cerveau durant cette période. Chez les humains, on observe une perte importante de matière grise. Une autre observation montre que la dopamine, neurotransmetteur important dans le processus du système de la récompense, est un acteur fondamental de la réorganisation des connections du cerveau de l'adolescent. Comme la concentration de la dopamine est également modulée par la présence de substances exogènes comme l'alcool éthylique, le cerveau de l'adolescent se trouve dans une situation plus vulnérable lors de la prise d'alcool ou d'autres substances d'action centrale, comme les opiacés, la cocaïne ou le cannabis. On notera, en outre, que la maturation du cerveau implique une réorganisation du « cerveau limbique » (émotion, motivation, système de la récompense) avant le « cerveau cortical » (lieu du raisonnement). La dernière région qui arrive alors à maturité dans le cerveau est le cortex préfrontal, responsable des fonctions de contrôles.

L'adolescence est souvent liée à la prise de risque et de consommation de substances comme l'alcool, particulièrement des breuvages apparus dans les années 1990, en Ecosse et en Angleterre appelés alcopops, prémix ou « ready-made » qui sont des mélanges de différentes boissons avec une concentration d'alcool relativement faible (5 %), sucrées et gazeuses. Une étude européenne (ESPAD<sup>v</sup>) montre que la consommation d'alcopops a augmenté chez les adolescents. Le « *binge drinking* » ou biture express, défini par la consommation de 5 verres ou plus, en moins de deux heures chez les hommes (4 verres ou plus chez les filles), est un mode d'ingestion d'éthanol qui se retrouve particulièrement chez les adolescents. Aux USA, 5 % des 13-14 ans, 16 % des 15-16 ans et 24 % des 17-18 ans boivent de cette manière. Ce phénomène peut aboutir à une augmentation du risque de développer une addiction à l'alcool une fois adulte. Il est encore à noter que la consommation d'éthanol, par la désinhibition qu'il génère, favorise souvent la consommation d'autres drogues d'abus (cannabis, cocaïne, MDMA, cigarette, etc.). [cet argument figure aussi dans la page suivante, j'éviterais peut-être la redite]

## Une population à protéger

La littérature montre que la consommation d'alcool chez les adolescents affecte l'attention, le travail de la mémoire, ce qui peut générer des troubles neuropsychologiques, cognitifs, une diminution de l'inhibition, une augmentation de l'impulsivité dans l'âge adulte. On observe également une atteinte de l'apprentissage du vocabulaire. Ces effets semblent être dose-dépendants. Le cerveau souffre plus chez les adolescents présentant un abus de consommation. En effet, le « *binge drinking* » induit une diminution du volume de la matière grise dans différentes régions du cerveau. Les zones typiquement affectées sont le cortex frontal, temporal, ainsi que les régions limbiques, comme l'hippocampe et le cervelet. Cette perturbation trouve son origine dans l'altération de l'activité dopaminergique, cholinergique et sérotoninergique par l'éthanol. Cela est d'ailleurs parfois corrélé à des comportements présentant une plus grande désinhibition ou à une augmentation de la prise de risque. On observe également une diminution de la neurogenèse dans l'hippocampe.

Un autre phénomène a été récemment mis en évidence lors d'une consommation d'alcool pendant l'adolescence ; il s'agit d'une suractivation du système neuro-immunitaire qui induit une inflammation du système nerveux central. En effet, la consommation d'alcool met en route l'activation de nombreux modulateurs de l'inflammation (Toll-like receptors), qui génèrent une inflammation dans le cerveau avec pour conséquence une détérioration de la transmission synaptique avec une réduction des connections inter-neuronales, ainsi qu'une altération de la construction du cerveau. Le binge drinking amène jusqu'à une dysfonction de la myélinisation est également une conséquence du *binge drinking*. On observe également des modifications épigénétiques qui peuvent induire un risque augmenté de consommation abusive d'éthanol et de drogues d'abus (cocaïne, cannabis, MDMA, etc.) pendant l'âge adulte.

L'alcool ne semble donc pas être un ami des adolescents et pourtant, il est souvent un compagnon sur lequel ils croient pouvoir compter.

## Alcool : boire ou ne pas boire telle est la question

Comme pour toutes les molécules qui influencent le système de la récompense, l'alcool peut favoriser le développement d'un comportement addictif et par conséquent nous perdre dans des vapeurs au début euphorisant qui petit à petit peuvent nous conduire dans une perte de maîtrise qui parfois devient noyade. Alors, pour traverser cette "mer rouge" de nos angoisses, faut-il boire ou ne pas boire. Certaines études, contredites par d'autres, suggèrent que l'alcool aurait des vertus cardioprotectrices, si consommé avec sagesse. Qu'en penser ? Difficile à juger. Et si au fond, le problème de la consommation de ces breuvages euphorisants n'était qu'un nuage de fumée pour cacher la vraie question. Cette question que l'on ose plus se poser, à savoir : qui suis-je ? Peut-être sommes-nous plus dangereux envers nous-même que cette molécule. En effet, l'alcool, par ses qualités anxiolytiques, diminue notre propension à nous juger, à nous condamner, à nous détester, en laissant sortir de notre âme, tel le génie de la lampe, l'être idéal que nous ne parvenons pas toujours à libérer. Alors ce dérèglement de la fine construction de notre cerveau par la consommation d'alcool, est-elle vraiment la meilleure façon de s'accepter soi-même et de se découvrir dans nos recoins censurés et écrasés par la pression sociale ? L'alcool est-il le GPS d'un monde qui a perdu le sens de ses missions.

Dans tous les cas, la consommation de l'alcool nous interroge tous. C'est un titre de la dissertation de nos vies qui nous demande de traiter ce sujet sans jugement et avec miséricorde. Si on arrive à la conclusion que nous ne sommes plus le maître de nos consommations, mais que nous sommes devenus l'esclave de ce produit, alors le premier médicament à utiliser est le pardon. Le pardon de s'être d'abord laissé perdre dans ce liquide si tempéré, agréable, mais sans qu'on se soit aperçu qu'il était devenu peu à peu une glace qui nous emprisonne. A ce moment-là, on mesure que l'on doit accepter de ne plus se débattre, mais qu'il faut appeler au secours, qu'il faut avoir l'humilité de chercher de l'aide pour s'en sortir. Il faut accepter la maladie, l'addiction, et rester confiant car le chemin est difficile mais au bout de chaque tunnel, on retrouve la lumière.

Références :

---

<sup>i</sup> <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>

<sup>ii</sup> *Garriot's Medicolegal Aspects of Alcohol, Fifth Edition, 2008*

<sup>iii</sup> <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/168/?sequence=6>

<sup>iv</sup> *Le phosphatidyléthanol : un nouveau marqueur de la consommation d'éthanol, octobre 2018, Vol 20, n°9*

<sup>v</sup> <http://www.espad.org/report/home/>