



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



ELSEVIER
MASSON



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence 62 (2014) 177–185

*neuropsychiatrie
de l'enfance
et de l'adolescence*

Revue de littérature

Effets cérébraux du *binge drinking* chez les jeunes : l'éclairage des neurosciences

Cerebral effects of binge drinking in youth: A neuroscience perspective

P. Maurage

Laboratoire de psychopathologie expérimentale (LEP), université catholique de Louvain (UCL), institut de recherche en sciences psychologiques (IPSY), 10, place C.-Mercier, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgique

Résumé

Durant la dernière décennie, la fréquence et l'intensité des épisodes de consommation excessive d'alcool ont largement augmenté chez les adolescents et jeunes adultes, de sorte que le *binge drinking* constitue désormais un problème majeur de santé publique dans les pays occidentaux. Les conséquences psychologiques, interpersonnelles et sociétales de ce mode de consommation sont aujourd'hui largement établies, mais ses effets cérébraux restent peu investigués. Le présent article vise donc, après avoir défini le *binge drinking*, à passer en revue les connaissances actuelles ayant trait aux altérations cérébrales chez les *binge drinkers*, avant de proposer des pistes pour favoriser l'essor de cette thématique de recherche. Les données récentes issues de la neuropsychologie, de l'électrophysiologie et de la neuroimagerie seront ainsi tout d'abord présentées, avant de recenser les questions majeures encore largement inexplorées, telles que la continuité entre différentes formes d'abus d'alcool, la causalité liant déficits cérébraux et *binge drinking*, ou encore la variation des effets de l'alcool selon l'âge et le genre. Enfin, les avancées centrales que pourrait permettre aux plans fondamental et clinique une meilleure connaissance de cette problématique seront évoquées, en insistant sur la nécessité de développer rapidement une approche combinée en neurosciences afin de mieux comprendre les effets du *binge drinking* sur la structure et le fonctionnement du cerveau.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : *Binge drinking* ; Cerveau ; Adolescence ; Neurosciences ; Alcoolodépendance

Abstract

The frequency and intensity of alcohol consumption episodes has rapidly increased among adolescents and young adults during the last decade. Particularly, binge drinking habits, globally defined as an alcohol consumption pattern characterized by excessive but episodic alcohol intakes with an alternation between intense intoxications episodes and withdrawal periods, have recently expanded towards younger populations. These alcohol-related problems in youth are now considered as a central public health concern in Western countries. The psychological, interpersonal and social problems associated with binge drinking are now well established, but the cerebral correlates of this habit remain poorly understood. Animal studies have suggested that binge drinking might rapidly lead to large-scale cerebral impairments, notably because the immature adolescent brain is particularly sensitive to alcohol effects and because the repeated alternation between intoxications and withdrawals is particularly deleterious for the brain. However, this proposal has up to now received only limited support from human studies. On the basis of a precise definition of binge drinking, the present paper thus centrally aims at reviewing the current knowledge concerning brain impairments observed among binge drinkers, and at proposing a potential research agenda to favour the development of this topic in the following years. Recent data obtained by means of neuropsychological, electrophysiological and neuroimaging techniques will first be presented, before identifying the crucial yet still underexplored questions to be investigated in this research field, and particularly: (1) the specificity of the deficits for binge drinking as compared to other alcohol consumption patterns; (2) the age and gender variations concerning the brain effects related to excessive alcohol consumption; (3)

Adresse e-mail : pierre.maurage@uclouvain.be

the causal link between cerebral impairments and binge drinking habits, with the proposal that some brain changes might precede the appearance of binge drinking; (4) the continuity between the successive stages of alcohol-related problems, from alcohol abuse in binge drinking to alcohol-dependence; (5) the proposal that a cerebral compensation might take place in the first stages of binge drinking, some brain regions being activated during cognitive tasks to compensate for altered activations in other brain areas. Finally, the major implications that could be allowed by a better understanding of this issue at theoretical and clinical points of view will be underlined. A particular emphasis will be put on the critical need to rapidly develop a combined neuroscience approach in order to further identify the structural and functional effects of binge drinking habits on the brain.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Binge drinking; Brain; Adolescence; Neuroscience; Alcohol-dependence

1. Introduction

La consommation excessive de boissons alcoolisées constitue un problème majeur de santé publique puisque l'abus et la dépendance à l'alcool sont directement impliqués dans 4 % des décès à l'échelle mondiale [1]. Les conséquences de l'alcoolodépendance sont désormais très clairement établies, l'alcool étant la substance psycho-active ayant le plus d'effets délétères pour l'individu, mais aussi pour son milieu familial, social et professionnel [2]. Cependant, les études scientifiques explorant les conséquences psychologiques, cognitives ou cérébrales de l'alcool se sont longtemps focalisées sur la population de patients alcoolodépendants présentant une consommation excessive et chronique d'alcool depuis plusieurs années ou décennies, ce qui a ainsi conduit à négliger presque complètement les conséquences d'autres modes de consommation. Cette centration sur l'alcoolodépendance a mené au présupposé selon lequel les effets néfastes de la consommation excessive d'alcool n'apparaîtraient qu'après une longue période de dépendance, et à la croyance encore largement répandue qu'une consommation modérée pourrait même avoir des effets bénéfiques pour le fonctionnement cardiaque ou cérébral [3,4]. La proposition d'une relative innocuité d'une consommation modérée a néanmoins été récemment mise en doute par des études démontrant que ce type de consommation chez des adultes non-dépendants est associé à des altérations cérébrales et cognitives marquées [5]. Il apparaît donc désormais assez clairement que, au-delà de l'alcoolodépendance, certains patterns de consommation d'alcool peuvent conduire à des conséquences jusqu'ici peu connues, ce qui doit conduire à investiguer de nouvelles populations. Dans ce cadre, l'étude du *binge drinking* constitue clairement une priorité, puisque les conséquences de ce phénomène, qui a pris une ampleur considérable durant les dernières années dans les sociétés occidentales, sont encore peu connues.

Le *binge drinking* ou «alcoolisation paroxystique intermittente» peut globalement se définir comme un pattern de consommation caractérisé par une prise d'alcool excessive mais épisodique, avec une alternance répétée entre des périodes d'intoxication intense et de sevrage. Un problème majeur lié à l'étude de cette population est l'absence totale de standardisation dans sa définition et de distinction claire avec d'autres appellations telles que *heavy drinking* ou *hazardous drinking*. En effet, malgré l'existence de propositions visant à cibler les variables majeures pour circonscrire ce phénomène [6], les critères et seuils choisis varient fortement d'un pays et d'une étude

à l'autre, certains se centrant sur une définition quantitative (p. ex. en termes de vitesse de consommation) là où d'autres mettent en avant des critères qualitatifs (p. ex. en termes de buts poursuivis par l'alcoolisation). La définition la plus communément admise définit le *binge drinking* comme la consommation d'au moins 4 (pour les femmes) ou 5 (pour les hommes) doses standard d'alcool (c'est-à-dire une boisson contenant 10 grammes d'éthanol pur) en une seule occasion au moins une fois toutes les deux semaines durant au moins six mois [7]. Quels que soient les critères choisis, ce mode de consommation classiquement observé en milieu étudiant tend clairement à se généraliser à des populations de plus en plus jeunes et a connu une expansion marquée durant la dernière décennie, de sorte qu'environ 40 à 50 pour cent des personnes âgées de 15 à 24 ans peuvent désormais être considérées comme *binge drinkers* dans les pays occidentaux [8].

Au vu de l'ampleur prise par le *binge drinking*, il apparaît majeur d'avoir une vision claire des conséquences de ce mode de consommation sur l'individu. Or, si les effets délétères du *binge drinking* sur l'équilibre psychologique, sur la santé physique ou encore sur les relations sociales apparaissent désormais bien étayés, il n'en va pas de même pour ses conséquences cérébrales. En effet, de manière surprenante, l'utilisation de techniques de neurosciences pour évaluer l'impact du *binge drinking* sur la structure et le fonctionnement du cerveau n'a émergé que durant ces cinq dernières années, et ce champ de recherche en est dès lors encore à ses balbutiements. La présente revue de la littérature visera dès lors dans un premier temps à souligner l'intérêt que représente cette exploration des déficits cérébraux chez les *binge drinkers*, avant de décrire les premiers résultats issus de la neuropsychologie, de l'électrophysiologie et de la neuroimagerie. Ensuite, quelques questions cruciales pour faire évoluer ce champ de recherche seront identifiées et discutées afin de clarifier les objectifs majeurs des études futures, avant de conclure en soulignant les perspectives théoriques et thérapeutiques centrales potentiellement permises par ce nouveau champ de recherche.

2. Intérêt de l'exploration des effets cérébraux du *binge drinking*

L'effet neurotoxique de l'alcool est établi depuis plusieurs décennies et les dommages cérébraux consécutifs à l'alcoolodépendance ont été largement explorés, dans un premier temps sur base d'études post-mortem puis via les techniques de neurosciences. Les individus alcoolodépendants présentent ainsi des

altérations structurelles et fonctionnelles dans un grand nombre de régions cérébrales, en particulier dans le cervelet, les aires limbiques et les lobes frontaux [9]. Cependant, ces études ayant été presque exclusivement conduites dans l'alcoolodépendance installée, peu de données sont disponibles pour clarifier le décours temporel d'apparition de ces troubles lors du développement et de la chronification de la pathologie. L'étude des altérations cérébrales chez des populations présentant d'autres modes de consommation excessive d'alcool permettrait donc de clarifier cette question, et le *binge drinking* constitue à ce titre une population de choix. En effet, il a été postulé que le *binge drinking* pourrait constituer une première étape vers le développement de l'alcoolodépendance [10], ces deux modes de consommation étant dès lors à considérer comme deux stades successifs d'un même phénomène et non comme deux entités qualitativement distinctes. Cette proposition conduit à postuler que les déficits cérébraux massifs observés dans l'alcoolodépendance pourraient apparaître avant la chronification de la pathologie et déjà être pour partie observables chez les *binge drinkers*.

Les études effectuées chez l'animal permettent de renforcer l'hypothèse que le *binge drinking* pourrait déjà être associé à des altérations cérébrales. En effet, d'une part, le *binge drinking* est caractérisé par une succession d'alternances entre des périodes d'alcoolisation excessive voire extrême et des moments de sevrage aigu. Cette consommation « en montagnes russes » apparaît particulièrement néfaste au plan cérébral, puisque des études animales [11] ont clairement montré que les dysfonctionnements neuronaux sont largement amplifiés dans ce type de consommation, en comparaison à une consommation quantitativement identique mais plus constante (p. ex. une consommation journalière modérée). D'autre part, le cerveau adolescent est encore immature et caractérisé par un ample remodelage des connexions neuronales, en particulier dans les régions frontales et hippocampales [12]. Il apparaît que les effets néfastes de l'alcool sur ce cerveau en développement sont largement amplifiés par rapport à ceux observés pour une consommation identique chez les sujets adultes [13]. Les effets combinés du mode de consommation et de l'immaturité cérébrale pourraient donc faire du *binge drinking* chez les jeunes un cocktail particulièrement dangereux ayant des conséquences dramatiques pour le fonctionnement cérébral.

Malgré ces observations conduisant à postuler l'apparition rapide d'altérations cérébrales lors des stades précoces de l'abus d'alcool, aucune étude expérimentale sur une population humaine de *binge drinkers* n'avait jusqu'il y a peu permis d'explorer directement cette question. En effet, bien que des études sur le *binge drinking* ou sur des modes de consommation similaires aient été conduites depuis une vingtaine d'années, ces études initiales ont exclusivement utilisé une approche comportementale ne permettant pas d'évaluer précisément le fonctionnement cérébral. Ainsi, beaucoup d'études se sont focalisées sur les conséquences à court terme du *binge drinking* [14], c'est-à-dire provoquées par l'alcoolisation aiguë (p. ex. risque suicidaire, conduite en état d'ivresse, conduites sexuelles à risque). D'autres études se sont penchées sur les effets délétères du *binge drinking* aux plans médical, psychologique, familial

ou sociétal [15], ce qui a notamment permis d'identifier clairement l'influence néfaste d'une consommation d'alcool précoce sur la santé physique et psychique, ou encore sur le parcours scolaire. Bien que ces observations aient permis de dresser un premier tableau clinique du *binge drinking* et aient confirmé empiriquement l'existence des conséquences délétères de cette pratique, elles n'ont pas permis une observation directe du fonctionnement cognitif et cérébral. Les études récentes, centrées sur l'utilisation de techniques de neurosciences et qui seront décrites ci-dessous, ont donc offert l'opportunité de compléter ces études antérieures et d'explorer un pan jusque-là totalement ignoré du *binge drinking*.

3. Connaissances actuelles : l'apport des neurosciences

L'essor des neurosciences a sans nul doute constitué, en permettant une observation précise de la structure et du fonctionnement cérébral, un tournant majeur pour un grand nombre de disciplines scientifiques, et notamment pour l'étude des conduites addictives. Bien qu'elles n'aient été appliquées que récemment à l'étude du *binge drinking*, ces techniques ont d'ores et déjà permis de répondre à de nombreuses questions concernant les atteintes cérébrales associées à ce mode de consommation. Les avancées majeures permises par la neuropsychologie, l'électrophysiologie et la neuroimagerie vont maintenant être décrites, avant de se focaliser sur quelques questions centrales restant à clarifier.

3.1. Neuropsychologie

Tout d'abord, des études neuropsychologiques basées sur l'administration de tâches cognitives évaluant une vaste gamme de fonctions ont permis de mettre en lumière l'apparition rapide de conséquences cognitives marquées chez les adolescents et jeunes adultes *binge drinkers*. En effet, il apparaît qu'une pratique du *binge drinking* durant une à deux années conduit déjà à une altération notable des fonctions perceptivo-motrices [16], mais aussi des habiletés d'attention, tant au niveau de la vigilance [17] que de l'attention divisée et soutenue [18]. En outre, des troubles mnésiques ont été mis en évidence, pour la mémoire de travail [17] et pour l'encodage et le rappel en mémoire à long terme [19]. Une étude comparant différents groupes d'âge a montré que les *binge drinkers* semblent présenter des performances mnésiques inférieures à celles de non-buveurs du même âge mais similaires à celles de participants sexagénaires non-buveurs, ce qui a conduit à la proposition que le *binge drinking* conduirait à un vieillissement cérébral prématuré [20]. Enfin, des études ont exploré les fonctions exécutives, qui sont connues pour être très largement altérées dans l'alcoolodépendance. Il semble que le *binge drinking* conduise également à des altérations de ces fonctions, en particulier pour l'inhibition et la prise de décision [21]. Étant donné l'importance des fonctions exécutives dans la régulation des comportements, et notamment dans le contrôle de la consommation d'alcool, ces déficits exécutifs pourraient conduire à un cercle vicieux favorisant l'apparition de l'alcoolodépendance, puisque les déficits provoqués par le *binge drinking* pourraient renforcer en retour la consommation

d'alcool en diminuant la capacité à réguler cette dernière. Ces études ont donc conduit à la description d'un profil complet de déficits dans le *binge drinking*, démontrant l'existence d'un impact rapide de cette pratique sur une vaste gamme de fonctions cognitives. Ces explorations neuropsychologiques ont ensuite été complétées par des explorations centrées directement sur l'observation de l'activité cérébrale.

3.2. Électrophysiologie

L'électrophysiologie a été utilisée pour identifier les activités cérébrales associées aux déficits observés au plan comportemental. En particulier, la technique des potentiels évoqués (dérivée de l'électroencéphalogramme) permet grâce à sa haute résolution temporelle d'identifier les composantes électrophysiologiques spécifiquement déficitaires lors d'une tâche cognitive, et ainsi de clarifier l'origine des altérations sur le continuum de traitement cognitif. Ainsi, les premières études menées chez les *binge drinkers* ont tout d'abord montré une désorganisation générale de l'activité électrique cérébrale [22], et ont identifié une altération de l'onde P3a, associée aux processus attentionnels [23]. Plus récemment, des modifications de l'onde P3b ont été décrites [24], cette composante étant associée à des traitements cognitifs de haut niveau et en particulier aux capacités d'inhibition et de prise de décision gérées par le cortex préfrontal. Son altération chez les *binge drinkers* renforce donc la proposition selon laquelle des troubles majeurs des fonctions exécutives caractériseraient ce mode de consommation. En outre, une corrélation hautement significative a été montrée entre l'ampleur de l'altération de l'onde P3b d'une part, et l'âge du début de consommation ainsi que l'intensité et la fréquence du *binge drinking* d'autre part [25]. En d'autres termes, les déficits cérébraux seraient d'autant plus marqués si la pratique de *binge drinking* est intense, ce qui était attendu, mais surtout si la consommation excessive a commencé à un âge précoce, ce qui renforce la proposition que les effets néfastes de l'alcool sont amplifiés lorsque le cerveau est encore en maturation. Comme cela sera encore souligné dans la section suivante, l'électrophysiologie a permis de clarifier des questions majeures dans cette problématique, mais sa faible résolution spatiale ne permet cependant pas de localiser précisément les régions cérébrales impliquées dans un déficit, et les techniques de neuroimagerie sont donc cruciales pour explorer plus avant cette question.

3.3. Neuroimagerie

La neuroimagerie, et en particulier l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a été utilisée pour cibler les altérations structurelles et fonctionnelles issues du *binge drinking*. Certaines études se sont tout d'abord centrées sur des populations d'adolescents présentant des conduites d'alcool-dépendance, et ont montré une atrophie de nombreuses structures cérébrales telles que le corps calleux, l'hippocampe et les régions préfrontales [26]. Plus récemment, des études ont exploré l'effet spécifique du *binge drinking*, décrivant tout d'abord au plan structurel des altérations de la matière blanche [27] et une

réduction de l'épaisseur corticale, en particulier chez les hommes [28]. Cependant, seulement cinq études ont à notre connaissance exploré les corrélats fonctionnels du *binge drinking* [29–33]. Ces études convergent clairement pour démontrer qu'au-delà des altérations structurelles, le *binge drinking* conduit également à une désorganisation du fonctionnement du cerveau durant l'accomplissement de tâches cognitives. En effet, il apparaît que le *binge drinking* est lié, lors d'épreuves de mémoire ou de prise de décision, à une réduction d'activité dans les aires préfrontales, hippocampales et occipitales, mais à l'inverse à une augmentation de cette activité dans l'amygdale, l'insula et les régions fronto-pariétales. En résumé, et bien que ce champ de recherche soit encore à un stade préliminaire, ce passage en revue de la littérature conduit au constat clair que les approches neuropsychologique, électrophysiologique et de neuroimagerie concordent pour conclure que le *binge drinking* chez les adolescents et jeunes adultes conduit rapidement à une altération des capacités cognitives et à des dysfonctionnements cérébraux marqués.

4. Focus sur cinq questions centrales

Sur base de la description générale des avancées permises par les neurosciences dans la compréhension des déficits cérébraux liés au *binge drinking*, cette section visera à approfondir cinq questions centrales liées à cette problématique, questions au sujet desquelles certaines données préliminaires ont déjà été récoltées mais qui restent cependant largement à investiguer et devraient à notre sens constituer une priorité pour les recherches futures.

4.1. La spécificité des déficits cérébraux associés au *binge drinking*

Les études de neurosciences présentées ci-dessus se fondaient sur la simple comparaison entre des sujets *binge drinkers* et des participants abstinentes (ou buveurs très occasionnels). Cette méthodologie a mené à identifier les déficits cérébraux associés au *binge drinking*, mais n'a pas permis de déterminer si ces altérations sont centralement liées à la quantité globale d'alcool consommée ou au pattern spécifique de consommation. En effet, comme cela a été souligné ci-dessus, l'alternance entre phases d'intoxication et de sevrage caractéristique du *binge drinking* pourrait être particulièrement néfaste pour le fonctionnement cérébral. Pour tester directement cette hypothèse, une étude électroencéphalographique [34] a comparé les activations cérébrales dans quatre groupes de 20 participants, à savoir des sujets témoins non-buveurs, des buveurs quotidiens (consommant trois à cinq doses d'alcool par jour, cinq à sept jours par semaine), des *binge drinkers* « modérés » (consommant cinq à 12 doses d'alcool par occasion, deux à trois fois par semaine) et des *binge drinkers* « intenses » (consommant plus de 10 doses d'alcool par occasion, trois à quatre fois par semaine). Ce design expérimental a permis de distinguer les effets « quantitatifs » (en comparant les *binge drinkers* modérés et intenses) et « qualitatifs » (en comparant les *binge drinkers* modérés aux buveurs quotidiens, ces deux groupes ayant une consommation hebdomadaire moyenne

d'alcool identique mais variant dans le mode de consommation) de la consommation d'alcool. Les résultats ont clairement montré que, alors qu'aucune altération cérébrale n'est observée chez les buveurs quotidiens par rapport aux non-buveurs, les *binge drinkers* modérés et intenses présentent des altérations marquées des composantes électrophysiologiques. Cette étude indique donc que, au-delà de l'effet lié à la quantité consommée (les déficits étant plus marqués chez les *binge drinkers* intenses), il existe bien un effet délétère spécifique du mode de consommation d'alcool associé au *binge drinking* : pour une quantité d'alcool identique, une consommation concentrée (chez les *binge drinkers* modérés) conduit à des altérations cérébrales beaucoup plus marquées qu'une consommation plus étalée (chez les buveurs quotidiens). En d'autres termes, les altérations cérébrales liées au *binge drinking* ne dépendent pas uniquement de la quantité consommée, mais aussi du mode de consommation. Cette première investigation chez l'humain de l'effet du mode de consommation devra cependant être confirmée par des études ultérieures déterminant plus précisément les seuils à partir desquels la dangerosité du pattern de consommation lié au *binge drinking* se manifeste.

4.2. L'influence du genre et de l'âge sur l'ampleur des déficits cérébraux

Bien que l'extrême majorité des études décrivent des déficits dans le *binge drinking*, une grande variabilité existe concernant les caractéristiques des populations investiguées, en particulier pour ce qui concerne le ratio de genre et l'âge des participants. L'influence de ces variables sur les résultats semble notable mais est à l'heure actuelle encore mal connue. Pour ce qui est du genre, le *binge drinking* est plus fréquemment observé chez les garçons, mais il semble que cet écart entre genres se soit réduit ces dernières années. Or, les effets cognitifs du *binge drinking* apparaissent plus marqués chez les filles que chez les garçons pour une consommation identique [32], et la population féminine pourrait donc être particulièrement à risque pour ce qui est des conséquences du *binge drinking* sur le cerveau. Cette suggestion a été renforcée par l'observation de corrélations plus marquées entre modifications d'épaisseur corticale et déficits dans des tâches cognitives chez les filles que chez les garçons pratiquant le *binge drinking* [32], mais cette question doit encore à ce jour être abordée par des études spécifiques. Pour ce qui concerne l'âge, des données concordantes semblent indiquer qu'un début plus précoce des habitudes de *binge drinking* est associé à des conséquences cérébrales plus marquées, ce qui est en concordance avec les connaissances concernant la maturation cérébrale. Cependant, l'ensemble des études effectuées jusqu'à présent se sont centrées sur des populations adolescentes ou jeunes adultes, et les effets cérébraux du *binge drinking* sur des populations plus jeunes est totalement inexploré. Or, au plan épidémiologique, la dernière décennie a été marquée par une généralisation du phénomène de *binge drinking* à des populations de plus en plus jeunes. Il apparaît donc urgent d'explorer l'influence cérébrale des premières consommations excessives d'alcool, dans l'enfance ou la pré-adolescence, d'autant qu'il a été récemment suggéré que l'apparition du *binge drinking* à

l'adolescence pourrait être favorisée par une initiation précoce de la consommation d'alcool durant l'enfance [35].

4.3. Le lien causal entre *binge drinking* et altérations

L'interprétation usuelle des déficits cognitifs et cérébraux observés chez les *binge drinkers* se fonde sur la présupposition que ces déficits sont consécutifs à la consommation excessive d'alcool. Si cette attribution causale semble logique au vu des effets neurotoxiques avérés de l'alcool, la plupart des études en neurosciences étaient fondées sur une seule session expérimentale, ce qui ne permet pas de voir l'évolution temporelle des troubles et surtout d'investiguer l'existence possible d'altérations cérébrales préalables à toute consommation d'alcool. Quelques études ont cependant utilisé un design longitudinal permettant d'explorer cette question. Ces explorations ont clairement mis à jour une apparition progressive des altérations du fonctionnement cérébral parallèlement à l'apparition et au développement des habitudes de *binge drinking*, ce qui renforce la proposition que le *binge drinking* est bien la cause de ces altérations [36–38]. En outre, sur base d'une évaluation électrophysiologique en test-retest, il a été montré qu'une pratique du *binge drinking* durant 9 mois, en l'absence de toute consommation antérieure d'alcool, suffit à faire apparaître un ralentissement persistant de l'activité cérébrale chez des sujets présentant à l'origine un fonctionnement cérébral normal [39]. Ceci indique que, même à court terme, le *binge drinking* conduit à un dysfonctionnement cérébral marqué, en l'absence de tout trouble préexistant. Cependant, ces résultats devront être approfondis lors d'études ultérieures, puisqu'il ne peut pas être à ce jour totalement exclu que certaines modifications cérébrales puissent être présentes dès avant la consommation d'alcool et influencer l'apparition du *binge drinking* dans certaines populations [40]. Ainsi, il a été récemment montré qu'une activité fronto-pariétale réduite avant toute consommation d'alcool serait un bon prédicteur du développement ultérieur de pratiques de *binge drinking* [37,41], et que la présence de biais attentionnels envers les stimulations liées à l'alcool constituerait également un facteur de vulnérabilité au *binge drinking*, en particulier chez les hommes [42,43].

4.4. L'hypothèse de continuité entre *binge drinking* et alcoolo-dépendance

L'observation d'un parallélisme dans les altérations liées au *binge drinking* et à l'alcoolo-dépendance, les régions frontales et temporales étant les plus touchées dans les deux cas [44], a conduit certains auteurs à formuler l'hypothèse de continuité [10]. Selon cette hypothèse, il existe un continuum au niveau des altérations cérébrales présentées par les *binge drinkers* et les patients alcoolo-dépendants, et ces deux modes de consommation sont à envisager comme deux étapes consécutives d'un même phénomène, conduisant à des déficits quantitativement différents mais qualitativement identiques (c'est-à-dire affectant les mêmes régions cérébrales et fonctions cognitives). Certaines données épidémiologiques sont venues renforcer cette proposition considérant le *binge drinking* comme une porte d'entrée vers

l'alcool-dépendance. En effet, bien qu'il apparaisse évident que la plupart des adolescents *binge drinkers* ne deviendront pas alcool-dépendants à l'âge adulte, la présence d'habitudes de *binge drinking* à l'adolescence triple la probabilité de développer ultérieurement une alcool-dépendance [45]. Bien que cette proposition soit encore fort hypothétique, le *binge drinking* durant l'adolescence pourrait donc constituer un terrain favorable au développement de l'alcool-dépendance [46].

4.5. L'hypothèse de compensation des déficits cérébraux

S'il y a désormais consensus concernant la présence d'altérations cérébrales dans le *binge drinking*, des études récentes en neuroimagerie ont postulé que les *binge drinkers* pourraient ne pas être uniquement caractérisés par une sous-activation d'aires cérébrales, mais présenteraient également une sur-activation compensatoire d'autres aires pour pallier la déficition des régions déficitaires. Ainsi, dans une tâche de mémoire de travail, il a été montré que le *binge drinking* est associé à une réduction d'activation des régions impliquées dans ces traitements mnésiques (en particulier les régions hippocampales) mais également à une sur-activation d'autres régions (en l'occurrence des régions frontales et l'aire motrice supplémentaire), non présente chez les sujets témoins [29,30]. Cette compensation permettrait aux *binge drinkers* de maintenir une performance relativement préservée dans certaines tâches, malgré la présence d'activités cérébrales déficitaires. Le *binge drinking* ne serait donc pas uniquement associé à une réduction de l'activité du cerveau mais davantage à une réorganisation du fonctionnement cérébral conduisant à une double modification : d'une part, des déficits d'activité dans les régions usuellement impliquées dans une tâche et, d'autre part, une sur-activation compensatoire d'autres aires cérébrales normalement non activées par la tâche en cours. Il se pourrait dès lors également que la transition du *binge drinking* à l'alcool-dépendance soit marquée par la disparition de ces activations compensatoires lors de la généralisation des altérations cérébrales, conduisant à l'apparition chez les sujets alcool-dépendants de déficits comportementaux marqués, encore indétectables chez les *binge drinkers* car compensés par des activations d'aires cérébrales préservées. Néanmoins, la rareté actuelle des études soutenant cette hypothèse de compensation et l'absence complète d'exploration de la transition entre *binge drinking* et alcool-dépendance ne permettent pas de fonder ces propositions sur une validation empirique solide. Ici encore, des études complémentaires sont nécessaires pour tester plus spécifiquement la présence d'une compensation cérébrale et son évolution dans le décours de la pathologie.

5. Perspectives et conclusion

Le passage en revue de la littérature disponible et le recensement des questions majeures pour les recherches futures conduisent à un double constat concernant l'exploration des corrélats cérébraux du *binge drinking*. D'une part, ce champ de recherche, quoiqu'encore fort jeune, est en pleine expansion et des données concordantes s'accumulent pour souligner

la présence d'altérations majeures apparaissant rapidement chez les *binge drinkers*. Plusieurs articles de synthèse récemment publiés sur cette thématique confirment l'engouement actuel pour explorer ces altérations [44,47,48]. Mais d'autre part, un grand nombre de questions essentielles pour la compréhension de ce trouble restent peu voire pas explorées, et il est encore à l'heure actuelle impossible d'avoir une description précise du timing d'apparition et de l'ampleur des dysfonctionnements cérébraux structurels et fonctionnels dans le *binge drinking*. Au-delà des questions abordées dans la section précédente, d'autres thématiques essentielles restent en effet à ce jour à investiguer. En particulier, le présent article s'est centré sur l'exploration spécifique du *binge drinking*, mais dans la réalité les jeunes pratiquant le *binge drinking* le font rarement de manière isolée. En effet, la consommation d'alcool est très fréquemment associée à d'autres toxicomanies et plus généralement à des comorbidités avec d'autres troubles psychiatriques cliniques ou sous-cliniques. Quelques études ont déjà montré que les effets cognitifs du *binge drinking* pourraient être accentués lorsque des affects dépressifs sont simultanément présents [49], ou encore que la consommation concomitante de cannabis pourrait moduler les effets cérébraux du *binge drinking* [31]. Les études futures devront donc envisager ces comorbidités et l'effet de leurs interactions sur les conséquences de la consommation d'alcool. Par ailleurs, les études de neurosciences se sont jusqu'ici focalisées sur des populations d'adolescents et de jeunes adultes, et les conséquences cérébrales du *binge drinking* dans d'autres populations restent inconnues. Cela est particulièrement vrai pour les populations plus jeunes chez qui le *binge drinking* se développe rapidement, mais également chez les populations plus âgées. En effet, il a été montré que la pratique du *binge drinking* est également fort présente dans les populations adultes [50], mais les effets cérébraux de ce mode de consommation sur un cerveau mature restent à investiguer. Enfin, l'évolution des altérations cérébrales après l'arrêt du *binge drinking* sont également à ce jour inconnues. Bien que le *binge drinking* puisse constituer une porte d'entrée vers l'alcool-dépendance, la plupart des jeunes *binge drinkers* voient leur consommation d'alcool se réduire lors du passage à l'âge adulte, et il semble donc important de déterminer si les altérations provoquées par l'alcool persistent ou se réduisent avec l'abstinence. Des données récentes suggèrent que l'arrêt du *binge drinking* peut conduire à une récupération des capacités cognitives déficitaires à moyen terme [51], mais aucune exploration en neuroimagerie n'a jusqu'ici confirmé cette proposition. En tous les cas, les données prometteuses issues de diverses techniques devraient conduire au développement d'une approche de neurosciences intégrées, combinant les atouts de la neuropsychologie, de l'électrophysiologie, et de la neuroimagerie afin de cibler avec précision les altérations cérébrales présentées par les *binge drinkers*. En outre, ces données de neurosciences devront ensuite être insérées dans des modélisations plus holistiques du *binge drinking*, combinant les observations issues de la psychologie et de la psychiatrie, mais également de l'épidémiologie ou de la sociologie.

Malgré les limites actuelles, le développement des connaissances concernant les corrélats cérébraux du *binge drinking* pourrait clairement conduire à des implications majeures, tant

au plan fondamental que clinique. D'un point de vue théorique, identifier précisément la temporalité de développement des troubles cérébraux lors de la consommation excessive d'alcool permettrait d'améliorer la compréhension des sources de l'alcool-dépendance et d'identifier les facteurs favorisant son développement. En particulier, les modèles les plus influents actuellement dans le champ des addictions sont les modèles *dual-process* [52], qui proposent que l'addiction se fonde sur un déséquilibre entre deux systèmes cérébraux :

- le système « réflexif-cognitif », gérant les comportements contrôlés et sous-tendu par les aires préfrontales et orbito-frontales ;
- le système « affectif-automatique » initiant les réponses automatiques et impulsives et sous-tendu par les régions limbiques.

Selon ces modèles, l'alcool-dépendance serait due à un déséquilibre entre un système réflexif sous-activé (conduisant à une désinhibition et à l'impulsivité) et un système affectif suractivé (conduisant notamment à une sur-activation face aux stimuli liés à l'alcool). Si ces modèles apparaissent bien étayés dans l'alcool-dépendance, l'origine de ce déséquilibre entre systèmes cérébraux est encore mal comprise, puisque peu de données existent sur le décours temporel d'apparition de ce déficit. L'exploration du *binge drinking* pourrait fournir des informations précieuses pour ces modèles, notamment parce que le cerveau adolescent semble constituer une fenêtre de vulnérabilité due à la maturation différenciée des deux systèmes cérébraux. En effet, le système affectif-limbique a une maturation plus précoce que le système réflexif-préfrontal, ce qui pourrait sous-tendre la difficulté des adolescents à contrôler leurs comportements d'alcoolisation [53]. Observer ce déséquilibre entre systèmes chez l'adolescent *binge drinker* pourrait donc, au-delà de la compréhension des déficits cérébraux liés au *binge drinking*, largement enrichir les modèles *dual-process* des addictions. L'exploration spécifique du système émotionnel dans le *binge drinking* pourrait aussi permettre de comprendre le développement des troubles émotionnels et interpersonnels dans l'alcool-dépendance. En effet, les patients alcool-dépendants présentent des altérations émotionnelles et sociales marquées [54,55] mais dont l'origine et les liens causaux avec la consommation d'alcool sont encore peu connus. L'étude du *binge drinking* pourrait permettre de mieux cerner l'apparition de ces troubles émotionnels, ce qui est corroboré par l'observation récente d'altérations cérébrales lors du traitement de stimulations émotionnelles chez les *binge drinkers* [56].

D'un point de vue clinique, l'observation répétée d'altérations cognitives et cérébrales chez les *binge drinkers* pourrait conduire à développer des programmes d'intervention préventifs et prophylactiques avec un double objectif. D'une part, un défi majeur semble être de retarder au maximum l'apparition des premières consommations d'alcool et leur expansion vers le *binge drinking*. Une vaste gamme de programmes préventifs, notamment basés sur l'entretien motivationnel, ont été développés, mais leur efficacité reste à ce stade modeste [57]. Au vu de l'effet délétère d'un début

précoce de la consommation, le développement de programmes à l'efficacité validée afin de retarder le début de consommation devrait constituer un objectif majeur d'intervention auprès des enfants et adolescents. D'autre part, une fois le *binge drinking* installé, une visée prioritaire devrait être de réhabiliter les fonctions cognitives altérées afin de rendre à l'individu les capacités, en particulier au niveau exécutif, de reprendre le contrôle de sa consommation d'alcool et d'éviter le passage vers l'alcool-dépendance. Des programmes de remédiation cognitive, qui ont prouvé leur efficacité chez des sujets alcool-dépendants [58], pourraient dans ce cadre être adaptés pour être appliqués aux *binge drinkers*.

Quoi qu'il en soit, et malgré l'aspect préliminaire des données actuellement disponibles, il ne fait plus aucun doute que le *binge drinking* a des effets délétères pour le fonctionnement psychologique, cognitif et cérébral, et ce d'autant plus s'il débute à un âge précoce. La généralisation récente du phénomène à des populations de plus en plus jeunes devrait dès lors faire du *binge drinking* une préoccupation centrale dans les pays occidentaux et conduire au développement de stratégies sociétales cohérentes pour lutter contre ce phénomène. Au-delà des interventions préventives au plan psychologique, une véritable politique de santé publique devrait être mise en place, politique comprenant outre le volet préventif un volet plus économique basé sur la réduction de disponibilité et l'augmentation des prix des boissons alcoolisées, afin d'en limiter l'accès aux populations les plus jeunes. Mais bien que des propositions aient déjà été faites dans ce sens en Europe, le développement d'une approche de prévention cohérente constitue encore à ce jour un vœu pieux dans la majorité des pays touchés par le *binge drinking*.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

L'auteur est financé par le Fonds Belge de la Recherche Scientifique (FRS-FNRS) en tant que chercheur qualifié. Cette étude a été soutenue par un fonds de recherche de l'IREB (Institut de Recherches Scientifiques sur les Boissons). L'auteur tient à remercier le professeur Isabelle Roskam pour son invitation à rédiger le présent article.

Références

- [1] Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009;373:2223–33.
- [2] Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 2010;376:1558–65.
- [3] Ngandu T, Helkala EL, Soininen H, Winblad B, Tuomilehto J, Nissinen A, et al. Alcohol drinking and cognitive functions: findings from the Cardiovascular Risk Factors Aging and Dementia (CAIDE) Study. *Demen Geriatr Cogn Disord* 2007;23:140–9.

- [4] Thompson PL. J-curve revisited: cardiovascular benefits of moderate alcohol use cannot be dismissed. *Med J Aust* 2013;198:419–22.
- [5] Anderson ML, Nokia MS, Govindaraju KP, Shors TJ. Moderate drinking? Alcohol consumption significantly decreases neurogenesis in the adult hippocampus. *Neuroscience* 2012;224:202–9.
- [6] Townshend JM, Duka T. Patterns of alcohol drinking in a population of young social drinkers: a comparison of questionnaire and diary measures. *Alcohol Alcohol* 2002;37:187–92.
- [7] Keller S, Maddock JE, Laforge RG, Velicer WF, Basler HD. Binge drinking and health behavior in medical students. *Addict Behav* 2007;32:505–15.
- [8] Archie S, Zangeneh Kazemi A, Akhtar-Danesh N. Concurrent binge drinking and depression among Canadian youth: prevalence, patterns, and suicidality. *Alcohol* 2012;46:165–72.
- [9] Bühler M, Mann K. Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:1771–93.
- [10] Enoch MA. Genetic and environmental influences on the development of alcoholism: resilience vs. risk. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1094:193–201.
- [11] Pascual M, Blanco AM, Cauli O, Miñarro J, Guerri C. Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats. *Eur J Neurosci* 2007;25:541–50.
- [12] Blakemore SJ. Imaging brain development: the adolescent brain. *Neuroimage* 2012;61:397–406.
- [13] Bava S, Tapert SF. Adolescent brain development and the risk for alcohol and other drug problems. *Neuropsychol Rev* 2010;20:398–413.
- [14] Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet* 2005;365:519–30.
- [15] Laghi F, Baiocco R, Lonigro A, Capacchione G, Baumgartner E. Family functioning and binge drinking among Italian adolescents. *J Health Psychol* 2012;17:1132–41.
- [16] Brumback T, Cao D, King A. Effects of alcohol on psychomotor performance and perceived impairment in heavy binge social drinkers. *Drug Alcohol Depend* 2007;91:10–7.
- [17] Townshend JM, Duka T. Binge drinking, cognitive performance and mood in a population of young social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:317–25.
- [18] Zeigler DW, Wang CC, Yeast RA, Dickinson BD, McCaffree MA, Robinson CB, et al. The neurocognitive effects of alcohol on adolescents and college students. *Prev Med* 2005;40:23–32.
- [19] Scaife JC, Duka T. Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;93:354–62.
- [20] Sanhueza C, García-Moreno LM, Expósito J. Weekend alcoholism in youth and neurocognitive aging. *Psicothema* 2011;23:209–14.
- [21] Goudriaan AE, Grekin ER, Sher KJ. Decision making and binge drinking: a longitudinal study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:928–38.
- [22] Courtney KE, Polich J. Binge drinking effects on EEG in young adult humans. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:2325–36.
- [23] Ehlers CL, Phillips E, Finnerman G, Gilder D, Lau P, Criado J. P3 components and adolescent binge drinking in Southwest California Indians. *Neurotoxicol Teratol* 2007;29:153–63.
- [24] Crego A, Cadaveira F, Parada M, Corral M, Caamaño-Isorna F, Rodríguez Holguín S. Increased amplitude of P3 event-related potential in young binge drinkers. *Alcohol* 2012;46:415–25.
- [25] López-Caneda E, Cadaveira F, Crego A, Doallo S, Corral M, Gómez-Suárez A, et al. Effects of a persistent binge drinking pattern of alcohol consumption in young people: a follow-up study using event-related potentials. *Alcohol Alcohol* 2013;48:464–71.
- [26] De Bellis MD, Narasimhan A, Thatcher DL, Keshavan MS, Soloff P, Clark DB. Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:1590–600.
- [27] McQueeney T, Schweinsburg BC, Schweinsburg AD, Jacobus J, Bava S, Frank LR, et al. Altered white matter integrity in adolescent binge drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:1278–85.
- [28] Squeglia LM, Sorg SF, Schweinsburg AD, Wetherill RR, Pulido C, Tapert SF. Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;220:529–39.
- [29] Campanella S, Peigneux P, Petit G, Lallemand F, Saeremans M, Noël X, et al. Increased cortical activity in binge drinkers during working memory task: a preliminary assessment through a functional magnetic resonance imaging study. *PLoS ONE* 2013;8:e62260.
- [30] Schweinsburg AD, McQueeney T, Nagel BJ, Eyer LT, Tapert SF. A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol* 2010;44:111–7.
- [31] Schweinsburg AD, Schweinsburg BC, Nagel BJ, Eyer LT, Tapert SF. Neural correlates of verbal learning in adolescent alcohol and marijuana users. *Addiction* 2011;106:564–73.
- [32] Squeglia LM, Schweinsburg AD, Pulido C, Tapert SF. Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: differential gender effects. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:1831–41.
- [33] Xiao L, Bechara A, Gong Q, Huang X, Li X, Xue G, et al. Abnormal affective decision making revealed in adolescent binge drinkers using a functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Addict Behav* 2013;27:443–54.
- [34] 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. *Clin Neurophysiol* 2012;123:892–901.
- [35] Sanchez ZM, Santos MG, Pereira AP, Nappo SA, Carlini EA, Carlini CM, et al. Childhood alcohol use may predict adolescent binge drinking: a multivariate analysis among adolescents in Brazil. *J Pediatr* 2013;163:363–8.
- [36] Lisdahl KM, Thayer R, Squeglia LM, McQueeney TM, Tapert SF. Recent binge drinking predicts smaller cerebellar volumes in adolescents. *Psychiatry Res* 2013;211:17–23.
- [37] Squeglia LM, Pulido C, Wetherill RR, Jacobus J, Brown GG, Tapert SF. Brain response to working memory over three years of adolescence: influence of initiating heavy drinking. *J Stud Alcohol Drugs* 2012;73:749–60.
- [38] Squeglia LM, Spadoni AD, Infante MA, Myers MG, Tapert SF. Initiating moderate to heavy alcohol use predicts changes in neuropsychological functioning for adolescent girls and boys. *Psychol Addict Behav* 2009;23:715–22.
- [39] 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. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:111–8.
- [40] Wetherill RR, Squeglia LM, Yang TT, Tapert SF. A longitudinal examination of adolescent response inhibition: neural differences before and after the initiation of heavy drinking. *Psychopharmacology (Berl)* 2013 [In press].
- [41] Norman AL, Pulido C, Squeglia LM, Spadoni AD, Paulus MP, Tapert SF. Neural activation during inhibition predicts initiation of substance use in adolescence. *Drug Alcohol Depend* 2011;119:216–23.
- [42] Petit G, Kornreich C, Maurage P, Noël X, Letesson C, Verbanck P, et al. Early attentional modulation by alcohol-related cues in young binge drinkers: an event-related potentials study. *Clin Neurophysiol* 2012;123:925–36.
- [43] Petit G, Kornreich C, Verbanck P, Campanella S. Gender differences in reactivity to alcohol cues in binge drinkers: a preliminary assessment of event-related potentials. *Psychiatry Res* 2013;209:494–503.
- [44] Hermens DF, Lagopoulos J, Tobias-Webb J, De Regt T, Dore G, Juckes L, et al. Pathways to alcohol-induced brain impairment in young people: a review. *Cortex* 2013;49:3–17.
- [45] Bonomo YA, Bowes G, Coffey C, Carlin JB, Patton GC. Teenage drinking and the onset of alcohol dependence: a cohort study over seven years. *Addiction* 2004;99:1520–8.
- [46] Tucker JS, Orlando M, Ellickson PL. Patterns and correlates of binge drinking trajectories from early adolescence to young adulthood. *Health Psychol* 2003;22:79–87.
- [47] Jacobus J, Tapert SF. Neurotoxic effects of alcohol in adolescence. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:703–21.
- [48] Maurage P, Petit G, Campanella S. Pathways to alcohol-induced brain impairment in young people: a review by Hermens et al., 2013. *Cortex* 2013;49:1155–9.

- [49] Hermens DF, Lee RS, De Regt T, Lagopoulos J, Naismith SL, Scott EM, et al. Neuropsychological functioning is compromised in binge drinking young adults with depression. *Psychiatry Res* 2013;210:256–62.
- [50] Emslie C, Lewars H, Batty GD, Hunt K. Are there gender differences in levels of heavy, binge and problem drinking? Evidence from three generations in the west of Scotland. *Public Health* 2009;123:12–4.
- [51] Mota N, Parada M, Crego A, Doallo S, Caamaño-Isorna F, Rodríguez Holguín S, et al. Binge drinking trajectory and neuropsychological functioning among university students: a longitudinal study. *Drug Alcohol Depend* 2013;133:108–14.
- [52] Noël X, Brevers D, Bechara A. A neurocognitive approach to understanding the neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23:632–8.
- [53] Clark DB, Thatcher DL, Tapert SF. Alcohol, psychological dysregulation, and adolescent brain development. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32:375–85.
- [54] Maurage P, Campanella S, Philippot P, Charest I, Martin S, de Timary P. Impaired emotional facial expression decoding in alcoholism is also present for emotional prosody and body postures. *Alcohol Alcohol* 2009;44:476–85.
- [55] Maurage P, Joassin F, Philippot P, Heeren A, Vermeulen N, Mahau P, et al. Disrupted regulation of social exclusion in alcohol-dependence: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:2067–75.
- [56] Maurage P, Bestelmeyer PE, Rouger J, Charest I, Belin P. Binge drinking influences the cerebral processing of vocal affective bursts in young adults. *Neuroimage Clin* 2013;3:218–25.
- [57] Scott-Sheldon LA, Terry DL, Carey KB, Garey L, Carey MP. Efficacy of expectancy challenge interventions to reduce college student drinking: a meta-analytic review. *Psychol Addict Behav* 2012;26:393–405.
- [58] Rupp CI, Kemmler G, Kurz M, Hinterhuber H, Fleischhacker WW. Cognitive remediation therapy during treatment for alcohol dependence. *J Stud Alcohol Drugs* 2012;73:625–34.