



HAL
open science

Caractérisation du Trouble de l'Usage de l'Alcool : Une approche transculturelle bio-psycho-sociale en France, au Bénin et au Togo

Thibaut Gellé

► **To cite this version:**

Thibaut Gellé. Caractérisation du Trouble de l'Usage de l'Alcool : Une approche transculturelle bio-psycho-sociale en France, au Bénin et au Togo. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2023. Français. NNT : 2023LIMO0106 . tel-04401478

HAL Id: tel-04401478

<https://theses.hal.science/tel-04401478>

Submitted on 17 Jan 2024

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

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

Université de Limoges

ED 652 - Biologie, Chimie, Santé (BCS)

**U1094 Inserm U270 IRD – EpiMaCT - Épidémiologie des maladies chroniques
en zone tropicale**

Thèse pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Limoges
Santé publique, épidémiologie, environnement et sociétés

Présentée et soutenue par
Thibaut Gellé

Le 14 décembre 2023

**Caractérisation du Trouble de l'Usage de l'Alcool : Une
approche transculturelle bio-psycho-sociale en France, au
Bénin et au Togo**

Thèse dirigée par Pr. Philippe NUBUKPO

JURY :

Président du jury

Mr. Pierre-Marie Preux, Professeur, EpiMaCT, Université de Limoges, France

Rapporteurs

Mr. Mickaël Naassila, Professeur, GRAP, Université de Picardie, France

Mr. Edgard Brice Ngoungou, Professeur, DEBIM-UREMSCE, Université de Libreville,
Gabon

Examineurs

Mme. Valériane Leroy, Directrice de recherche, CERPO, Université de Toulouse 3,
France

Mme. Fuschia Serre, Ingénieure de recherche, SANPSY, Université de Bordeaux,
France

A mes parents.

*“The cosmos is within us. We are made of star-stuff. We are a way for the universe to know
itself.”*

Carl Sagan

SERMENT DU DOCTORANT

« En présence de mes pairs. Parvenu à l'issue de mon doctorat en santé publique, option épidémiologie, et ayant ainsi pratiqué, dans ma quête du savoir, l'exercice d'une recherche scientifique exigeante, en cultivant la rigueur intellectuelle, la réflexivité éthique et dans le respect des principes de l'intégrité scientifique, je m'engage, pour ce qui dépendra de moi, dans la suite de ma carrière professionnelle quel qu'en soit le secteur ou le domaine d'activité, à maintenir une conduite intègre dans mon rapport au savoir, mes méthodes et mes résultats. »

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de thèse, le Professeur Philippe Nubukpo. Travailler avec vous ces dernières années a été un immense privilège et un honneur. En plus de nos nombreuses discussions autour de l'addictologie et de la recherche, je n'oublie pas nos rires lors de nos missions et formations. Si le travail de terrain s'est aussi bien déroulé, c'est entièrement grâce à vous. Vous m'avez présenté à votre famille, à vos amis et m'avez donné des adresses, faisant du Togo une véritable terre d'accueil. Cher Maître, un grand merci d'avoir partagé vos connaissances, expériences et votre soutien durant ces trois dernières années. Recevez mon amitié et mon profond respect, Kodjo.

Je voudrais ensuite remercier les membres du jury qui ont accepté de juger ce travail.

Au Professeur Edgard Brice Ngoungou et au Professeur Mickael Naassila de m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de cette thèse. Un très grand merci.

Au Docteur Fuschia Serre et au Docteur Valériane Leroy pour avoir accepté d'évaluer cette thèse en tant qu'examinatrices. Mes sincères remerciements.

Au Professeur Pierre-Marie Preux pour l'immense que vous me faites en acceptant la présidence de ce jury. Je n'oublierai jamais vos précieux conseils et vos encouragements durant ces dernières années. À cela s'ajoutent tous les bons moments que nous avons partagés lors de nos différentes missions à Erice et l'ADELFI. Mais aussi toutes nos conversations sur le seigneur des anneaux, Star Wars, l'astronomie, les IA, les échecs etc. Trouvez dans ces quelques mots toute ma reconnaissance pour votre confiance et notre amitié.

Ce travail de thèse n'aurait pas pu voir le jour sans le soutien et l'implication d'un grand nombre de personnes au Togo, au Bénin et en France.

À l'ensemble des partenaires du Togo.

Aux membres du CARESP :

Au Professeur Didier Ekouevi. Un grand merci pour votre soutien et votre engagement ces dernières années. Soyez assuré, Professeur, de mon profond respect et de ma reconnaissance.

À Monsieur Dodji Klutse pour avoir géré de nombreuses missions et imprévus liés à ce projet. Merci beaucoup.

Au Docteur Roméo Togan. Sans toi, je n'aurais jamais pu réaliser cette thèse sans tout le travail que tu as accompli. Tu as été un précieux collègue et un très bon ami. Tu deviendras un excellent épidémiologiste et j'ai hâte de collaborer à nouveau avec toi. Un grand merci.

A Monsieur Martin Tchankoni. Encore un grand merci Martin pour ton aide, que ce soit en biostats, Rstudio, méthodologie tout au long de cette thèse. Mais aussi pour ton accueil lors de ma venue à Lomé.

Au Directeur préfectoral de la santé du district de Yoto :

Au Docteur Assih, un très grand merci pour votre soutien à la réalisation de ce projet. Recevez mon profond respect.

Aux membres du CHU Campus et du CHU de Kara :

Au Professeur Valentin Dassa. Vous m'avez aidé à maintes reprises, en m'aidant à adapter les outils et en me prodiguant vos précieux conseils en addictologie et psychiatrie, notamment sur les masques culturels. Recevez, Professeur, mon profond respect.

Au Docteur Jean Claude Wenkourama. Tu as été un élément capital dans ce projet grâce à tes conseils, ton professionnalisme et ta bonne humeur. Reçois, cher Jean Claude, mes amitiés.

Au Docteur Selon Zinsou Degboe. Ton aide, ton travail et tes conseils ont été inestimables. J'espère que nous finaliserons bientôt ce projet de master 2 à Limoges. Sois assuré de ma reconnaissance et amitié.

A tous les enquêteurs de ce projet, que ce soit en population générale ou hospitalière, un très grand merci !

Aux membres de l'ONG RAPAA :

Aux Docteurs Toure et Grunitzky. Le travail que vous accomplissez avec l'ONG RAPAA est essentiel et primordial. Vos actions d'accompagnement et de sensibilisation sur les thématiques de l'addiction sont remarquables. Vous nous avez grandement aidés et conseillés. Sans vous et les membres de RAPAA, notre projet n'aurait pas été possible. Veuillez recevoir mon profond respect. Merci infiniment.

A l'ensemble des membres du café Bagui et du restaurant Dumenu :

Comment ne pas te remercier, toi Lauretta, pour tout ce que tu as fait pour moi au cours de mes missions au Togo. Ta gentillesse, ton accueil, ta bonne humeur et ton rire contagieux m'ont profondément marqué. Ta famille et toi m'avez ouvert les bras, et je vous en serai éternellement reconnaissant. Sois assurée de ma profonde gratitude.

A toi Daniel ainsi que tous les autres membres, encore un grand merci pour votre accueil et gentillesse.

A l'ensemble des partenaires du Bénin.

Aux membres du LEMACEN :

Au Professeur Dismand Houinato. Vous m'avez accompagné dans la réalisation de ce projet depuis le début. Merci pour votre soutien et vos conseils experts, qu'ils concernent l'épidémiologie ou le transfert des échantillons. Soyez assuré, Professeur, de mon profond respect.

Au Docteur Hélène Robin Sacca. Chère Hélène, pour faire simple, cette thèse n'aurait jamais pu voir le jour sans ton aide. Tu as été absolument essentielle dans ce projet, que ce soit lors de sa conception, de sa mise en œuvre ou pour les échantillons, etc. Il n'y a pas une étape que nous aurions pu franchir sans ton aide. De plus, ton accueil, ta gentillesse et ton amitié

ont été plus que précieux tout au long de ce projet. Je n'oublierai pas tout ce que tu as fait pour moi et pour ce projet. Sois assurée de ma gratitude.

A Monsieur Richard Biaou et à Monsieur Terence Totah. Un très grand merci Richard pour ton implication et ton professionnalisme dans la réalisation de ce projet. A toi Terence, pour ton travail de titan sur la numérisation des questionnaires. Recevez messieurs, mon profond respect.

A Monsieur Barnabé Boton. Un grand merci à toi Barnabé pour ton implication dans ce projet, notamment dans le transporteur des échantillons. Sois assuré de ma reconnaissance.

A tous les enquêteurs je vous dis merci !

Aux membres du CNHU et du CHU de Parakou :

Aux Professeurs Gansou et Tognon, Un grand merci à vous, messieurs les Professeurs, pour votre soutien et implication dans ce projet. Recevez mon profond respect.

Aux Professeurs Thierry Adoukonou et Dieudonné Gnonlonfoun, À toi, Thierry, pour tes conseils tout au long de ces trois années, ainsi que pour ta « technique secrète » avant les oraux ! À toi, Dieudonné, pour ton aide à la réalisation de ce projet. Soyez assurés, chers amis, de mon profond respect.

Aux membres de l'équipe SANPSY de Bordeaux :

Au Professeur Marc Auriacombe, un très grand merci Professeur pour votre participation dans ce projet au sein du conseil scientifique. Nous n'aurions pas pu réaliser les enquêtes sans l'outil MINI que vous et votre équipe avez mis au point. Soyez assuré de ma gratitude.

Au Docteur Fuschia Serre, je n'aurais sans doute pas pu réaliser cette thèse sans l'opportunité que tu m'as offerte de me former et de travailler en addictologie au sein du laboratoire SANPSY en 2019. J'espère très sincèrement que nous serons amenés à collaborer à nouveau sur d'autres projets. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon amitié.

A tous les membres de la recherche de SANPSY que j'ai pu côtoyer, un grand merci à vous tous : Jean-Marc, Charlotte, Lucie, Laura, Sarah et Emma (fier d'être de la même promo que toi !). Grâce à vous, j'ai beaucoup appris en addictologie, mais aussi énormément rigolé !

Aux membres de l'unité de recherche et d'innovation du CH Esquirol :

Aux Docteurs Aude Paquet et Aurélie Lacroix, mes deux grandes sœurs, depuis le début vous m'avez toujours soutenu, écouté, aidé, conseillé... J'ai adoré toutes nos conversations et les rires (oui, oui, même jaunes) qu'elles ont pu susciter. J'ai plus que hâte de continuer à collaborer avec vous sur de nouveaux projets. À vous deux, merci pour tout.

A Monsieur Théodore Vinais, cher ami, tu te retrouves ici mais tu risques aussi de retrouver ton nom plus bas. Tout comme les deux grandes sœurs, tu as réalisé un travail colossal dans cette thèse (dans sa relecture, déjà rien que ça, franchement ... merci) mais aussi pour les deux projets ALCOTRANS et ED-BIO. Tes précieux conseils et ton soutien tout au long de cette thèse ont été plus que nécessaires. À cela on peut ajouter les pauses café avec le Dr

Auger et on est complet ! Sans pression, mais la prochaine thèse, c'est toi le patron ! Un très grand merci.

A toi, Brigitte, qui m'aides dans mes projets depuis 2017 avec ED-BIO ! Tout le travail que tu as réalisé dans ce projet avec toutes les inclusions, les informations, la veille des admissions, préparé tous mes dossiers pour que je puisse m'y retrouver à chaque fois ! Tu as été une collègue et amie précieuse dans ce projet. À toi, Alexandre, pour ton travail dans les inclusions et nos conversations sur Star Wars, notamment Le Mandalorian ! À toi, Sandrine, qui me vois aussi aller et venir à l'URI depuis 2017, toujours un mot gentil et un sourire pour m'accueillir. À toi, Mireille, pour le suivi de ce projet mais surtout pour nos rires quel que soit le sujet ! Il faut absolument que l'on programme une mission au Congo maintenant ! À toi, Thomas, tu t'es approprié ce projet à une vitesse folle et as été d'une aide considérable à la réalisation de ce projet, dans la formation des enquêteurs, l'amélioration du questionnaire, etc., et pour terminer, les alokos (mais pour ça, pas merci hein). Bon courage pour la suite, Docteur !

Au Docteur Murielle Girard, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, Murielle. Mon parcours en psychiatrie, puis en thèse, est grâce à vous. Pour cela, soyez assurée de ma profonde gratitude.

Aux membres de l'équipe EpiMaCT :

Au Docteur Farid Boumediene, cher Farid, je ne sais pas comment j'aurais pu réaliser cette thèse sans ton aide quasi quotidienne. Tu m'as remotivé, formé à de nombreux outils, ouvert ta porte à chaque fois que j'en avais besoin. Je ne te remercierai jamais assez pour tous les conseils que tu m'as donnés dans cette thèse.

Au Docteur Maëlen Guerchet, tu m'as tellement aidé dans ce projet avec tous tes conseils, et ton expertise dans la conduite de ces enquêtes. Un grand merci.

Au Docteur Aurélien Mercier, je ne vois pas comment j'aurais pu faire pour les échantillons biologiques sans ton aide. Je n'oublie pas les moqueries quand je me faisais arnaquer avec les SIM du Togo, et autre problème de terrain. Mais surtout, je garde un souvenir mémorable de la CoSav à Montpellier.

Au Docteur Alexis Parenté, dire qu'on s'est connu quand j'étais en stage M1 et toi en doctorat. Depuis, on n'a jamais arrêté de rigoler ! Que ce soit dans les couloirs du CBRS ou dans les restaurants de Lomé. Aussi, merci pour tes conseils dans ce projet, notamment en bio. Bref, je crois qu'il serait temps de calmer ton pote.

Au Docteur Lara Mroueh. Tu m'as tellement aidé au cours de ces dernières années, Lara. Toujours à l'écoute des problèmes et toujours une solution qui va avec. Une vraie méthodologiste. Je suis tellement content pour toi pour cette nouvelle étape de ta vie. Tu auras toujours ta maison à Limoges. À très bientôt à Starbucks !

Au Docteur Jaime Luna. Limoges n'est plus la même ville sans toi mon ami. Encore merci pour tous les bons moments que nous avons partagés. En espérant te revoir très bientôt à Berlin !

Au Docteur Inès Yoro. Un très grand merci pour ton aide à la conceptualisation de ce projet. En espérant te revoir bientôt

Au Docteur Jean Jacques Yonga. Cher frère, voilà depuis le master 2 que l'on se connaît. Un très grand merci pour tout soutien depuis toutes ces années.

Au Docteur Gilles Kehoua. Un très grand merci pour tes conseils et ton amitié.

Aux Docteurs Marion Vergonjeanne et Emilie Auditeau. Merci à vous deux pour vos conseils et soutien au cours de nos pauses repas durant les collations chocolat !

A Mesdames Elisabeth Grelier, Odile Duval et Pascale Raveau, vous avez tellement fait pour moi au cours de ces dernières années et tellement simplifié les choses. À vous trois, je vous dis un grand merci.

Aux personnels d'appui à la recherche et aux chercheurs. Merci à vous Lokman, Fabienne, Nathalie, Lionel, Marine et Nicolas

A tous mes collègues doctorants et du master 2. A vous tous, Jean, Caroline, Zeinab, Ferdinand, Deo, Thierno, Antoine, Concheta, Lucie, Laurence, Clément, Angeladine, Etienne et tous les autres que j'ai oublié (vraiment désolé), un très grand merci pour ces bons moments.

A mes amis :

J'ai eu la chance, durant mes années limougeaude, de constituer une liste d'amis exceptionnels incroyablement longue. Ces amis sont si exceptionnels qu'ils me pardonneront de ne pas écrire un mot personnalisé pour chacun. Sinon, je n'en finirais pas, et après cinq pages de remerciements, ma plume commence à fatiguer... Ils me pardonneront également les potentiels oublis.

A toi, Caroline, et à toi, Sophie. Merci pour tous ces bons moments passés en votre compagnie, que ce soit lors de nos soirées Top Chef ou de nos sorties. J'espère vous revoir très bientôt.

A vous Pierre et Véronique pour ces merveilleux moments passés aux Renaudies à écouter du Johnny, à parler du temps etc. Encore un grand merci.

A Geo, Jo, Faguet, Krab, Max, Dudu, Baba, Cucu, Marion, Lisou, Hugo, Fafa, Kathou, Momo, Floflo, Marie, Aurélien, Audrey, Tetelle et, bien sûr, Alba. Un immense merci à vous tous pour les merveilleux moments, soirées, week-ends, "geogehouses", rires, etc. que nous avons partagés.

A Nyssou, Julie, Clara, Coco, Dam, Nana, Guitton, Théo (à toi la suite, je compte sur toi pour compléter là où j'ai pu oublier), Alice, Coco, Ayrton mais aussi aux plus jeunes de la bande, Arthur, Gabi et Loulou. Merci de m'avoir soutenu pendant toutes ces années. Tellement de rires, de blagues, de blind tests et de soirées partagées avec vous. J'attends avec impatience les prochaines occasions. Merci infiniment.

A ma belle-famille :

Merci à vous, Janet, Mario et Rodrigo, pour votre soutien ces dernières années et pour m'avoir fait découvrir le Honduras !

A ma famille :

Un grand merci à vous tous pour tout ce que vous avez fait pour moi : votre soutien, vos rires et vos encouragements.

À mes parents et à mon frère. Vous m'avez toujours soutenu et fait confiance, quels que soient mes choix, même quand je vous ai annoncé que je partais m'exiler à Limoges ! Cette confiance a été un véritable moteur tout au long de ces années, et je ne pourrai jamais assez vous remercier. Cette thèse, c'est aussi la vôtre. Encore un grand merci.

Une mention spéciale à ceux qui ont pu faire le déplacement pour venir me soutenir durant la présentation : Papa, Maman, Thomas, Tiphaine, Philippe, Pascal et Dominique. Vous avez été présents dans cette toute dernière étape ! Nous avons bien rigolé dans les rues de Limoges, et je pense que le marché de Noël n'a plus de secrets pour vous.

A toi Andrea :

Pour clôturer cette longue liste de remerciements, cela ne pouvait qu'être toi. Parmi tous ceux qui m'ont soutenu pendant cette thèse, tu as eu la tâche la plus ardue : celle du soutien quotidien. Tu m'as épaulé chaque fois que c'était nécessaire, encouragé quand il le fallait. Tu m'as aussi considérablement aidé dans la réalisation de cette thèse, étant un exemple et un modèle pour moi toutes ces années. Ton intelligence et ton rire m'ont permis de garder le cap quand c'était nécessaire. Pour tout cela, je te dis merci.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	19
Chapitre I. Le Trouble de l'Usage de l'Alcool	22
I.1. Définition.....	22
I.1.1. Selon le DSM-5	22
I.1.2. Selon la CIM-11.....	23
I.2. Le craving	24
I.3. Neurobiologie des addictions	26
I.3.1. Le Brain Derived Neurotrophic Factor	28
I.4. Epidémiologie	29
I.5. Facteurs associés au TUA	32
I.6. Représentations socio-culturelles et stigma	34
I.7. Prise en charge du TUA.....	35
Chapitre II. Objectifs et cadre	38
II.1. Justification	38
II.2. Objectifs.....	39
II.2.1. Objectif général	39
II.2.2. Objectifs spécifiques.....	39
II.3. Aspects méthodologiques	39
Chapitre III. Niveaux de BDNF sériques et de pro-BDNF dans le trouble de l'usage de l'alcool et l'épisode dépressif caractérisé (Etude 1).....	42
III.1. Contexte	42
III.2. Méthode.....	43
III.2.1. Ethique	43
III.2.2. Les critères d'inclusions.....	43
III.2.3. Évaluations biologiques.....	44
III.3. Synthèse des principaux résultats.....	44
III.4. Présentation des articles.....	45
III.5. Conclusion	82
Chapitre IV. Trouble de l'Usage de l'Alcool en population générale en Afrique sub-Saharienne : Une revue systématique (Étude 2)	83
IV.1. Contexte.....	83
IV.2. Méthode	85
IV.2.1. Critères d'éligibilité	85
IV.2.2. Stratégie de recherche.....	86
IV.2.3. Sélection des études.....	87
IV.2.4. Processus de collecte des données	87
IV.2.5. Risque de biais dans les études individuelles.....	87
IV.3. Synthèse des principaux résultats	87
IV.4. Présentation de l'article	89
IV.5. Conclusion.....	103

Chapitre V. Les caractéristiques du TUA en population générale au Togo et au Bénin (Etude 3).....	104
V.1. Contexte.....	104
V.2. Cadre de l'étude.....	105
V.2.1. Au Togo.....	105
V.2.2. Au Bénin.....	108
V.3. Population, taille de l'échantillon et technique d'échantillonnage.....	109
V.4. Collecte de données.....	110
V.5. Variables.....	110
V.6. Analyse statistique.....	112
V.7. Synthèse des principaux résultats.....	112
V.8. Présentation de l'article.....	113
V.9. Conclusion.....	142
Chapitre VI. Profil clinique des patients souffrant de TUA en France, au Togo et au Bénin (Etude 4, Réalisation d'un mémoire de Master 2 et article en cours de rédaction).....	143
VI.1. Contexte.....	143
VI.2. Méthode.....	145
VI.2.1. Type, période et lieu d'étude.....	145
VI.2.2. Population d'étude.....	145
VI.2.3. Critères d'éligibilité.....	145
VI.2.3.1. Critères d'inclusion des patients avec trouble d'usage de l'alcool.....	145
VI.2.3.2. Critères de non inclusion des patients avec trouble d'usage de l'alcool.....	146
VI.2.4. Outils d'évaluation.....	146
VI.2.5. Déroulement de l'étude.....	146
VI.2.5.1. Formation des enquêteurs.....	146
VI.2.5.2. Hospitalisation d'un patient.....	147
VI.2.5.3. Visite de pré-inclusion.....	147
VI.2.5.4. Visite d'inclusion.....	148
VI.2.6. Analyses statistiques.....	148
VI.3. Résultats.....	150
VI.3.1. Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques.....	150
VI.3.2. Comorbidités psychiatriques.....	153
VI.3.3. Les scores aux échelles psychométriques.....	156
VI.3.4. Les analyses post-hoc.....	158
VI.4. Discussion.....	160
VI.4.1. Synthèses des principaux résultats selon les pays.....	160
VI.4.1.1. Patients français.....	160
VI.4.1.2. Patients béninois.....	161
VI.4.1.3. Patients togolais.....	161
VI.4.2. Discussion des résultats de l'étude.....	162
VI.4.3. Forces et faiblesses de l'étude.....	168
VI.4.3.1. Les limites.....	168
VI.4.3.2. Les forces.....	169
VI.5. Conclusion.....	169

Chapitre VII. Discussion générale	171
VII.1. Synthèse des principaux résultats	171
VII.1.1. Epidémiologie du TUA en Afrique sub-Saharienne.....	171
VII.1.2. Facteurs associés au TUA	173
VII.1.2.1. Le genre	173
VII.1.2.2. La dépression et le risque suicidaire.....	174
VII.1.2.3. Les atteintes cognitives	176
VII.1.2.4. Les représentations socioculturelles et stigma.....	177
VII.1.2.5. Recommandations de Prise en Charge des Addictions au Togo et au Bénin	178
VII.1.3. Forces.....	181
VII.1.4. Les limites	182
VII.2. Perspectives.....	183
VII.2.1. Perspectives à propos des données sur la sensorialité.....	184
VII.2.2. Perspectives biologiques.....	186
Conclusion	188
Références bibliographiques	190
Annexes	207

Table des illustrations

Figure1 : Rôle de l'environnement et du craving dans le mécanisme de rechute, d'après Auriacombe et al., 2016 (10)	25
Figure 2: Le circuit mésolimbique, d'après Dreher., 2021 (20).....	26
Figure 3 : Voies dopaminergiques du TUA, d'après Naassila., 2018 (21)	27
Figure 4: Charge des décès attribuables à l'alcool au niveau mondial en 2016, Shield et al 2016	30
Figure 5: Prévalence du TUA selon les régions OMS, rapport 2018 de l'OMS. <i>AFR=African Region, AMR=Region of the Americas, EMR=Eastern Mediterranean Region, EUR=European Region, SEAR= South-East Asia Region, WPR=Western Pacific Region.</i> ...	31
Figure 6 : Intérêt de la réduction des risques et dommages, d'après Rehm et al (2011) (66).	37
Figure 7 : Prévalence du TUA dans le monde, d'après OMS 2018 (2).....	84
Figure 8 : Diagramme de flux	88
Figure 9 : Carte du Togo et de la préfecture du Yoto, réalisée à partir du logiciel QGIS	107
Figure 10 : Carte du Bénin et de la préfecture de Lalo, réalisée à partir du logiciel QGIS...	108

Table des tableaux

Tableau 1 : Evolution des critères diagnostiques du TUA selon le DSM-5, selon Aubin et al., 2013 (17).....	23
Tableau 2 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour un sevrage en France, au Togo et au Bénin.....	150
Tableau 3 : Comorbidités psychiatriques des patients selon le Mini International Neuropsychiatric Interview (DSM-V).....	153
Tableau 4 : Echelles psychométriques des patients hospitalisés pour sevrage TUA par pays.....	156
Tableau 5 : Analyses post-hoc selon le test de Bonferroni	158
Tableau 6 : Mesures mises en place au Bénin, OMS 2018	179
Tableau 7 : Mesures mises en place au Togo, OMS 2018	179

Liste des abréviations

AASP : Adolescent/Adult Sensory Profil

ADH1B : Alcool DésHydrogénase 1B

AIC : Akaike Information Criterion

ALDH2 : ALdéhyde DéHydrogénase 2

APA : American Psychological Association

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

BREF : Batterie Rapide d'Effcience Frontale

CAGE : Cut, Annoyed, Guilty, and Eye

CHRM2 : CHolinergic Receptor Muscarinic 2

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIDI : Composite International Diagnostic Interview

CIM : Classification Internationale des Maladies

DSM : Diagnostic and Statistical Manual

EDC : Episode dépressif caractérisé

EMIC : Explanatory Model Interview Catalogue

GABA : Gamma-AminoButyric Acid

HARS : Hamilton Anxiety Rating Scale

HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

IC : Intervalle de confiance

MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview

NIAAA : National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism

NIDA : National Institute on Drug Abuse

NOQAS : Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

SNPs : Single Nucleotide Polymorphisms

TAG : Trouble Anxieux Généralisé

TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

TUA : Trouble de l'Usage de l'Alcool

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

L'alcool, une substance psychoactive aux effets addictifs, a été largement consommé dans de nombreuses cultures depuis des temps immémoriaux. Son usage néfaste entraîne une importante charge de morbidité et a des répercussions économiques et sociales considérables.

Les troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives, dont l'alcool, font partie des principales causes d'années vécues avec une incapacité dans le monde (1). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) reportait en 2018 que la consommation nocive d'alcool serait un facteur étiologique dans plus de 200 maladies et autres problèmes de santé (2). Parmi lesquelles étaient retrouvées : le VIH, les cancers, les maladies cardiovasculaires ainsi que les maladies liées au foie et les accidents de la route. Parmi les comorbidités psychiatriques, plusieurs études ont montré que la principale associée à la consommation d'alcool était la dépression (3–5).

Selon l'Institut national américain pour l'abus d'alcool et l'alcoolisme (NIAAA), le trouble de l'usage de l'alcool (TUA) se décrit comme un état pathologique caractérisé par une incapacité à contrôler ou à cesser la consommation d'alcool, malgré les conséquences négatives sur les plans social, professionnel et de la santé (6). Pour le diagnostic du TUA, les professionnels de santé se réfèrent au Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) et/ou à la Classification internationale des Maladies (CIM) de l'OMS.

Jusqu'en 2013, la 4^{ème} version du DSM (7) décrivait 2 troubles distincts à savoir : l'abus d'alcool et la dépendance à l'alcool avec des critères spécifiques pour chaque troubles. Dans sa nouvelle version, le DSM-5 (8) rassemble les critères d'abus et de dépendance en une seule et devient le trouble de l'usage de l'alcool (TUA) (9). Selon le DSM-5, toute personne répondant à deux des onze critères au cours d'une période de douze mois sera diagnostiquée comme souffrant de TUA. La gravité de TUA (légère, modérée ou sévère) dépend du nombre

de critères remplis (8). Parmi les 11 critères diagnostique du DSM-5, figure dorénavant le craving. Il se définit comme une envie irrésistible, un besoin urgent de consommer alors que nous ne le souhaitons pas (10). Le craving serait un marqueur central dans l'addiction car il pourrait être un prédicteur de la rechute (11,12).

Si la pathogénèse du TUA n'est pas encore clairement établie, les facteurs génétiques, socio-culturelles et environnementaux seraient impliqués dans l'apparition de la maladie. Pour mieux comprendre le développement de cette maladie, il faut donc l'analyser par une approche globale. En effet, mieux comprendre les interactions des individus avec leur environnement, et donc les comportements adaptatifs ou symptomatologiques (par exemple, le repli, l'augmentation du niveau d'activité, la recherche de stimulation etc.), est déterminant pour la connaissance des pathologies. Cette capacité à comprendre et organiser les informations sensorielles issues de l'environnement est propre à chacun, et correspond à un profil sensoriel déterminé.

Aussi, l'interaction des individus malades avec leur environnement passe aussi par les représentations personnelles sur leur maladie, qui sont influencées par l'environnement social et culturel. Ainsi, les ressorts de ces représentations doivent être connus pour comprendre les interactions des sujets avec l'environnement social et les systèmes de soin (13).

Enfin, les déterminants biologiques du TUA, sont encore mal compris. D'un point de vue plus neurophysiologique, les déterminants biologiques du TUA, communs à ceux de la dépression, incluent un fond inflammatoire chronique, une perturbation de la plasticité cérébrale, doublée d'altérations cellulaires à différents niveaux (14,15). Les indicateurs sériques de plasticité ou de mort neuronale (BDNF) sont mal connus dans le TUA et en cas de co-morbidités.

Cependant, comparativement à la France, il existe encore moins de données en population générale en Afrique subsaharienne sur les caractéristiques épidémiologiques des sujets présentant un TUA (genre, âge, milieu social...) et les déterminants qui y sont associés. Le

profil sensoriel n'est pas bien connu dans le monde, très peu en psychiatrie, pas du tout en addictologie, et totalement inconnu dans les populations d'Afrique subsaharienne. Les valeurs des taux de marqueurs d'altération neuronale (BDNF, pro-BDNF) sont totalement inconnues selon l'environnement de vie, et aucune étude n'a été menée en Afrique concernant ces indicateurs biologiques.

Nos travaux visent à identifier chez des personnes atteintes de TUA en France, au Bénin et au Togo, des caractéristiques : socio-démographiques, cliniques, sensoriels, de représentations socio-culturelles, stigma, et biologiques.

Cette caractérisation des sujets TUA est indispensable pour optimiser les stratégies de prévention, de dépistage, et de soins.

Chapitre I. Le Trouble de l'Usage de l'Alcool

I.1. Définition

Selon le National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), le TUA est une condition médicale où l'individu a du mal à cesser ou réguler sa consommation d'alcool, malgré les impacts négatifs sur sa vie sociale, professionnelle ou sa santé. Cette perte de contrôle vis-à-vis de l'alcool peut avoir de graves répercussions sur la vie quotidienne et la santé de l'individu et peut être responsable de plusieurs autres pathologies (cirrhose, cancer etc) mais aussi générer tout sorte d'accident (accident de la route, violence, suicide etc).

Pour évaluer le diagnostic de la pathologie addictive, deux classifications internationales sont retrouvées. Parmi elles, nous avons la Classification Internationale des Maladies (CIM) établie par l'OMS. La dernière version de la CIM, la onzième, a été adoptée en 2019 et est effective depuis 2022 (16).

L'autre classification provient du Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorder (DSM) édité par l'American Psychiatric Association (APA). Plusieurs versions du DSM se sont succédées, la dernière a été publiée en 2013 (DSM-5) (8).

I.1.1. Selon le DSM-5

Avant l'édition de la 5^{ème} version du DSM, les troubles liés à la consommation d'alcool étaient catégorisés en deux troubles, l'abus et la dépendance. Ces deux troubles avaient leurs critères diagnostiques propres, ainsi étaient différenciés les liens existant entre un individu et la substance ainsi que les dégâts liés à l'usage excessif d'alcool (17).

Dans sa nouvelle version, le DSM-5, les deux modalités abus et dépendance ont disparu pour laisser place à un nouveau diagnostic de TUA. Il existe dorénavant 11 critères diagnostiques du

TUA. Pour que le diagnostic de TUA soit posé, un individu doit présenter au moins deux de ces 11 critères au cours d'une période de 12 mois.

Dans le tableau 1, sont compilés les 11 critères du DSM-5 ainsi que les critères diagnostiques d'abus et de la dépendance selon le DSM-IV.

Tableau 1 : Evolution des critères diagnostiques du TUA selon le DSM-5, selon Aubin et al., 2013 (17).

Critère	DSM-IV Dépendance	DSM-IV Abus	DSM-5 Trouble de l'usage d'alcool
Désir persistant	x	-	x
Perte de contrôle	x	-	x
Temps passé	x	-	x
Tolérance	x	-	x
Syndrome de sevrage	x	-	x
Abandon des activités	x	-	x
Poursuite malgré les conséquences physiques et psychologiques	x	-	x
Incapacité à remplir les obligations majeures	-	x	x
Situations dangereuses	-	x	x
Problèmes judiciaires	-	x	-
Utilisation répétée malgré les problèmes sociaux	-	x	x
Craving	-	-	x

Cette nouvelle version du DSM s'accompagne aussi d'un degré de sévérité du TUA. La sévérité peut être classée en fonction du nombre de critères diagnostiques remplis : léger (2 à 3 critères validés au cours des 12 derniers mois), modéré (4 à 5 critères) et sévère (6 critères ou plus).

I.1.2. Selon la CIM-11

La CIM de l'OMS est un autre outil majeur utilisé pour diagnostiquer et classer les maladies.

Dans la CIM-11, parmi les troubles dus à l'utilisation de substances psychoactives, nous retrouvons les troubles dus à la consommation d'alcool. Il n'est pas question de TUA dans cette classification mais de dépendance à l'alcool. La définition de la dépendance selon l'OMS est un trouble du contrôle de la consommation suite à une consommation répétée ou continue (16).

Une tendance à consommer de l'alcool de manière répétée, que ce soit de façon intermittente ou régulière, est associée à des indications d'un contrôle compromis sur la consommation. Cette altération se révèle par la présence d'au moins deux des critères suivants :

Difficulté à réguler la consommation d'alcool, en termes de démarrage, fréquence, ampleur, durée, cessation et circonstance.

Une préférence accrue pour la consommation d'alcool au détriment d'autres domaines vitaux, comme la santé personnelle, les activités quotidiennes et les obligations, conduisant à poursuivre ou augmenter la consommation même en présence de préjudices ou d'effets indésirables (comme des troubles relationnels récurrents, des répercussions au travail ou à l'école, ou des effets néfastes sur la santé).

Signes physiologiques montrant une adaptation neuronale à l'alcool, notamment : 1) une tolérance accrue ou la nécessité d'augmenter la quantité d'alcool pour obtenir un effet similaire ; 2) des manifestations de sevrage suite à une diminution ou un arrêt de la consommation (se référer à "Sevrage alcoolique") ; ou 3) une consommation récurrente d'alcool ou de substances similaires dans leur action pour prévenir ou soulager les symptômes de sevrage. Les traits caractéristiques de la dépendance sont généralement perceptibles sur une durée d'au moins un an, mais un diagnostic peut être établi si la consommation est constante (chaque jour ou presque) pendant un minimum de trois mois.

I.2. Le craving

Dans la nouvelle version du DSM, figure dorénavant un nouveau critère diagnostique. Il s'agit du craving. Il désigne une forte envie ou un puissant désir de consommer une substance (8,10). Il s'agit d'une expérience egodystonique ce qui en fait plus qu'une simple envie rapportée par le patient (18). De plus, parmi ses autres caractéristiques, ce dernier persiste

plusieurs mois après l'arrêt de la consommation. De plus, sa présence et son intensité sont de bons indicateurs de la probabilité de rechute (11,19). Figure 1.

De par son implication dans la rechute, le craving constitue un élément primordial dans les

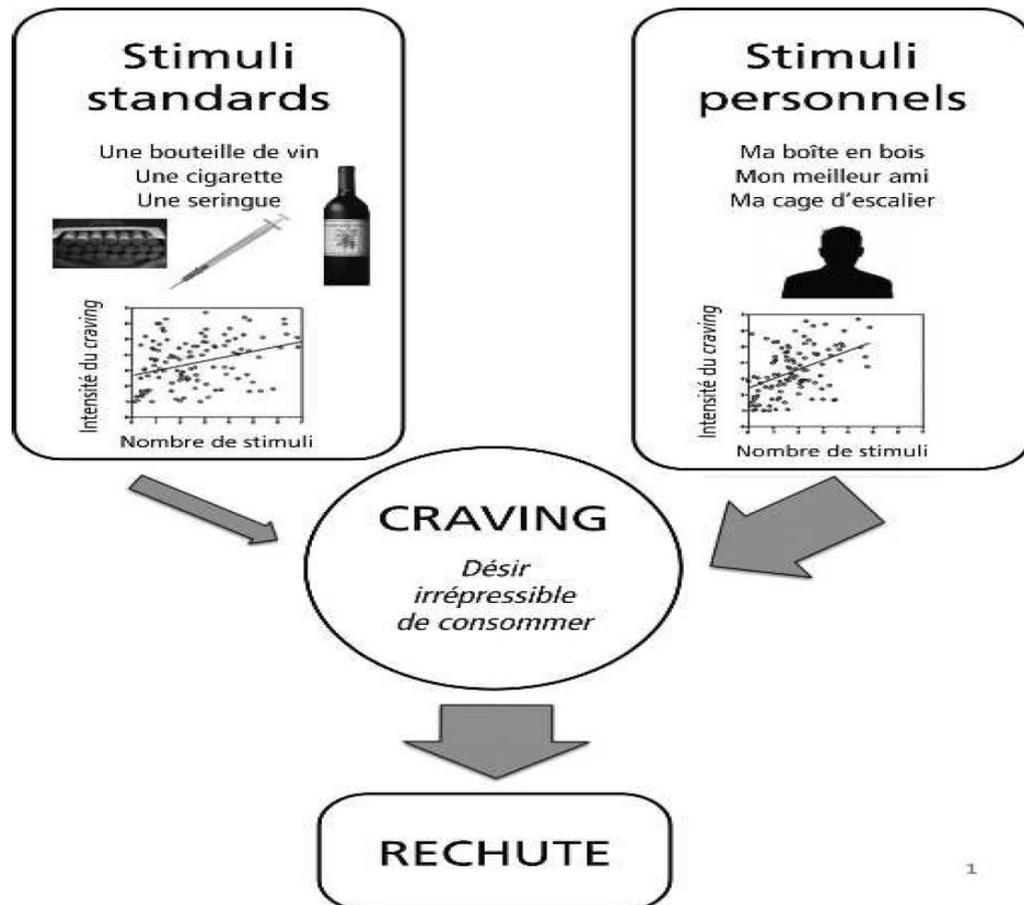


Figure1 : Rôle de l'environnement et du craving dans le mécanisme de rechute, d'après Auriacombe et al., 2016 (10)

addictions (10,20). En effet, son implication dans la rechute en fait une cible thérapeutique de choix pour les cliniciens que ce soit par pharmacothérapie ou psychothérapie. Concernant le TUA, des traitements existent pour diminuer le craving à l'alcool, parmi eux nous pouvons citer la naltrexone et l'acamprosate (20). Son étude dans le domaine et dans les recherches sont

importantes car cela permettrait de repérer les individus qui seraient les plus susceptibles de rechuter (10,20,21).

I.3. Neurobiologie des addictions

Le circuit de la récompense, aussi appelé voie mésolimbique, a été premièrement exploré dans les années 1950 par Olds et Milner. Ce circuit comprend notamment l'aire tegmentale ventrale (ATV) et le noyau accumbens (22). Il joue un rôle crucial dans les mécanismes neurobiologiques à la base des addictions (23).

Il implique des structures cérébrales associées aux émotions et au conditionnement, comme l'amygdale, et l'hippocampe pour la mémoire. Ce système est central pour la mémorisation et l'apprentissage, renforçant en particulier les associations entre les stimuli associés à la consommation de drogues et leurs effets ressentis.

Ces renforcements peuvent déclencher un craving et donc une rechute, même après une longue période d'abstinence (23,24).

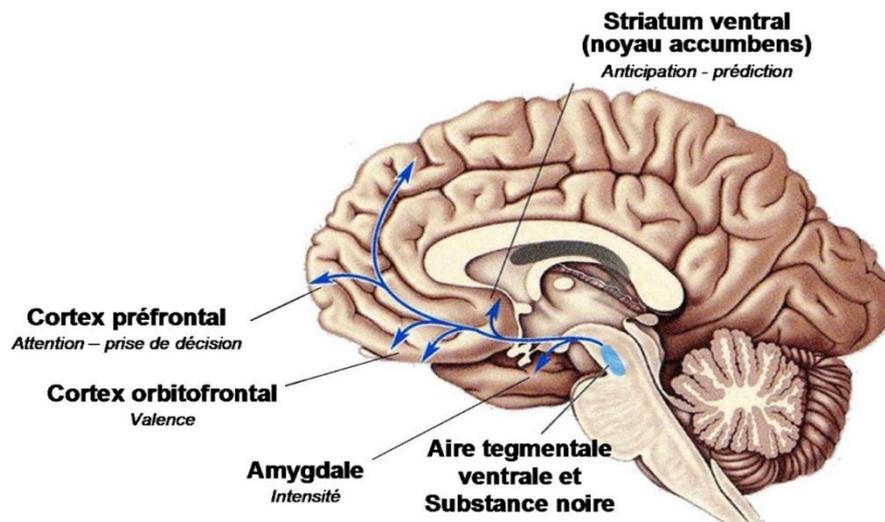


Figure 2: Le circuit mésolimbique, d'après Dreher., 2021 (20)

Le système de récompense se compose de trois éléments clés (23):

- La composante affective, liée au plaisir induit par des récompenses telles que l'alcool et associée à l'amygdale élargie.
- La composante cognitive, concernant l'apprentissage et impliquant l'hippocampe.
- La composante motivationnelle, axée sur le désir d'obtenir la récompense, qui fait intervenir le cortex préfrontal.

Les sensations de récompenses résultent de la libération de dopamine dans le noyau accumbens (NAc) par les terminaisons neuronales issues des neurones de l'aire tegmentale ventrale (ATV), constituant ainsi le circuit mésolimbique (24). Figure 3.

L'alcool, en stimulant la libération de dopamine, va donc générer une sensation de plaisir et renforçant ainsi le comportement de consommation d'alcool. Cependant, avec une consommation répétée, le cerveau s'adapte, devenant moins réactif à la dopamine. Cela peut mener à un besoin croissant de consommer de l'alcool pour ressentir le même effet (phénomène de tolérance), et à des symptômes désagréables en l'absence de consommation (syndrome de sevrage) (23).

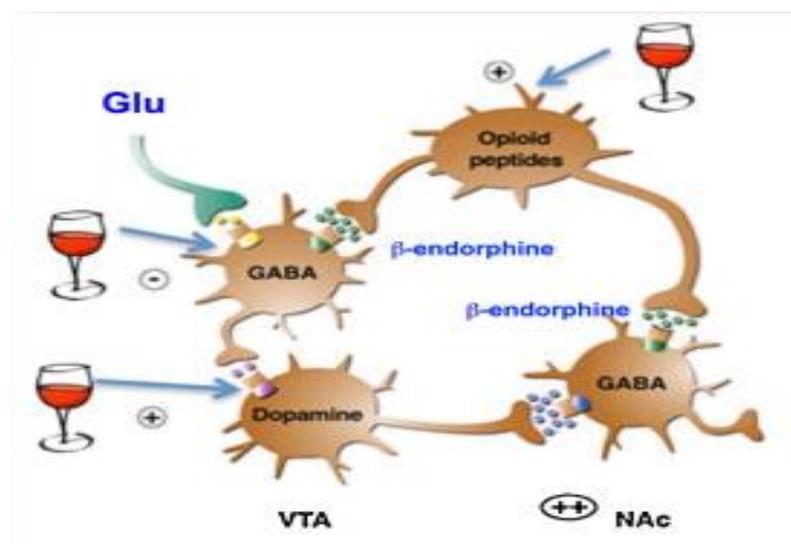


Figure 3 : Voies dopaminergiques du TUA, d'après Naassila., 2018 (21)

I.3.1. Le Brain Derived Neurotrophic Factor

Dans les déterminants biologiques du TUA, nous retrouvons un fond inflammatoire chronique ainsi qu'une perturbation de la plasticité cérébrale, doublée d'altérations cellulaires à différents niveaux (14,15). Il existe une molécule importante est le Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) : cette neurotrophine intervient dans les mécanismes de plasticité, donc de changements adaptatifs de l'organisme, et du cerveau.

Une variation de sa synthèse est associée à de nombreuses autres conditions pathologiques telles que le diabète, les troubles cardio-vasculaires, l'obésité mais aussi des pathologies à atteinte neurologique (Alzheimer) (25–29).

Ses taux diminuent nettement en cas de dépression et varient lors d'addictions et de TUA. Plusieurs études menées au CH Esquirol de Limoges ont étudié la variation des taux sériques de BDNF après le sevrage d'alcool chez des sujets TUA. Cette variation semble indépendante de la présence d'une dépression co-morbide et est associée à la fonction hépatique (30–32). Le BDNF est synthétisé après le clivage protéolytique de son précurseur, le pro-BDNF (33). Plusieurs études ont démontré que le pro-BDNF et le BDNF mature ont des effets opposés (34,35) et jouent un rôle crucial dans de nombreuses fonctions physiologiques. Les niveaux BDNF et pro-BDNF observés dans différentes pathologies et dans divers contextes environnementaux peuvent fournir des indications sur les mécanismes physiologiques partagés ou spécifiques concernant les perturbations des facteurs trophiques pour les cellules neuronales et gliales. De plus, il pourrait être suggéré d'encourager la plasticité neuronale, par exemple en activant le mécanisme du BDNF, pour améliorer le traitement de la dépression et des addictions. Une étude menée par Boonlert et al., (2017) (36) a exploré le traitement de la dépression et de la consommation d'alcool sur un modèle expérimental, utilisant des extraits de gingembre qui favorisent la synthèse du BDNF dans les zones cérébrales pertinentes. Il

pourrait donc être judicieux de considérer l'introduction de nouvelles thérapies alternatives, telles que l'activité physique (37) ou l'utilisation de certaines plantes (38), entre autres.

I.4. Epidémiologie

Le TUA est un problème de santé publique mondial et figure parmi les troubles mentaux les plus prévalents dans le monde. Le TUA fait partie des troubles psychiatriques les plus répandus et paradoxalement il fait aussi partie des moins bien dépistés et pris en charge.

Le TUA et sa co-morbidité majeure, la dépression, font partie des 4 premières maladies les plus invalidantes (39). Les troubles mentaux et les troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives sont la principale cause d'années vécues avec une incapacité dans le monde (22.9%) (1,40).

À l'échelle globale, en 2016, les estimations indiquent 3,0 millions de décès liés à la consommation d'alcool. De plus, 131,4 millions d'années de vie ajustées sur l'incapacité (DALYs) ont été enregistrées. Ces chiffres représentent respectivement 5,3% total des DALYs.

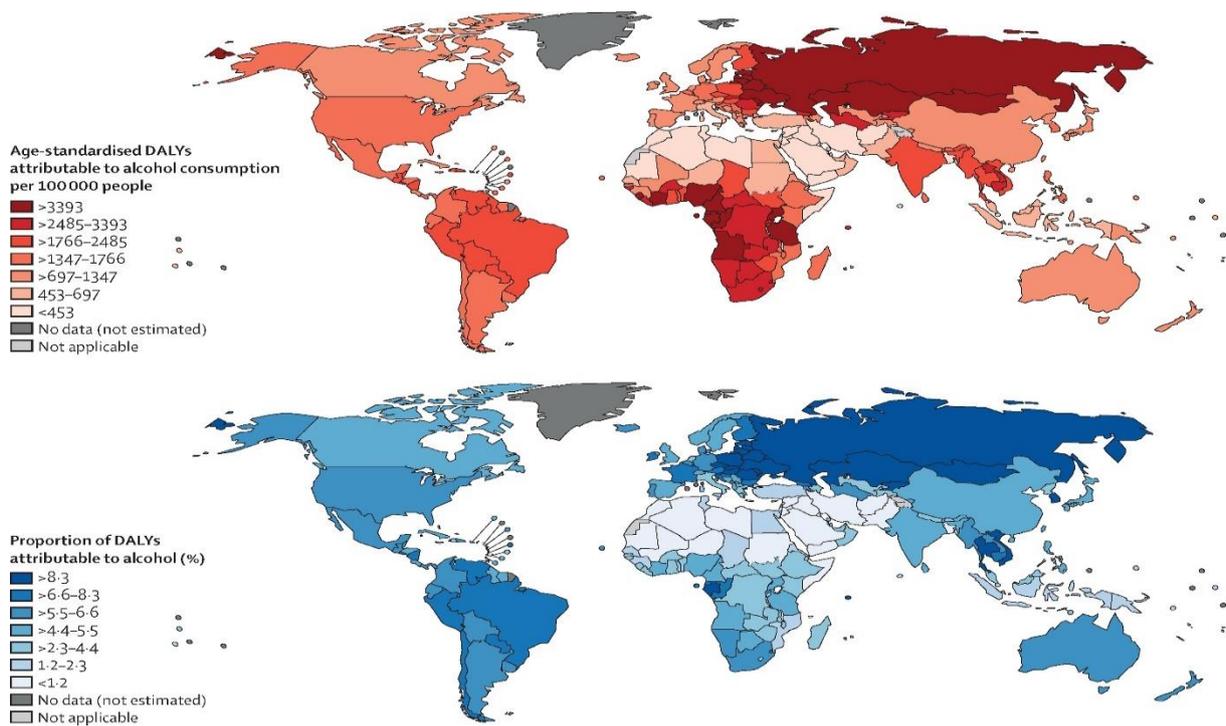


Figure 4: Charge des décès attribuables à l'alcool au niveau mondial en 2016, Shield et al 2016

Il existe de grandes variations régionales dans le monde quant à l'existence de données relatives à la prévalence des troubles mentaux, avec notamment une très faible couverture en Afrique subsaharienne (40–42).

La prévalence du TUA varie considérablement d'un pays à l'autre, en fonction de facteurs culturels, socio-économiques et environnementaux.

Parmi les régions les plus touchées par le TUA, nous retrouvons l'Europe et l'Amérique du Nord. En Europe, la prévalence du TUA serait de 3.7 % et de 4.1% dans la région Américaine (Figure 2).

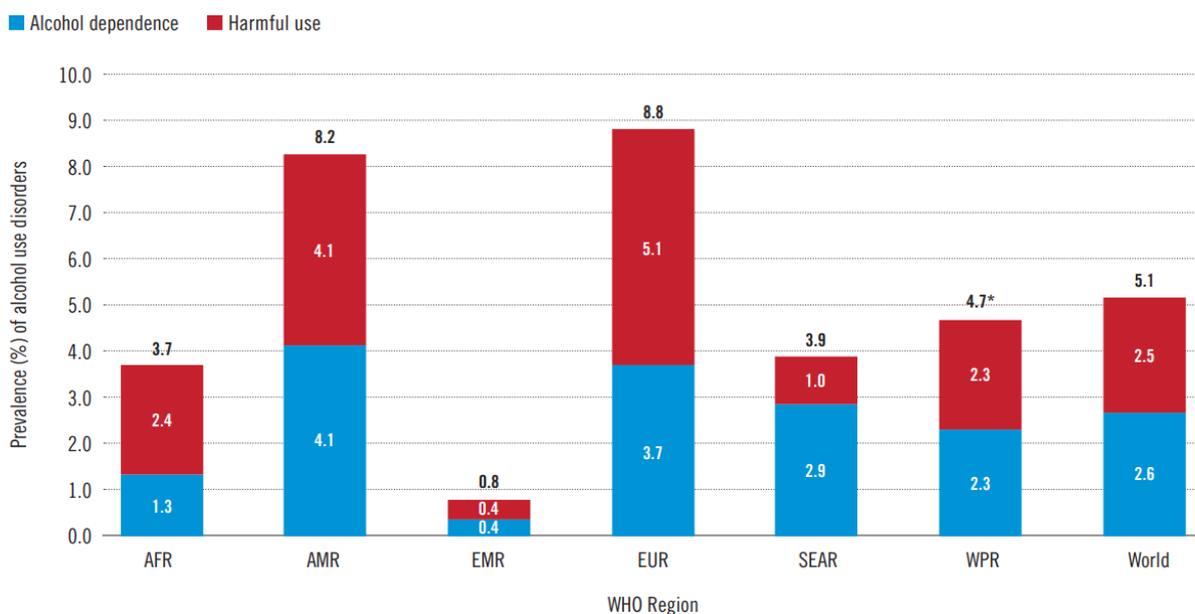


Figure 5: Prévalence du TUA selon les régions OMS, rapport 2018 de l’OMS. *AFR=African Region, AMR=Region of the Americas, EMR=Eastern Mediterranean Region, EUR=European Region, SEAR= South-East Asia Region, WPR=Western Pacific Region.*

Aux Etats-Unis, dans une des plus grande cohorte investiguant le trouble de l’usage de l’alcool (NESARC-III), 13.9% ont reportés au moins 2 des 11 critères DSM-5 au cours des 12 derniers mois et 29.1% en vie entière (43).

En France, la consommation de l’alcool serait en baisse depuis 75 ans et serait expliquée par la diminution de la consommation de vin (44). Si cette consommation est en baisse, elle représente néanmoins la seconde cause de mort prématurée évitable, et moins de 10 à 15% des sujets concernés reçoivent des soins (45). Dans une étude de 2009, la consommation excessive d’alcool était responsable de 36500 décès chez les hommes et 12500 chez les femmes, représentant respectivement 13% et 5% de la mortalité totale (46). Au total, plus de la moitié de ces décès étaient du a des cancers et aux maladies cardio-vasculaires (46).

Dans son rapport de 2018, l'OMS indiquait que la prévalence du TUA en France était de 7%, avec 11,1% d'hommes et 3,1% de femmes (2).

I.5. Facteurs associés au TUA

La psychopathologie du TUA est complexe et multifactorielle, témoignant d'une interaction entre des facteurs génétiques, psychologiques, environnementaux et sociaux.

Concernant les aspects génétiques du TUA, il est observé la présence d'un individu atteint de TUA dans la famille augmente le risque pour les apparentés de développer la maladie (47,48). Parmi les gènes d'intérêts dans l'apparition du TUA, nous pouvons citer les gènes du métabolisme de l'alcool codant pour les enzymes suivantes : l'Alcool Déshydrogénase (ADH) et l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH) (47,49). Ces enzymes vont avoir un rôle dans le métabolisme de l'alcool. L'ADH va permettre l'oxydation de l'alcool en acétaldéhyde (qui va provoquer vertiges, rougeur, perte de connaissance) qui sera ensuite métabolisé en acétate par l'ALDH (48,50). Ainsi, il a été montré que les polymorphismes ADH1C*1 et ADH1B*2 (associés à une meilleure activité de l'ADH) sont moins retrouvés chez les sujets souffrant de TUA (48). Concernant l'ALDH, les Single Nucleotide Polymorphism (SNPs), ou polymorphisme nucléotidiques, présents dans les gènes ALDH1B et ALDH2 offrent une protection contre le développement du trouble d'usage de l'alcool (TUA) (51).

Parmi les autres gènes d'intérêt dans l'étude du TUA, il faut noter ceux impliqués dans le système de la récompense. Dans la voie dopaminergique, le gène DRD2 (codant pour le récepteur D2 de la dopamine) est un des plus étudiés et les sujets présentant un certain polymorphisme auraient une vulnérabilité au TUA accrue (48). Sont aussi particulièrement étudiés certains gènes impliqués dans le système inhibiteur de la récompense. En effet, les gènes GABR1, GABRA6 et GABRB3 seraient associés au TUA (48)

Enfin, il semblerait que la régulation épigénétique (méthylation des histones etc) ait aussi un rôle dans l'apparition du TUA. Une étude a montré que l'auto administration d'alcool chez les macaques réduisait la méthylation de l'ADN de manière dose-dépendante (52).

Dans les troubles de l'usage de substances, dont l'alcool, plusieurs pathologies psychiatriques comorbides peuvent être associés à ces troubles.

Lorsqu'une pathologie psychiatrique s'ajoute à la maladie addictive, cela intensifie non seulement l'effet sur le patient et sa famille (53), mais aussi les comportements violents et les ruptures attribuables au trouble mental (54) et augmente le coût financier de la pathologie (55,56).

Parmi les troubles psychiatriques les plus fréquemment associés au TUA, nous retrouvons la dépression. En 2018, une enquête a identifié 11.2% de sujets avec une dépression en population générale française, et parmi eux 9.5% présentaient un trouble de l'usage de l'alcool (57). De plus, les personnes avec un TUA comorbides présentaient des symptômes de dépression plus sévères.

Les études récentes suggèrent un lien causal entre la dépression et l'alcool, indiquant que la présence de l'un de ces troubles double le risque de développer l'autre (4), sans que l'ordre séquentiel de survenue des troubles soit clairement établi. Une population reçue pour sevrage au TUA présentait un taux de troubles psychiatriques comorbides de 60,9%, dont la dépression pour 30,9% des cas (58).

Parmi les autres troubles psychiatriques associés à un trouble addictif, nous retrouvons les troubles bipolaires, la personnalité antisociale et la schizophrénie ainsi que les troubles anxieux (43,59,60). Avec le TUA, il est courant d'observer également des troubles liés à l'usage d'autres substances, en particulier le tabac et le cannabis (61–64)

Le lien entre le TUA et le sexe masculin est l'une des associations les mieux documentées.

Dans une des plus grandes cohortes mondiales s'intéressant au TUA, celui-ci était

principalement associé aux hommes, à des niveaux de revenus plus bas (43). Une enquête en milieu hospitalier montrait aussi que le TUA était associé au sexe masculin vivant seul et pour la moitié sans emploi (58).

Chez les femmes, il semblerait que la présence d'un trouble psychiatrique augmente considérablement le risque de TUA, en particulier en ce qui concerne le trouble bipolaire (65), les troubles de l'humeur (66).

I.6. Représentations socio-culturelles et stigma

La perception et la gestion du TUA sont fortement influencées par les contextes socio-culturels. Le TUA a des répercussions qui dépassent la santé individuelle, engendrant des conséquences dans les domaines social et professionnel, entre autres. Mais aussi, ce dernier est souvent associé avec des comportements violents, des délits, des tentatives de suicide et des problématiques financières (67). La perception de cette maladie ne s'ancre pas uniquement dans les sensibilités individuelles, mais est également façonnée par le milieu social et culturel. La manière dont les patients perçoivent leur condition est primordiale pour comprendre leurs interactions avec le monde, les conséquences émotionnelles, comme l'image de soi, et pour appréhender leur relation avec les systèmes de santé.

En France, la consommation d'alcool est profondément ancrée dans la culture, symbolisant souvent la convivialité et la célébration (68). Toutefois, les individus en traitement pour un TUA peuvent se sentir isolés (69) et font face à une stigmatisation potentielle, qui peut entraîner des obstacles dans leur intégration professionnelle (70). Cette stigmatisation, présente dans de nombreuses cultures, dépeint ces personnes comme étant moralement défailtantes ou faibles de volonté, ce qui conduit à leur marginalisation et renforce des stéréotypes tenaces.

La stigmatisation perçue accroît le poids du trouble et influence les comportements qui y sont liés, tels que la recherche de soutien ou l'adhésion aux traitements (13). Par ailleurs, les normes sociétales relatives à l'alcool peuvent soit favoriser, soit inhiber l'apparition du TUA.

Les croyances religieuses peuvent aussi jouer un rôle déterminant dans la stigmatisation associée à la consommation d'alcool. Chaque religion possède ses propres règles vis-à-vis de l'alcool, pouvant ainsi influencer la manière dont il est perçu (71). Par exemple, dans le Christianisme le vin est présent dans certains rites tandis que l'Islam interdit strictement la consommation d'alcool. De plus, la religion pourrait avoir un rôle dans le maintien de l'abstinence (72).

Des initiatives éducatives et de sensibilisation sont indispensables pour transformer ces visions, réduire la stigmatisation du TUA et promouvoir une consommation d'alcool consciente et responsable (73).

I.7. Prise en charge du TUA

L'objectif principal pour un patient atteint de TUA est d'arrêter sa consommation excessive d'alcool. Le sevrage alcoolique désigne l'arrêt de l'alcool, que cet arrêt soit spontané, décidé par le patient, ou engagé dans le cadre d'un protocole thérapeutique. La principale difficulté est davantage le maintien de ce sevrage dans le temps que l'arrêt de la substance elle-même (20).

Le syndrome de sevrage alcoolique correspond aux symptômes pouvant survenir peu après l'arrêt ou même bien après. Ces manifestations peuvent être subjectives (telles que l'anxiété, la nervosité, l'insomnie ou les cauchemars), neurologiques (tels que les tremblements, la tachycardie ou la sudation excessive), ou digestives (comme les nausées, vomissements ou anorexie). Elles indiquent un manque psychologique, comportemental et physique. Sans prise en charge appropriée, ce syndrome peut évoluer vers des complications sévères, comme le

delirium tremens. Le delirium tremens est une conséquence sévère du sevrage alcoolique et ne se manifeste que chez les individus présentant un TUA modérée à sévère. Le delirium tremens se distingue par des perturbations mentales comme la confusion et une suractivité du système nerveux autonome, pouvant conduire à une insuffisance cardiovasculaire (74,75).

La prise en charge du TUA est pluridisciplinaire (20) et requiert un sevrage encadré visant une abstention totale et prolongée de l'alcool. Ce traitement global, intégrant les aspects médicaux, psychologiques et sociaux, peut être mené en ambulatoire ou en hospitalisation, selon la situation clinique et sociale du patient. La thérapie médicamenteuse inclut généralement des psychotropes, comme les benzodiazépines, pour prévenir des crises épileptiques ou un delirium tremens. Bien que le traitement repose principalement sur les benzodiazépines, il est également crucial de maintenir une bonne hydratation tout en complétant avec de la vitamine B1 (76).

Des soins complémentaires peuvent également être proposés pour renforcer la prise en charge et minimiser les complications à court et long terme associées à la consommation d'alcool ou au sevrage lui-même. Pendant très longtemps, l'abstinence totale a souvent été le seul objectif thérapeutique pour le patient souffrant d'un TUA. Le risque de rechute dans les mois qui ont suivi l'abstinence est particulièrement élevé (77,78).

C'est pourquoi dans la prise en charge du TUA nous retrouvons aussi comme un possible objectif thérapeutique la réduction des risques et dommages (RDRD) liés à l'alcool. La RDRD pourrait être suggérée à des individus avec une consommation excessive, mais qui ne peuvent pas, ou ne veulent pas, s'abstenir totalement. Cette réduction de leur consommation pourrait être une option thérapeutique efficace et une alternative davantage réalisable (77,79). Cependant, l'abstinence totale doit toujours être privilégiée lorsque le patient a des problèmes de santé ou psychiatriques majeurs, montre des symptômes de sevrage important, ou après plusieurs tentatives infructueuses de maîtriser sa consommation (77). Pour les gros

consommateurs, des études ont montré que des diminutions des consommations pour avoir un impact important sur le risque de mortalité (80). Figure 6.

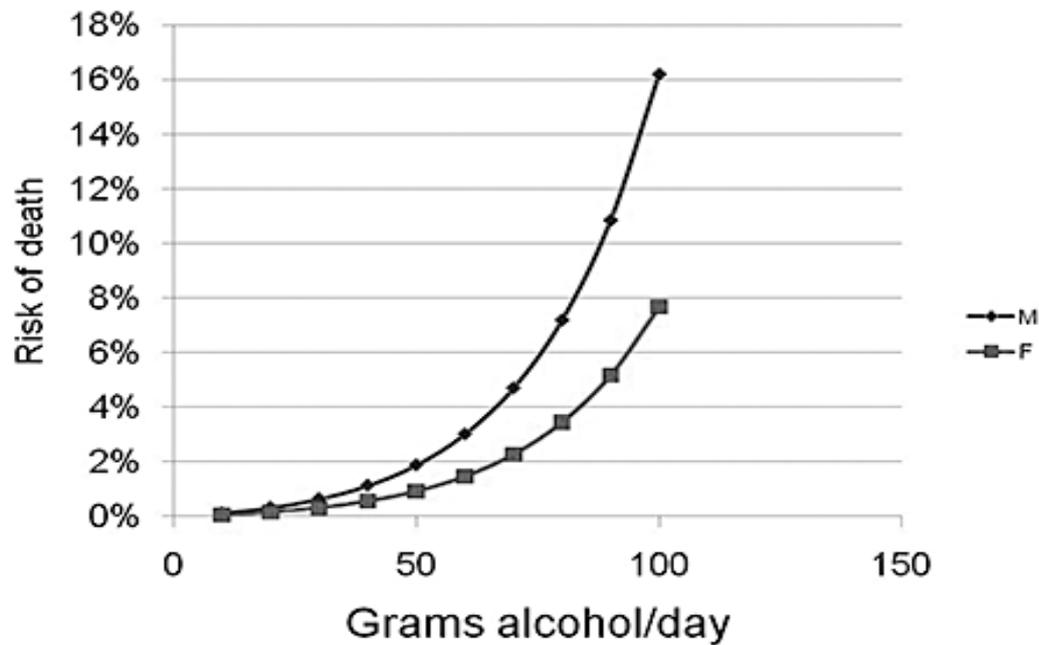


Figure 6 : Intérêt de la réduction des risques et dommages, d'après Rehm et al (2011) (66).

Chez l'homme, passer de 10 verres (soit 100 grammes d'alcool pur selon la fig. 6) à 4 verres (soit 40 g d'alcool pur) réduit considérablement le risque de mortalité. Ainsi, pour des individus ayant une consommation d'alcool problématique qui commencent un traitement, il est possible de parvenir à une consommation maîtrisée qui peut perdurer, et éventuellement, cela peut conduire à une abstention totale à long terme (81).

Chapitre II. Objectifs et cadre

II.1. Justification

Pour comprendre de manière globale les pathologies mentales, et plus spécifiquement le TUA, il est essentiel d'adopter une approche multidimensionnelle englobant divers facteurs. Cela inclut l'étude épidémiologique de la pathologie et de ses facteurs associés, ainsi que les déterminants environnementaux, socio-culturels et biologiques.

En vue d'enrichir cette caractérisation, nous considérerons les spécificités d'interaction des sujets malades avec leur environnement social et culturel, tout en mettant l'accent sur le stigma perçu et internalisé. Ces éléments jouent un rôle crucial dans l'adaptation des individus à leur contexte environnemental. À ce jour, les données concernant ces aspects spécifiques du TUA en France sont limitées. Pour saisir pleinement le rôle des interactions sociales et l'influence culturelle sur la symptomatologie des personnes atteintes de TUA, nous avons choisi de diriger nos recherches non seulement sur les patients en France, mais aussi sur les populations d'Afrique subsaharienne. Nous faisons le pari que cette démarche permettra d'optimiser la compréhension de la maladie et de ses déterminants, les stratégies de prévention en général, de dépistage et d'offrir des soins adaptés et diversifiés.

En comparaison avec la France, les informations concernant les caractéristiques épidémiologiques des individus présentant un TUA en Afrique subsaharienne (tels que le genre, l'âge, le milieu social) sont encore plus rares, tout comme les données sur les déterminants associés à cette condition dans cette région. Cela souligne l'importance de nos recherches et de l'extension de nos études à ces populations.

II.2. Objectifs

II.2.1. Objectif général

Identifier chez des personnes atteintes de TUA en France, au Bénin et au Togo, des caractéristiques : socio-démographiques, cliniques, sensoriels, de représentations socio-culturelles, stigma, et biologiques.

II.2.2. Objectifs spécifiques

1. Décrire les niveaux de BDNF et pro-BDNF chez des sujets atteints de TUA et d'Episode Dépressif Caractérisé (Etude 1)
2. Décrire le Trouble de l'Usage de l'Alcool en population générale en Afrique subsaharienne (Etude 2)
3. Estimer la prévalence du TUA en population générale au Togo et au Bénin (Etude 3)
4. Décrire le profil sociodémographique et clinique : co-morbidités psychiatriques des personnes souffrant de TUA (Etude 4)
5. Décrire les représentations sociales de la maladie et la stigmatisation perçue des personnes avec un TUA (Etude 3, 4).

II.3. Aspects méthodologiques

Pour accomplir ce travail de thèse nous avons entrepris de réaliser 5 études.

Une revue systématique qui portait sur l'épidémiologie du trouble de l'usage de l'alcool en population générale en Afrique sub-saharienne. (Etude 2 : Systematic review: Alcohol use disorder in the general population in sub-Saharan Africa. Publiée dans le journal *Neurepidemiology*, <https://doi.org/10.1159/000534675>).

Nous avons réalisé une étude en population générale au Togo et au Bénin. Cette étude a pour but d'apporter des données sur la prévalence du TUA dans ces deux pays ainsi qu'investiguer les facteurs associés à cette pathologie. Pour cette étude, deux départements ont été investigués, le département du Yoto 1 au Togo et le département de Lalo au Bénin. Nous avons investigué 445 personnes au Togo et 435 au Bénin par des enquêtes de dépistage porte à porte. (Etude 3 : Epidemiology of alcohol use disorder in the general population of Togo and Benin: The ALCOTRANS study. Manuscrit en cours de révision dans le journal *Neuroepidemiology*). En plus de ces données épidémiologiques, ces enquêtes ont aussi permis de collecter des données sur le profil sensoriel ainsi que des échantillons sanguins de ces deux populations qui permettront d'investiguer les taux de BDNF. Ces données feront aussi l'objet de publications.

Nous avons aussi réalisé une enquête en milieu hospitalier au Togo, au Bénin mais aussi en France et plus spécifiquement à Limoges. L'objectif de cette étude était de comparer profil sociodémographique et clinique de patients souffrant d'un TUA dans les trois pays. Pour réaliser cette étude, nous devions investiguer 90 patients souffrant d'un TUA par pays. Au Togo et au Bénin, les inclusions des patients ont été réalisées dans les services de psychiatrie des CHU des deux pays. Pour la France, les inclusions ont été réalisées au Centre Hospitalier Esquirol de Limoges. (Etude 4 : Comparative epidemiological study of patients with Alcohol Use Disorders hospitalised for withdrawal in France, Togo and Benin. Manuscrit en cours de rédaction pour une soumission dans le journal *Drug and Alcohol Dependence*). Tout comme l'étude en population générale, des données sur le profil sensoriel ainsi que des échantillons de sang ont pu être collectés auprès des patients des 3 pays. Ces résultats seront aussi valorisés ultérieurement.

Pour la réalisation des études 3 et 4, nous avons sollicité l'accord des différents comités d'éthique en France, au Togo et au Bénin. Toutes ces études ont été validées par les comités d'éthiques. (cf : Annexe 1.1, 1.2 et 1.3).

En parallèle de ce travail, nous avons aussi entrepris au CH Esquirol la réalisation de l'étude intitulée ED-BIO, qui a débuté en 2018. Cette étude avait pour but de décrire les niveaux de BDNF et pro-BDNF chez des sujets atteints d'épisode dépressif caractérisé (EDC) et de TUA. Cette étude a permis de générer deux articles.

Le premier article s'intitule BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression : Evolution after antidepressant treatment, et fait l'objet d'une publication dans Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry IF : 5,6 (82) (Etude 1). L'objectif de cette publication était de déterminer si les niveaux sériques et exosomiques de BDNF mature et de pro-BDNF sont modifiés chez les patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé lors d'un traitement antidépresseur par rapport à un groupe témoin, ainsi que leur lien avec l'amélioration clinique et d'autres variables cliniques.

Découlant de ce premier article sur les variations du BDNF et du pro-BDNF dans la dépression, nous avons pu réaliser une autre étude intitulée : Serum BDNF and pro-BDNF levels in alcohol use disorders according to depression status: evolution two months after withdrawal, cet article est en cours de publication dans Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry IF : 5,6 (Etude 1).

L'objectif de cet article était de comparer les niveaux sériques de BDNF et pro-BDNF chez les patients atteints de TUA après sevrage, avec un potentiel épisode dépressif caractérisé, avec un groupe témoin provenant de la première étude.

Chapitre III. Niveaux de BDNF sériques et de pro-BDNF dans le trouble de l'usage de l'alcool et l'épisode dépressif caractérisé (Etude 1)

III.1. Contexte

Le TUA et l'EDC représentent la moitié du fardeau global des maladies attribuables aux troubles mentaux et aux troubles addictifs. Le TUA augmente considérablement le risque de dépression, touchant potentiellement jusqu'à 55% de ces individus. La séquence d'apparition de ces maladies n'est pas clairement définie et diffère d'une étude à l'autre (83). Bien que leur relation causale demeure obscure, on a détecté des symptômes particuliers associés à la coexistence de ces deux troubles (57). De plus, un grand nombre d'individus souffrant à la fois de TUA et d'EDC ne reçoivent pas de diagnostic adéquat, les privant ainsi de soins appropriés.

Si les mécanismes physiopathologiques de ces deux maladies ne sont pas totalement élucidés, une molécule a été au centre de nombreuses études, il s'agit du BDNF. Cette neurotrophine est essentielle dans les mécanismes de neuroplasticité (35). Le BDNF est produit suite à un processus de clivage de son précurseur, le pro-BDNF (33). Il a été établi dans diverses recherches que le pro-BDNF et le BDNF agissent de manière antagoniste (34,35) et sont essentiels pour de nombreuses fonctions.

Le ratio BDNF/pro-BDNF, tant au niveau périphérique que central, est considéré comme un facteur déterminant des troubles psychiatriques (84). Dans le but de mieux comprendre le rôle et l'évolution du BDNF et de son précurseur, le pro-BDNF, en relation avec l'EDC et le TUA, nous avons réalisé l'étude ED-BIO. Cette étude a permis de générer deux articles. Le premier article avait pour objectif d'évaluer si les niveaux de BDNF et de pro-BDNF dans le sérum et les exosomes sont modifiés chez les patients atteints d'EDC. Le deuxième avait pour objectif de décrire les niveaux de BDNF et de pro-BDNF après l'arrêt de la consommation d'alcool, notamment en tenant compte de la présence de l'EDC comorbide.

III.2. Méthode

L'étude ED-Bio a démarré en 2018. La première partie de cette étude s'intéressait à l'évolution des taux sériques et dans les exosomes de BDNF et de pro-BDNF chez des sujets souffrant d'EDC après instauration d'un nouveau traitement antidépresseur. Cette étude a permis de comparer les taux de ces molécules entre 42 sujets sains et 42 patients souffrant d'EDC. Suite à cela, nous avons comparé les niveaux sériques de BDNF et de pro-BDNF chez 99 patients souffrant de TUA après sevrage, avec ou sans EDC concomitante, à ceux de 40 témoins recrutés lors de la première partie.

III.2.1. Ethique

L'étude a reçu l'approbation éthique d'un Comité de Protection des Personnes conformément à la réglementation française. Annexe 1.1.

III.2.2. Les critères d'inclusions

Les participants témoins :

Les participants témoins de l'étude ED-BIO ont été recrutés lors d'une campagne de don du sang et ne devaient pas être sous traitement antidépresseur. Après avoir accepté de participer à l'étude, ils ont signé un formulaire de consentement éclairé. Un prélèvement sanguin total (5 mL) a été effectué juste avant le don de sang et a été immédiatement centrifugé pour recueillir le sérum. Un accord a été passé avec l'Établissement Français du Sang pour tester les échantillons de sang des donneurs en ce qui concerne les agents pathogènes et les affections pathologiques après la centrifugation.

Pour les patients atteints d'EDC :

Le diagnostic a été réalisé par un psychiatre selon les critères du DSM-5, durant la première semaine de l'initiation de leur traitement antidépresseur (que ce soit un médicament antidépresseur ou une stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS)).

Pour les patients souffrant de TUA :

L'étude a été présentée aux patients hospitalisés pour des TUA, diagnostiqués par leur psychiatre référent, dans les 48 premières heures du traitement de sevrage.

III.2.3. Évaluations biologiques

Les mesures ont été effectuées à l'aide de kits ELISA pour le BDNF libre (1/50) et le pro-BDNF (1/4) conformément aux instructions du fabricant (Adipo Bioscience, Santa Clara, Californie, États-Unis). Le rapport BDNF/pro-BDNF a ensuite été calculé sur la base des deux concentrations sériques.

III.3. Synthèse des principaux résultats

Concernant la publication sur les niveaux de BDNF, pro-BDNF chez des sujets atteints d'EDC :

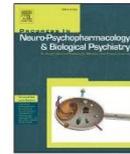
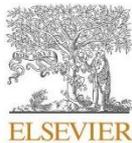
Les sujets atteints d'EDC présentaient des niveaux de BDNF sérique et exosomal diminués et des niveaux de pro-BDNF augmentés à D0 par rapport aux témoins. Le BDNF et le pro-BDNF varient de manière inverse tant dans le sérum que dans les exosomes pendant le traitement antidépresseur. Aucune relation entre les niveaux de BDNF et de pro-BDNF et l'amélioration clinique et les échelles de dépression n'a été trouvée.

Concernant la publication sur les niveaux de BDNF, pro-BDNF chez les sujets atteints de TUA :

Les niveaux de BDNF dans le sérum ont augmenté après le sevrage alcoolique, mais les niveaux de pro-BDNF n'ont pas varié entre M0 et M2. Les sujets TUA sans EDC à M2 avaient des niveaux de BDNF plus élevés à la fois à M0 et à M2 que les sujets TUA avec EDC à M2. Les sujets TUA sans EDC avaient des niveaux de BDNF plus bas à M0 que les témoins, mais pas à M2, indépendamment du maintien de l'abstinence.

III.4. Présentation des articles

Article 1 : Evolution after antidepressant treatment, et a fait l'objet d'une publication dans Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry IF : 5,6.



BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression: Evolution after antidepressant treatment

Thibaut Gelle^{a,b,1}, Rayhanatou Altine Samey^{a,b,1}, Brigitte Plansont^a, Barbara Bessette^c, Marie-Odile Jauberteau-Marchan^c, Fabrice Lalloué^c, Murielle Girard^{a,b,*}

^a Unité de Recherche et de Neurostimulation, Centre Hospitalier Esquirol, 15 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges Cedex, France

^b INSERM, UMR 1094, Neuroépidémiologie Tropicale, Faculté de Médecine, Université de Limoges, 2 avenue Martin Luther King, Limoges, France

^c EA 3842 Homéostasie Cellulaire et Pathologies, Faculté de Médecine, Université de Limoges, 2 avenue Martin Luther King, Limoges, France

ARTICLE INFO

Keywords:
 Depression
 Exosomes
 BDNF
 Pro BDNF
 Antidepressants

ABSTRACT

Background: The study of clinically related biological indicators in Major Depression (MD) is important. The Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) appears to play an important role in MD, through its neurotrophic effect, and its levels are significantly decreased. The variation in the serum levels of its precursor proBDNF, which has opposite effects, is not known. Their distribution between serum and exosomes and their evolution during antidepressant treatment is also not known, and may be important in modulating their effects.

The aim of this study is to evaluate whether serum and exosome mBDNF and proBDNF levels are altered in patients with MD during antidepressant treatment compared to controls, and their association with clinical improvement and clinical variables.

Materials and methods: 42 MD subjects and 40 controls were included. Questionnaires to assess the severity of depression and cognitive impairment and blood samples were collected during the three visits at D0 (inclusion) and 3 and 7 weeks after the start of antidepressant treatment. Assays for mBDNF and proBDNF levels were performed in serum and exosomes by ELISA.

Results: MD subjects had decreased serum and exosomal BDNF levels and increased proBDNF levels at D0 compared to controls. BDNF and pro-BDNF vary in an inverse manner in both serum and exosomes during antidepressant treatment. No relationship of BDNF and proBDNF levels to clinical improvement and depression scales was found.

Conclusion: We demonstrated an evolution of those molecules either in serum or in exosomes after MD treatment. These transport vesicles could have a role in the regulation of BDNF.

1. Introduction

Despite the diversity of available therapeutic approaches, a significant proportion of patients with major depression (MD) do not respond to conventional antidepressant treatments. Less than a third of patients experience complete remission of depressive symptoms after treatment (Rush et al., 2007). Almost 50% do not show improvement when trying a given pharmacological antidepressant and 20% do not respond to any intervention (Labermaier et al., 2013; Warden et al., 2007). The optimization of treatment requires an understanding of the mechanisms of the disease and the study of biological indicators that allow its objectivation in relation to its clinical characteristics.

A reservoir of new biomarkers for human diseases is represented by the proteomic profiles of exosomes. Exosomes mediate intercellular communication and have been identified in various bodily fluids. They consist of 30- to 150-nm membrane-bound vesicles derived from almost all types of cells and contain proteins, lipids, and nucleic acids (Kourambanas, 2015). They are currently considered to be among the most complex and physiologically relevant of all messengers. Recent studies suggest that exosomes secreted by neurons and glia play a key role in intercellular communication by transporting messenger RNA (mRNA), microRNA (miRNA), proteins, and lipids between cells, thus modifying the functioning of receptor cells (Pegtel et al., 2014). Their role appears to be determinant in central nervous system (CNS) diseases

* Corresponding author at: Unité de Recherche et de Neurostimulation, Centre Hospitalier Esquirol, 15 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges Cedex, France.

E-mail address: Murielle.girard@ch-esquirol-limoges.fr (M. Girard).

¹ Contributed equally to the manuscript.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110229>

Received 21 July 2020; Received in revised form 11 December 2020; Accepted 18 December 2020

Available online 31 December 2020

0278-5846/© 2020 Published by Elsevier Inc.

(Shaimardanova et al., 2020). Exosomes are derived from multivesicular cell bodies, allow the distant release of certain molecules (Izadpanah et al., 2018), and bidirectional communication between the periphery and brain. They represent a major source of biomarkers for neurodegenerative and psychiatric disorders, including addiction (Saeedi et al., 2019; Pegtel et al., 2014; Pinet et al., 2016; Wilson et al., 2015).

Exosomes are also recognized to play a role in the pathogenesis of depression, in addition to their potential as biomarkers and therapeutic vehicles (Buzas et al., 2014; Tavakolizadeh et al., 2018).

Data from neuroimaging, neurophysiology, and cellular and molecular biology have associated depression with various neurobiological phenomena, in particular the dysfunction of neuroplasticity (Lecrubier, 2007; Zhou et al., 2013), underpinning the neurotrophic hypothesis of depression (Buttenschon et al., 2015; Frank et al., 1991).

Thus, in recent decades, the role of one pivotal molecule involved in such mechanisms, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), has received considerable attention, especially in the study of MD. BDNF is an extracellular signaling protein known for its predominant role in the development of the nervous system, such as neurogenesis, neuroprotection, neurodegeneration (Mattson et al., 2004), synaptic plasticity (Murray and Holmes, 2011), and resistance to neuronal stress (Marosi and Mattson, 2014). Its role is essential in learning and memory mechanisms (Bekinschtein et al., 2008). In MD, a decrease in signaling linked to changes in neurotrophin synthesis is observed, leading to alterations in neurogenesis and brain plasticity of limbic and prefrontal structures. Antidepressant treatments that result in clinical improvement act by modulating brain plasticity (Hammer et al., 2017), and BDNF is thought to mediate these effects (Mendez-David et al., 2013; Björkholm and Monteggia, 2016), as it increases its synthesis (Bégni et al., 2017).

BDNF is mainly expressed in the CNS (Binder and Scharfman, 2004) but is also present in the periphery (serum, plasma, lymphocytes) (Yamamoto and Gurney, 1990). It is also associated with drug use disorders (Koskela et al., 2017), many systemic diseases (diabetes, cancer, cardiovascular risk, etc.), and homeostatic regulation of the body. It is synthesized after proteolytic cleavage of its precursor, pro-BDNF (Koshimizu et al., 2009). Several studies have shown that pro-BDNF and mature BDNF have opposite effects (Binder and Scharfman, 2004; De Vincenti et al., 2019) and play an important role in several physiological functions. BDNF binds mainly to tropomyosin kinase B receptors (TrkB) (Noble et al., 2011) (Klein et al., 1991), which have anti-apoptotic properties and inhibit depression in the long-term (Pang et al., 2004) (Teng et al., 2005), whereas pro-BDNF preferentially binds to the p75^{NTR} receptor and promotes neuronal apoptosis and long-term depression (Woo et al., 2005). Reduced pro-BDNF levels in the cerebrospinal fluid have been associated to MD (Mizui et al., 2019). In addition, the balance between the pro-BDNF/p75^{NTR} and BDNF/TrkB signaling pathways appears to be deregulated in MD (Jiang et al., 2017; Mizui et al., 2019). The BDNF/pro-BDNF ratio thus appears to be perturbed and may play a major role during antidepressant treatments (Diniz et al., 2018).

According to a study carried out on elderly subjects with walking difficulties (Suire et al., 2017), the concentrations of mature BDNF and pro-BDNF differ between serum and exosomes, with pro-BDNF levels being higher in vesicles of neuronal origin (Suire et al., 2017). It has been suggested that BDNF is transported in exosomes to be released in a more prolonged and specific manner in the CNS (Yuan et al., 2017). The BDNF/pro-BDNF ratio at the periphery and CNS is assumed to be determinant in psychiatric disorders, as is the existence of an essential brain-liver axis (Yang et al., 2017a, 2017b). BDNF, the TrkB receptor, and its associated molecule sortilin are present in the free circulating form in serum, but also in exosomes, allowing longer-acting release to more distant targets, even the CNS (Yuan et al., 2017; Wilson et al., 2014, 2015).

BDNF and pro-BDNF could help in monitoring the evolution of MD modulated by their differential presence in the serum and exosomes during treatment. The evolution of their levels during anti-depressant

treatment is not well-known, nor their evolution in exosomal vesicles. A better knowledge of this repartition may be important for modulating the effects of the two molecules between the periphery and brain.

We aimed to evaluate their potential contribution to patient management by determining their levels in the serum and exosomal compartments and their relationship with certain clinical characteristics of MD (depression intensity, cognitive complaints). We therefore measured BDNF and pro-BDNF levels in the serum and exosomes of MD subjects at the start of antidepressant therapy and 3 and 7 weeks later and studied the evolution of the ratio of the two proteins. The basal levels were compared to those of control subjects (without a psychiatric disease). The relationships of the BDNF and pro-BDNF levels with certain clinical characteristics of MD (depression intensity, cognitive complaints) were also studied.

2. Materials and methods

2.1. Population

2.1.1. MD group

The study received ethical approval by a Committee for the Protection of the Persons in respect to the French regulation. It was proposed to patients hospitalized for MD, as diagnosed by their referent psychiatrist according to the DSM-5 criteria, during the first week of the initiation of their antidepressant treatment (either an antidepressant drug or repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS)). The molecules used were escitalopram 10 mg/day ($n = 3$), sertraline 50 mg/day ($n = 9$) or 100 mg/day ($n = 3$), fluoxetine (40 mg/day ($n = 1$) or 20 mg/day ($n = 1$), venlafaxine 75 mg/day ($n = 5$) or 150 mg/day ($n = 150$), paroxetine 20 mg/day ($n = 20$), vortioxetine 5 mg/day ($n = 1$), agomelatine 25 mg/day ($n = 1$), phenilzine 15 mg/day ($n = 1$), and clomipramine 75 mg/day ($n = 1$). Participants were free of any declared or symptomatic somatic diseases (cancer, diabetes, colds, etc.) and had a Hamilton depression rating scale (HDRS) score > 16 .

2.1.2. Control group

Control participants were recruited from blood donors who were free of antidepressant treatment. They agreed to participate in the study and signed an informed consent form. Whole blood (5 mL) was collected just before blood donation and was immediately centrifuged to collect serum. An agreement was made with the French Establishment of Blood Transfusion to test the donor blood samples for pathogens and pathological conditions after the samples were centrifuged.

The participants of both groups were between 18 and 65 years of age. Exclusion criteria included pregnancy, judiciary or social protection, the absence of health insurance, and participation in another clinical assay.

2.2. Follow-up and clinical assessments

At inclusion, socio-demographic data (gender, age, study level, employment status, substance use (tobacco, cannabis, alcohol), and body mass index (BMI)) were collected for both groups. Data on disease duration, potential psychiatric co-morbidities, therapeutic treatment, and previous antidepressant treatment characteristics, if any, were collected for the MD group. The severity of depression was evaluated using the HDRS (Hamilton, 1960, 1967; Guelfi, 1996) hetero-questionnaire and the Beck Depression Inventory BDI (Beck et al., 1988) auto-questionnaire. Only the BDI was administered to the control group for ethical reasons. A very good correlation between BDI and HDRS scores has already been demonstrated (Milak et al., 2010). The perceived deficits questionnaire was completed by both groups: this auto-questionnaire evaluates the frequency of perceived cognitive difficulties encountered by the participants using five questions (Fehnel et al., 2016). The evaluations were repeated at the third (W3) and seventh weeks (W7) after the initiation of antidepressant treatment of the participants with MD. A clinical improvement in response to treatment

was defined as an HDRS score at follow-up <50% of the basal HDRS score at inclusion (W0). Serum was separated from total blood after centrifugation (5 min, 300 g) and stored at -80°C until use.

2.3. Exosome isolation

To obtain comparable measures of markers in exosomes and serum, we resuspended the pellet after exosome extraction with the same volume as the initial serum used for extraction, so that the exosome concentration after extraction was the same as the concentration in serum before extraction. The exosomes extraction was realized in the same manner for all the samples, and for each patient at the same time (W0, W3 and W7), to discard the risk of different yield in extraction and then measurement. Exosomes were isolated from 120 μL serum using the Total Exosomes Isolation kit (Invitrogen) according to the manufacturer's instructions. The final pellet was resuspended in 100 μL Cell Lysis Buffer (Cell signaling) in the presence of proteases inhibitors and stored at -20°C until use.

Total protein content of the serum was also measured with Micro BCA Protein Assay Kit (Pierce, Thermo Scientific, Rockford, IL, USA) according to manufacturer's instructions with BSA as standard. Exosomes pellets were resuspended after extraction in Phosphate Buffer Saline containing 0.25% Triton X-100 (Fluka, Sigma-Aldrich).

2.4. BDNF and pro-BDNF measurements

BDNF (1/50 dilution) and pro-BDNF levels (1/4 dilution) were measured in exosomes and serum by ELISA (Adipo Bioscience, Santa Clara, California, United-States) according to the manufacturer's instructions. The BDNF/pro-BDNF ratio was then calculated.

2.5. Statistical analyses

The minimal sample size necessary to evidence a difference between clinical improvement groups according to the data already available about variations in serum BDNF levels, according to different studies in depressed patients with or without treatment compared to controls (Shimizu et al., 2003), and especially to our experience with these assays (Costa et al., 2011, Girard et al., 2020, Nubukpo et al., 2017), was evaluated: the basis of an alpha risk of 5%, a beta risk of 20%, a number of 18 evaluable subjects in each comparison group (improvement versus non-improvement) was required. Considering a proportion of 10% of subjects lost to follow-up or whose records will not be usable, a minimum of 21 subjects had to be included in each comparison group (with or without clinical improvement). We thus included and used the data of the first 42 subjects fitting the criteria.

The results are handled as exploratory thus without correction of type I error (Jouan-Flahault et al., 2004). Quantitative variables are described using median (\pm SD) and comparisons between groups were carried out using the Mann-Whitney *U* test, due to the non normal distribution of the variables. The paired samples Wilcoxon test was used to compare data in the MD group from a follow-up with the previous one (W3 to W0, W7 to W3). However, as the ANOVA tests are generally robust to the hypothesis of normality, considering the Central Limit Theorem, with a correct sample size ($n = 30$) and may be applied to not exactly normal data (Santiago, 2015; Vaudor, 2015), we used ANOVA in repeated measures to explore the evolution of our data along time.

Qualitative variables are described using frequencies and percentages, and the distribution between groups was analyzed by the Chi² test. The Spearman correlation coefficient was used to assess the correlation between BDNF levels and depression scales. ANOVA of repeated measures was used to explore the evolution of the BDNF and pro-BDNF levels and the BDNF/pro-BDNF ratio over time, with clinical improvement as the independent variable. Statistical analyses were performed using SPSS software (22.0) and $p < 0.05$ was considered statistically significance.

3. Results

3.1. Study population

Forty-two participants were included in each group. The mean age was 42.2 ± 10.8 years but differed between the control and MD groups. The two groups also differed in terms of tobacco use, with more smokers in the MD group.

p: *p*-value for a difference between control and MD groups with the Mann-Whitney-test.

The BDI, and QDP scores were significantly lower in the control than MD group (Table 1), validating the specificity of the depression intensity and cognitive complaints in the MD group. We then followed the evolution of the psychometric characteristics of the MD group during the seven weeks of antidepressant treatment (Table 2). The mean HDRS scores decreased markedly during the antidepressant treatment, as did the BDI and QDP scores, showing that the mean depressive state in the MD group improved. Twenty subjects in the MD group (47.6%) showed clinical improvement after seven weeks of treatment.

3.2. BDNF and pro-BDNF levels at the initiation of antidepressant treatment and their evolution during treatment

We next evaluated the evolution of the BDNF/pro-BDNF levels during treatment and their correlation with clinical improvement (Table 3). BDNF levels were significantly lower in the MD than control group, both in the serum and exosomes, at W0 and W3. They did not differ from those of controls at W7. On the contrary, pro-BDNF levels were higher in the serum and exosomes in the MD than control group and decreased during treatment. The difference between the levels in the MD group and reference levels in the controls was no longer significant at W7. Indeed, during treatment, the BDNF levels increased in parallel in the serum and exosomes, whereas the pro-BDNF levels in the serum and exosomes decreased in a similar manner.

Table 1
Characteristics of the entire population at inclusion (W0) and of the MD and control groups.

Median [interquartiles] or n (%)	Total	MD group (n = 42)	Control group (n = 42)	<i>p</i>
Age (years)	42 [34;50]	46 [37; 52]	33 [40; 47]	0.017
Male/female	20/65	10/32	10/32	> 0.999
BMI (kg/m ²)	25.25 [22.40; 28.68]	25.35 [21.60; 28.04]	25.15 [23.29; 28.70]	0.3768
smokers/non smokers	27 (57)	18 (24)	9 / 33	0.048
Age at first MD diagnosis		36 [26; 49]		
Duration of current MD episode		6 [2; 12]		
Number of previous MD episodes		2 [0; 7]		
Time since first AD		4 [0; 12]		
BDI	3 [0; 8]	18 [15; 27]	0 [0; 1]	< 0.001
QDP	4 [1; 12]	12 [7; 15]	1 [1; 2]	< 0.001
Current treatment:				
Antidepressant		100 (42)		
Anxiolytic		83.3 (35)		
Antiepileptic		19 (8)		
Antalgic		38.1 (16)		
Anti-inflammatory drug		11.9 (5)		
Neuroleptics		35.7 (15)		
Repeated transcranial magnetic stimulation		21.4 (9)		

Table 2
Evolution of the psychometric scale scores at inclusion for the MD group during the seven weeks of treatment.

	MD group (n = 42)	p
BDI		
W0	18.0 [15.0; 27.0]	<0.0001 ^a
W3	14.5 [8.0; 20.0]	0.00
W7	10.0 [3.0; 16.0]	30 ^b
QDP		
W0	12.0 [7.0; 15.0]	0.1714 ^a
W3	10.5 [3.0; 14.0]	0.0040 ^b
W7	5.0 [3.0; 12.0]	
HDRS		
W0	22.0 [20.0; 23.0]	<0.0001 ^a
W3	14.5 [9.0; 18.0]	0.01
W7	10.5 [5.0; 15.0]	14 ^b

p: p-value (Wilcoxon test) for a difference.

^a between W0 and W3.

^b between W3 and W7.

3.3. BDNF/pro-BDNF ratio in serum and exosomes

At the initiation of antidepressant treatment, the BDNF/pro-BDNF ratio was higher in the control than MD group, both in the serum (2-fold higher) and exosomes (4-fold higher). The ratio was higher in the serum than exosomes at all follow-ups (Table 3).

The BDNF levels were three-fold higher than those of pro-BDNF in the serum at the start of treatment, whereas they were half of those of pro-BDNF in the exosomes. The ratios markedly increased with treatment: they doubled in the serum and tripled in the exosomes between W0 and W7. Indeed, at W7, the ratios in the serum and exosomes in the MD group no longer differed from those in the control groups (Table 3; Fig. 1).

3.4. Relationship of BDNF and pro-BDNF levels with psychometric scales and clinical improvement

The overall evolution of BDNF levels over time was significant ($F = 26.522$, $p < 0.0001$) and showed a trend towards varying as a function of clinical improvement ($F = 3.908$, $p = 0.0552$), but there was no significant interaction between time and clinical improvement ($F = 0.493$, $p = 0.6128$).

Pro-BDNF levels changed over time ($F = 10.098$, $p < 0.0001$) but not in relation to clinical improvement ($F = 0.013$, $p = 0.9084$) and the interaction between time and clinical improvement was not significant ($F = 0.058$, $p = 0.9434$).

The BDNF/pro-BDNF ratio in exosomes showed a trend towards varying as a function of clinical improvement ($F = 3.600$, $p = 0.0649$) but the interaction with time was not significant ($F = 1.510$, $p = 0.2279$). There was no association between the BDNF/pro-BDNF ratio in serum and clinical improvement ($F = 0.714$, $p = 0.4032$) and the interaction with time was not significant ($F = 0.721$, $p = 0.4893$).

There were no evident differences in BDNF or pro-BDNF levels depending on the class of drug for treatment, on receiving rTMS or chemicals as antidepressants treatments, tobacco use, or age at inclusion (Table 4). There were also no correlations between BDNF or pro-BDNF levels and age or psychometric scale scores for any time points (Table 5), except between age and exosomal pro-BDNF, and BDI and serum pro-BDNF at W0, but without relevant correlation coefficients and weak associated p-values.

Finally, the total protein levels along the antidepressant treatment was stable in the MD group either in serum ($F = 0.131$, $p = 0.8777$) or exosomes ($F = 0.13$; $p = 0.8761$). Total proteins levels in the MD group did not vary differentially along time with the total protein levels of controls as a reference in serum ($F = 0.145$, $p = 0.8648$) and exosomes ($F = 0.15$; $p = 0.8630$).

Table 3
BDNF levels, pro-BDNF levels (mg/mL), and the BDNF/pro BDNF ratio in the serum and exosomes at W0, W3, and W7 of the MD and control groups.

(mg/mL)	MD group	Control group	p-value for a difference between MD and control groups*	p-value for a difference with the previous follow-up**
Serum				
BDNF				
W0	30.7 ± 4.9	38.7 ± 2.1	<0.0001	
W3	34.4 ± 4.4		<0.0001	<0.0001 ^a
W7	37.7 ± 5.6		0.9408	0.0098 ^b
Pro-BDNF				
W0	11.9 ± 6.1	8.3 ± 2.5	<0.0008	
W3	10.8 ± 5.1		0.0098	0.0003 ^a
W7	9.2 ± 4.9		0.6494	<0.0001 ^b
Exosomes				
BDNF				
W0	6.0 ± 3.2	7.95 ± 1.5	<0.0001	
W3	6.6 ± 3.7		0.0018	<0.0001 ^a
W7	8.3 ± 4.4		0.9482	0.0014 ^b
Pro-BDNF				
W0	6.9 ± 2.7	4.4 ± 1.4	<0.0001	
W3	6.8 ± 4.2		0.0004	0.0003 ^a
W7	6.8 ± 6.7		0.2557	0.0015 ^b
BDNF/pro-BDNF				
In serum				
W0	3.2 ± 1.8	6.0 ± 6.0	<0.0001	
W3	5.1 ± 4.8		0.0009	<0.0001 ^a
W7	6.2 ± 5.3		0.7314	<0.0001 ^b
In exosomes				
W0	0.6 ± 0.5	2.1 ± 1.1	<0.0001	
W3	1.2 ± 0.80		<0.0001	<0.0001 ^a
W7	2.1 ± 1.8		0.1169	<0.0001 ^b

*. Mann-Whitney test.

** Wilcoxon test.

^a between W0 and W3.

^b between W3 and W7.

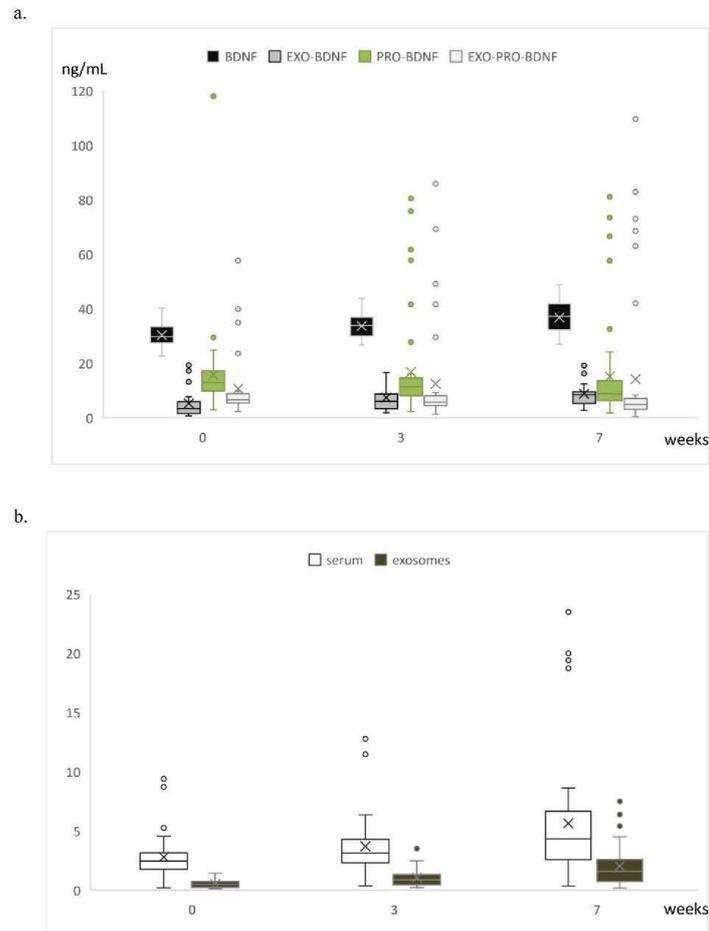


Fig. 1. BDNF and pro-BDNF levels (a) and the BDNF/pro-BDNF ratio (b) at W0, W3, and W7 in the serum (BDNF, PRO-BDNF) and exosomes (EXO-BDNF, EXO-PRO-BDNF) from subjects with MD receiving antidepressant treatment at W0.

4. Discussion

Here, we show that 1) the levels of BDNF and pro-BDNF differ from those of controls at the beginning of an antidepressant treatment but not after seven weeks of treatment, 2) BDNF and pro-BDNF levels change inversely in both serum and exosomes during antidepressant treatment, and 3) these changes are not associated with clinical improvement, defined as a > 50% decrease in basal HDRS scores or depression intensity (Brakemeier et al., 2007) after seven weeks treatment.

The role of the BDNF signaling pathway in the neurophysiological mechanisms of depression is well documented, as is its role as a mechanism of action for antidepressants (Hashimoto, 2010; Zhang et al., 2016). Several studies have shown decreased serum BDNF and pro-BDNF levels in depressed subjects, indicating a modification of the BDNF pathway in depression (Molendijk et al., 2014; Sen et al., 2008) and its restoration with antidepressant treatment. Our results are thus similar to those of Jiang et al. (2017), who reported lower levels of BDNF in the serum of subjects with MD than in controls, as well as a lower

BDNF/pro-BDNF ratio. The levels of BDNF/pro-BDNF increased after seven weeks of antidepressant treatment and were similar to those of controls. Changes in the BDNF/pro-BDNF ratio have also been observed in cerebrospinal fluid (Mizui et al., 2019) in depression. The observed inverse changes also suggest that the neurotrophic effect of BDNF probably becomes more important than the pro-apoptotic effect of pro-BDNF. After secretion, pro-BDNF can be cleaved and locally delivered as mature BDNF, for example, influencing long-term plasticity in the CNS (Pang et al., 2004).

Changes of the levels of the two molecules in opposite directions may represent reactivation of the cleavage pathway with antidepressant treatment. The BDNF/pro-BDNF ratio increases during antidepressant treatment. It was not possible to assess the equivalence between the disappearance of pro-BDNF molecules and the appearance of BDNF in the serum by the techniques used, as the levels of the two proteins cannot be directly compared. However, it is likely that the BDNF measured in serum also came from sources other than serum pro-BDNF (endothelial cells, peripheral blood mononuclear cells, etc.).

Table 4
BDNF and pro-BDNF levels (mg/mL) either in exosomes and serum according to the drug used in treatment, rTMS treatment, tobacco use at W0.

(mg/mL)				
Drug used in treatment		absence	presence	p
Anxiolytic	BDNF	29.02 [28.03;	29.9 [27.15;	0.8264
	Exo-BDNF	33.53]	33.31]	0.2582
	Pro-BDNF	5.72 [2.7; 14.9]	2.99 [1.48;	0.7872
	Exo-Pro-BDNF	13.64 [7.36;	4.99]	0.1563
	BDNF	20.3]	12.91 [10.41;	
		8.6 [6.49; 20.4]	16.86]	
Antalgic	BDNF	30.28 [25.60;	29.63 [28.15;	0.5007
	Exo-BDNF	33.38]	34.00]	0.1780
	Pro-BDNF	4.32 [1.95;	2.76 [1.25;	0.0920
	Exo-Pro-BDNF	7.84]	4.97]	0.0760
	BDNF	14.35 [11.76;	10.45 [8.00;	
		18.12]	13.72]	
Antiepileptic	BDNF	29.70 [26.79;	32.04 [29.84;	0.3054
	Exo-BDNF	33.09]	34.89]	0.1406
	Pro-BDNF	2.58 [1.34;	4.53 [3.62;	0.8489
	Exo-Pro-BDNF	5.05]	7.28]	0.4326
	BDNF	12.94 [9.62;	14.21 [10.66;	
		17.22]	17.18]	
Anti-inflammatory	BDNF	29.9 [28.37;	26.95 [26.51;	0.4724
	Exo-BDNF	33.49]	31.89]	0.4724
	Pro-BDNF	3.32 [1.56;	4.13 [2.41;	0.4967
	Exo-Pro-BDNF	5.22]	10.02]	0.9072
	BDNF	12.96 [10.30;	12.23 [4.42;	
		17.24]	17.23]	
Neuroleptics	BDNF	30.66 [27.51;	29.34 [27.81;	0.4704
	Exo-BDNF	33.92]	32.56]	0.5905
	Pro-BDNF	3.32 [1.33;	2.85 [1.72;	0.4310
	Exo-Pro-BDNF	5.55]	4.75]	0.8234
	BDNF	13.33 [9.62;	11.73 [10.19;	
		17.42]	13.98]	
rTMS	BDNF	30.15 [27.77;	29.84 [27.11;	0.7383
	Exo-BDNF	33.82]	31.87]	0.3655
	Pro-BDNF	2.70 [1.43;	4.52 [2.85;	0.4194
	Exo-Pro-BDNF	5.72]	9.11]	0.6163
	BDNF	12.76 [9.62;	15.29 [10.82;	
		15.05]	17.73]	
Tobacco use	BDNF	29.63 [26.49;	31.70 [27.84;	0.2650
	Exo-BDNF	32.19]	33.85]	0.2542
	Pro-BDNF	2.99 [1.21;	4.53 [2.17;	0.9796
	Exo-Pro-BDNF	6.54]	5.00]	0.6818
	BDNF	13.33 [9.62;	12.6 [10.3;	
		16.53]	17.83]	
		6.45 [5.52;	8.14 [5.41;	
		9.23]	8.73]	

p: p-value for a difference between the presence and the absence of the studied parameter with the Mann-Whitney test.

The inverse difference between pro-BDNF levels and those of mature BDNF in depression relative to controls probably indicates a change in the pro-BDNF to mature BDNF cleavage pathway in depression (Zhou et al., 2013). Yoshida et al. (2012) did not observe lower pro-BDNF levels in subjects with MD, in contrast to mature BDNF levels. They observed no correlation between the levels of any neurotrophin and identified clinical variables of depressive intensity or cognitive abilities. In contrast, they observed a difference in the levels of matrix metalloproteinase-9 MMP9, which plays a role in the conversion of pro-BDNF to mature BDNF, associated with the intensity of depression.

Other molecules associated with the BDNF signaling pathway have also been implicated in the mechanisms of action of antidepressants. Dysfunction in the regulation of the transformation of pro-neurotrophins into mature neurotrophins by enzymes and regulators may be associated with cell-death mechanisms (Costa et al., 2017).

It has been suggested that BDNF and pro-BDNF, combined with tPA, PAI-1, p75^{NTR}, and TrkB, may be a marker of depression (Chen et al., 2017a, 2017b). In mice, the effect of antidepressants has been shown to be associated with an imbalance between the proBDNF/p75^{NTR}/sortilin and BDNF/TrkB pathways (Lin et al., 2019).

We did not find any studies reporting a change in exosome contents, nor their cargo of BDNF and pro-BDNF, during antidepressant treatment. Here, we show the same evolution of the levels of BDNF and its precursor in the exosomes as in the serum: lower levels of BDNF in MD subjects, which recovers with antidepressant treatment, and a BDNF/pro-BDNF ratio that reverses to normal values. The value of the BDNF/pro-BDNF ratio in exosomes was lower than that in serum and the change with antidepressant treatment was greater, suggesting different amounts of BDNF/pro-BDNF in the two cell compartments, probably because the sources of pro-BDNF to obtain BDNF are more restricted in exosomes.

We wondered if the changes in the measured BDNF and pro-BDNF levels could be in link with some potential total protein variations. In fact, several conditions may alter the quantity of the measured molecules in relation to the total protein levels, like treatment, but also age, sex, physical activity, circadian rhythm... (Lacroix et al., 2012; Toth et al., 2007; Sosdorf et al., 2011; Madden et al., 2008). Thus, activation of cells may result in the activation of protein and micro vesicles secretion (Adhikari et al., 2018; Deng et al., 2017; Bianco et al., 2009). In fact, the absence of concomitant evolution of total protein content with the one of the measured markers in our results allows to verify that the changes in BDNF and pro-BDNF levels are not only following the changes in the potential protein synthesis induced by the antidepressant treatment. Thus, the consistency of the results is supported by the consistency in the evolution of the measured BDNF and pro-BDNF levels along time, as of the BDNF/pro-BDNF ratio, whereas the protein levels did not evolve in the same way. The concomitant change in neurotrophin levels in exosomes and serum may indicate that common mechanisms are involved in both compartments. The source of the exosomes was not identified in our study. This may be important and the concentration in total vesicles may not reflect that of the vesicles originating from or destined for the brain: in subjects with cognitive decline and difficulty walking, Suire et al. (2017) did not observe a difference in pro-BDNF levels in plasma and exosomes between subjects with or without cognitive decline, whereas they observed a difference in vesicles of neuronal origin. It is possible that the mechanisms involved in the exosomes mirror those in the brain.

The content of the exosomes would make it possible to perpetuate the action of BDNF in the periphery or facilitate its delivery to the CNS. BDNF passes the blood-meningeal barrier poorly and has a low half-life in serum (Thoenen and Sendtner, 2002). It has been shown that exosomes from naïve macrophages may cross the blood-brain barrier to deliver certain cargo proteins to the brain, including BDNF (Yuan et al., 2017). Thus, peripheral exosomes from depressed subjects injected into mice can induce depressive-like behaviors in mice via the regulation of neurogenesis (Wei et al., 2020). Several inflammatory biomarkers of neuronal inflammation have been shown to be higher in neuron-derived exosomes from total blood cells of drug-free MD subjects than those from controls (Kuwano et al., 2018). Interestingly, the levels of sortilin, a molecule that participates in the transfer of exosomes (Wilson et al., 2014), is altered in the serum of MD subjects (Buttenschan et al., 2018; Devader et al., 2017; Mazella et al., 2019), and the levels of its pro-peptide increases upon treatment with electroconvulsive therapy (Roulot et al., 2018). A marked imbalance between proBDNF/p75^{NTR}/sortilin and BDNF/TrkB production was shown in the pathogenesis of depression in a rodent chronic-stress model linked to depression.

Table 5
Spearman correlation tests (rho, p-value) between BDNF and pro-BDNF levels, in serum and exosomes, with psychometric scales scores and age at W0, W3 and W7 in the MD group.

Rho p-value		age	W0			W3			W7		
			BDI	QDP	HDRS	BDI	QDP	HDRS	BDI	QDP	HDRS
serum	BDNF	-0.21	0.094	-0.06	0.10	-0.13	0.11	-0.12	0.01	0.08	-0.14
		0.0531	0.5476	0.6978	0.5240	0.3877	0.4915	0.4442	0.9345	0.5950	0.3716
	Pro-BDNF	-0.02	0.340	0.138	-0.00	0.06	0.13	0.2	-0.07	-0.02	0.05
exosomes	BDNF	0.8339	0.0297	0.3761	0.9892	0.7188	0.4094	0.1949	0.6722	0.8978	0.7499
		-0.21	0.281	0.96	0.117	-0.02	-0.09	0.1	-0.07	0.00	-0.14
	Pro-BDNF	0.0609	0.0720	0.3393	0.4550	0.8890	0.5453	0.5109	0.6581	0.9988	0.3644
		0.25	0.062	0.150	-0.86	-0.06	0.011	0.11	0.03	-0.04	0.02
		0.0254	0.6937	0.3376	0.5838	0.6918	0.9435	0.4985	0.8588	0.8093	0.9120

The time at which the neurotrophin and pro-neurotrophin levels normalized in our study was seven weeks, consistent with the evaluable clinical expression of improvement in the disorder. We found no relationship between the collected data and the intensity of depression or clinical improvement, defined by an at least 50% decrease in the HDRS score from baseline. However, our study population size was small, and even though half of the subjects significantly improved, it may not have been sufficient to show a difference in clinical improvement.

It is possible that the antidepressant treatment itself may have driven the observed changes. Indeed, a change in neurotrophin and pro-neurotrophin levels and the ratio was observable from W3 and continued over the following four weeks. It is possible that antidepressant treatment influences the physiological mechanisms of the disorder without affecting the clinical signs that we measured. We therefore did not identify the clinical markers that may correlate with the change in the biological markers studied. Modification of the BDNF/pro-BDNF ratio has been observed in other diseases, suggesting the involvement of potential transversal neurobiological mechanisms, without identification of the common clinical correlate: the BDNF/pro-BDNF ratio of alcohol-dependent subjects was shown to be lower than that of controls (Zhou et al., 2017), but the evolution after weaning is not known. It was also shown to be lower in patients with bipolar disorder (Zhao et al., 2017). The question remains as to the significance of changes in peripheral BDNF and pro-BDNF levels, which are not always related to cellular or behavioral indicators of plasticity (Giacobbo et al., 2019). The Val66Met polymorphism has an effect on the pro-domain of BDNF, influencing the stability of the complex that forms between BDNF and pro-BDNF, which may modulate the role of BDNF by attenuating its activity (Uegaki et al., 2017). We did not consider the influence of this polymorphism here, which could contribute to the disparity in the depression and BDNF levels observed in various studies.

A study on a larger sample is needed that considers other symptoms that may improve with antidepressant treatment not directly related to the clinical parameters evaluated by the HDRS scale: sleep, agitation, psychomotor slowing, etc. Neurovegetative symptoms vary highly between patients and could have evolved without being taken into account here (Caroleo et al., 2019). Cognitive complaints were evaluated, and improved in our sample, but were not directly related to the levels of the molecules either. High levels of BDNF have been shown to be associated with good cognitive functioning in bipolar subjects (Mora et al., 2019) evaluated with a fine battery of cognitive tests. Anxiety was also not evaluated in our study: altered levels of BDNF, pro BDNF, and elements of the TrkB pathway have been shown in cases of stress, and probably play a major role in anxiety disorders (Mühlberger et al., 2014).

An other limit is that we used a precipitation technic to isolate exosomes, and not ultracentrifugation, which is the standard technic. The use of a commercial kit is still controversial about the purity of the isolated fraction, and we cannot exclude to have measured extracellular vesicles, and contaminants (Yang et al., 2020a, 2020b; Zhou et al., 2020). However, we directly measured the molecules in the serum, and consequently the measured BDNF and pro-BDNF correspond to the

accessible molecules, which do not include those located in the exosomes. In the same manner, the molecules measured in the exosomal part may include those from exosomes, extracellular vesicles, and from contaminants, whose quantity may be insignificant. However, our results should be confirmed by using ultracentrifugation to separate exosomes in the studied samples.

5. Conclusion

This is the first study to evaluate BDNF and pro-BDNF levels in exosomes of MD patients. We demonstrate changes in the levels of these molecules after MD treatment, not only in serum but also exosomes. These transport nanovesicles may have a role in the regulation of BDNF. In the CNS, exosomes may facilitate the passage of BDNF through the blood-brain barrier. These vesicles should be considered in future studies to better understand the physiopathology of MD. A better understanding of alterations in the synthesis of BDNF will allow its better characterization as a potential biomarker for neuronal plasticity and its involvement in MD. Another potentially informative approach to better understand the pathophysiological role of BDNF in depression could be the development of another mode of clinical evaluation based on concomitant symptom determination.

Author contributions

Thibaut Gelle: Data curation, Formal analysis, Investigation, Writing - original draft. **Rayhanatou Altine Samey:** Data curation, Formal analysis, Investigation, Writing - original draft. **Brigitte Plan-sont:** Investigation. **Barbara Bessette:** Investigation, Methodology, Writing - review & editing. **Marie-Odile Jauberteau-Marchan:** Writing - review & editing. **Fabrice Lalloué:** Methodology, Writing - review & editing. **Murielle Girard:** Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Methodology, Writing - original draft, Writing - review & editing.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The Centre Hospitalier Esquirol, Limoges, France provided financial contributions for laboratory assessments.

Role of the funding source

The centre hospitalier Esquirol provided the logistic and financial support for the conduct of the research. It did not interfere in the study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.

Ethical statement

The work described in this original research article entitled « BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression: evolution after antidepressant treatment », submitted by Gelle et al., has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). The study received all legal authorizations needed in the country where it was realized (France).

Acknowledgements

The authors thank Michelle Bouchareychas and Patrice Balestrat for their assistance with the data collection. They also thank the French Establishment of Blood Transfusion Aquitaine-Limousin, France.

Declaration of Competing Interest

None.

References

- Adhikari, A., Dikshit, R., Karia, S., Sonavane, S., Shah, N., De Sousa, A., 2018. Neutrophil-lymphocyte ratio and C-reactive protein level in patients with major depressive disorder before and after pharmacotherapy. *East Asian Arch. Psychiatr.* 28, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.eaac.2017.12.001>.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Carbin, M.G., 1988. Psychometric properties of the Beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin. Psychol. Rev.* 8, 77–100.
- Bégné, V., Riva, M.A., Cattaneo, A., 2017. Cellular and molecular mechanisms of the brain-derived neurotrophic factor in physiological and pathological conditions. *Clin. Sci. (Lond.)* 131, 123–138.
- Bekinshtein, P., Cammarota, M., Izquierdo, I., Medina, J.H., 2008. BDNF and memory formation and storage. *Neuroscientist* 14, 147–156.
- Bianco, F., Perotta, C., Novellino, L., Francolini, M., Niganti, L., Menna, E., Saggiotti, L., Schuchman, E.H., Furlan, R., Clementi, E., Mattedi, M., Verderio, C., 2009. Acid sphingomyelinase activity triggers microparticle release from glial cells. *EMBO* 28, 1043–1054. <https://doi.org/10.1038/emboj.2009.45>.
- Binder, D.K., Scharfman, H.E., 2004. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* 22, 123–131.
- Björkholm, C., Monteggia, L.M., 2016. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacol.* 102, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.034>.
- Brakemeier, E.L., Laborzewski, A., Danker-Hopfe, H., Kathmann, N., Bajbouj, M., 2007. Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *J. Psychiatr. Res.* 41, 395–403.
- Buttenschon, H.N., Földager, L., Blüving, B., Poulsen, P.H., Uher, R., Mors, O., 2015. Neurotrophic factors in depression in response to treatment. *J. Affect. Disord.* 163, 287–294. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.027>.
- Buttenschon, H.N., Nielsen, M., Glerup, S., Mors, O., 2018. Investigation of serum levels of sortilin in response to antidepressant treatment. *Acta Neuropsychiatr.* 30, 111–116. <https://doi.org/10.1017/nea.2017.13>.
- Buzas, E.I., Gyögy, B., Nagy, G., Falus, A., Gay, S., 2014. Emerging role of extracellular vesicles in inflammatory diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 10, 356–364. <https://doi.org/10.1038/nrnheum.2014.19>.
- Caroleo, M., Carbone, E.A., Primerano, A., Foti, D., Brunetti, A., Segura-García, C., 2019. The role of hormonal, metabolic and inflammatory biomarkers on sleep and appetite in drug free patients with major depression: a systematic review. *J. Affect. Disord.* 250, 249–259. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.015>.
- Chen, Y., Bennett, B., Clarke, R., Guo, C., Huang, Q., Zhang, X., Peto, K.S., Kendler, L., 2017a. Patterns and correlates of major depression in Chinese adults: a cross-sectional study of 0.5 million men and women. *Psychol. Med.* 47, 958–970.
- Chen, S., Jiang, H., Liu, Y., Hou, Z., Yue, Y., Zhang, Y., Zhao, F., Xu, Z., Li, Y., Mou, X., Li, L., Wang, T., Zhao, J., Han, C., Sui, Y., Wang, M., Yang, Z., Lu, Y., Zhu, Y., Li, J., Shen, X., Sun, F., Chen, Q., Chen, H., Yuan, Y., 2017b. Combined serum levels of multiple proteins in tPA-BDNF pathway may aid the diagnosis of five mental disorders. *Sci. Rep.* 7, 6871. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06832-6>.
- Costa, M.A., Girard, M., Dalmy, F., Malauzat, D., 2011. Brain-derived neurotrophic factor serum levels in alcohol-dependent subjects 6 months after alcohol withdrawal. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 35, 1966–1973.
- Costa, R.O., Perestelo, T., Almeida, R.D., 2017. PRoneurotrophins and CONsequences. *Mol. Neurobiol.* 55, 2934–2951. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0505-7>.
- Deng, L., Peng, Y., Jiang, Y., Wu, Y., Ding, Y., Wang, Y., Xu, D., Fu, Q., 2017. Imipramine protects against bone loss by inhibition of osteoclast-derived microvesicles. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 1013.
- De Vincenzi, A.P., Ros, A.S., Paratcha, G., Ledda, F., 2019. Mechanisms that modulate and diversify BDNF functions: implications for hippocampal synaptic plasticity. *Front. Cell. Neurosci.* 13, 135. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00135> (eCollection 2019).
- Devader, C., Ronfot, M., Moréno, S., Minelli, A., Bortolomasi, M., Congiu, C., Gennardi, M., Borsetto, M., Heurteaux, C., Mazella, J., 2017. Serum sortilin-derived propeptides concentrations are decreased in major depressive disorder patients. *J. Affect. Disord.* 208, 443–447. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.049>.
- Diniz, C.R.A.F., Casarotto, P.C., Resstel, L., Joca, S.R.L., 2018. Beyond good and evil: a putative continuum-sorting hypothesis for the functional role of proBDNF/BDNF-peptide/BDNF in antidepressant treatment. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 90, 70–83. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.04.001>.
- Fehnel, S.E., Forsyth, B.H., DiBenedetti, D.B., Danchenko, N., François, C., Brevig, T., 2016. Patient-centered assessment of cognitive symptoms of depression. *CNS Spectr.* 21, 43–52.
- Frank, E., Prien, R.F., Jarrett, R.B., Keller, M.B., Kupfer, D.J., Lavori, P.W., Rush, A.J., Weissman, M.M., 1991. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch. Gen. Psychiatry* 48, 851–855.
- Giacobbo, B.L., de Freitas, B.S., Vedovelli, K., Schlemmer, L.M., Pires, V.N., Antoniazzi, V., Santos, G.S.D., Paludo, L., Borges, J.V., de Lima, D.B., Schröder, N., de Vries, E.F.J., Bromberg, E., 2019. Long-term environmental modifications affect BDNF concentrations in rat hippocampus, but not in serum. *Behav. Brain Res.* 372, 111965. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111965>.
- Girard, M., Labrunie, A., Malauzat, D., Nubukpo, P., 2020. Evolution of BDNF serum levels during the first six months after alcohol withdrawal. *World J. Biol. Psychiatry* 6, 1–9.
- Gueff, J.D., 1996. L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. In: Tome 1. Psychopathologie générale, dépression, anxiété et anxiodépression. Éditions Médicales Pierre Fabre, Boulogne, France.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Hamilton, M., 1967. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Brit. J. Soc. Clin. Psychol.* 6, 278–296.
- Harmer, C.J., Duman, R.S., Cowen, P.J., 2017. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry* 4, 409–418. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30015-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30015-9).
- Hashimoto, K., 2010. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 64, 341–357.
- Izadpanah, M., Seddigh, A., Ebrahimi Barough, S., Fazel, S.A.S., Ai, J., 2018. Potential of extracellular vesicles in neurodegenerative diseases: diagnostic and therapeutic indications. *J. Mol. Neurosci.* 66, 172–179. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1135-z>.
- Jiang, H., Chen, S., Li, C., Lu, N., Yue, Y., Yin, Y., Zhang, Y., Zhi, X., Zhang, D., Yuan, Y., 2017. The serum protein levels of the tPA-BDNF pathway are implicated in depression and antidepressant treatment. *Transl. Psychiatry* 7, e1079. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.43>.
- Jouan-Hahault, C., Casset-Semanaz, F., Minini, P., 2004. Du bon usage des tests dans les essais cliniques. *Med. Sci. (Paris)* 20, 231–235.
- Klein, R.N., Venkata, J., Shugian, L., Fabienne, T., Peter, B., Sherri, C.C., Carlos, J., Kevin, R., Reichardt, L.F., Barbacid, M., 1991. The trkB tyrosine protein kinase is a receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Cell* 66, 395–403.
- Koshimizu, H., Kiyosue, K., Hara, T., Hazama, S., Suzuki, S., Uegaki, K., Nagappan, G., Zaitsev, E., Hirokawa, T., Tatsu, Y., Ogura, A., Lu, B., Kojima, M., 2009. Multiple functions of precursor BDNF to CNS neurons: negative regulation of neurite growth, spine formation and cell survival. *Mol. Brain* 2, 27.
- Koskela, M., Bäck, S., Väikar, V., Richie, C.T., Domanský, A., Harvey, B.K., Aitavaara, M., 2017. Update of neurotrophic factors in neurobiology of addiction and future directions. *Neurobiol. Dis.* 97 (Pt B), 189–200.
- Kourembanas, S., 2015. Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy. *Annu. Rev. Physiol.* 77, 13–27.
- Kuwano, N., Kato, T.A., Mitsuhashi, M., Sato-Kasai, M., Shimokawa, N., Hayakawa, K., Ohgidani, M., Sagata, N., Kubo, H., Sakurai, T., Kanba, S., 2018. Neuron-related blood inflammatory markers as an objective evaluation tool for major depressive disorder: an exploratory pilot case-control study. *J. Affect. Disord.* 240, 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.040>.
- Labermeier, C., Mercé, M., Marianne, B., 2013. Biomarkers predicting antidepressant treatment response: how can we advance the field. *Dis. Markers* 35, 23–31.
- Lacroix, R., Judicone, C., Poncelet, P., Robert, S., Arnaud, L., Sampol, J., Dignat-George, F., 2012. Impact of pre-analytical parameters on the measurement of circulating microparticles: towards standardization of protocol. *J. Thromb. Haemost.* 10, 437–446.
- Leclercq, Y., 2007. Widespread underrecognition and undertreatment of anxiety and mood disorders: results from 3 European studies. *J. Clin. Psychol.* 68, 36–41.
- Lin, L.Y., Luo, S.Y., Al-Hawwas, M., Herselman, M.F., Zhou, X.F., Bobrovskaya, L., 2019. The long-term effects of ethanol and corticosterone on the mood-related behaviours and the balance between mature BDNF and proBDNF in mice. *J. Mol. Neurosci.* 69, 60–68. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01328-6>.
- Madden, L.A., Vince, R.V., Sandstrom, M.E., Taylor, L., McNaughton, L., Laden, G., 2008. Microparticle-associated vascular adhesion molecule-1 and tissue factor follow a circadian rhythm in healthy human subjects. *Thromb. Haemost.* 99, 909–915.
- Marosi, K., Mattson, M.P., 2014. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol. Metab.* 25, 89–98.
- Mattson, M.P., Maudsley, S., Martin, B., 2004. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* 27, 589–594.
- Mazella, J., Borsetto, M., Heurteaux, C., 2019. The involvement of Sortilin/NTSR3 in depression as the progenitor of spadin and its role in the membrane expression of TREK-1. *Front. Pharmacol.* 9, 1541. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01541> (eCollection 2018).

- Mendez-David, I., Hen, R., Gardier, A.M., David, D.J., 2013. Adult hippocampal neurogenesis: an actor in the antidepressant-like action. *Ann. Pharm. Fr.* 71, 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2013.02.006>.
- Milak, M.S., Keilp, J., Parsey, R.V., Oquendo, M.A., Malone, K.M., Mann, J.J., 2010. Regional brain metabolic correlates of self-reported depression severity contrasted with clinician ratings. *J. Affect. Disord.* 126, 113–124.
- Mizui, T., Hattori, K., Ishiwata, S., Hidese, S., Yoshida, S., Kunugi, H., Kojima, M., 2019. Cerebrospinal fluid BDNF pro-peptide levels in major depressive disorder and schizophrenia. *J. Psychiatry. Res.* 113, 190–198. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.03.024>.
- Molendijk, M.L., Spithoven, P., Peet, M., Bus, B.A.A., Penninx, B.W.J.H., Bzinga, B.M., 2014. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol. Psychiatry* 19, 791–800.
- Mora, E., Portella, M.J., Piñol-Ripoll, G., López, R., Cuadrás, D., Forcada, L., Teres, M., Vieta, E., Mur, M., 2019. High BDNF serum levels are associated to good cognitive functioning in bipolar disorder. *Eur. Psychiatry.* 60, 97–107. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.02.006>.
- Mühlberger, A., Andreatta, M., Ewald, H., Glotzbach-Schoon, E., Tröger, C., Baumann, C., Reif, A., Deckert, J., Pauli, P., 2014. The BDNF Val66Met polymorphism modulates the generalization of cued fear responses to a novel context. *Neuropsychopharmacol.* 39, 1187–1195. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.320>.
- Murray, P.S., Holmes, P.V., 2011. An overview of brain-derived neurotrophic factor and implications for excitotoxic vulnerability in the hippocampus. *Int. J. Pept.* 2011, 654–685.
- Noble, E.E.B., Kotz, C.J., Wang, C.M., 2011. The lighter side of BDNF. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 300, 1053–1069.
- Nubuko, P., Ramoz, N., Girard, M., Malauzat, D., Gorwood, P., 2017. Determinants of blood brain-derived neurotrophic factor blood levels in patients with alcohol use disorder. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 41, 1280–1287.
- Pang, P.T., Teng, H.K., Zaitsev, E., Woo, N.T., Sakata, K., Zhen, S., Teng, K.K., Yung, W. H., Hempstead, B.L., Lu, B., 2004. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science.* 306, 487–491.
- Pegtel, D.M., Peferoen, L., Amor, S., 2014. Extracellular vesicles as modulators of cell-to-cell communication in the healthy and diseased brain. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.* 369 <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0516>, 2013-0516. pii: 20130516.
- Pinet, S., Bessette, B., Vedrenne, N., Lacroix, A., Richard, L., Jauberteau, M.O., Battu, S., Lalloué, F., 2016. TrkB-containing exosomes promote the transfer of glioblastoma aggressiveness to YKI-40-inactivated glioblastoma cells. *Oncotarget.* 7, 50349–50364. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10387>.
- Roulot, M., Minelli, A., Bortolomasi, M., Maffioletti, E., Gennarelli, M., Borsotto, M., Heurteaux, C., Mazella, J., 2018. Increased serum levels of sortilin-derived propeptide after electroconvulsive therapy in treatment-resistant depressed patients. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 14, 2307–2312.
- Rush, A.J., 2007. The varied clinical presentations of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 6, 84–10.
- Saeedi, S., Israel, S., Nagy, C., Turecki, G., 2019. The emerging role of exosomes in mental disorders. *Transl. Psychiatry* 9, 122. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0459-9>.
- Santiago, E., 2015. What Should I Do If My Data Is Not Normal? Minitab Blog Editor (27 April). <https://blog.minitab.com/blog/understanding-statistics-and-its-application/what-should-i-do-if-my-data-is-not-normal-v2>.
- Sen, S., Duman, R., Sanacora, G., 2008. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol. Psychiatry* 64, 527–532.
- Shaimardanova, A.A., Solovyeva, V.V., Chulpanova, D.S., James, V., Kitaeva, K.V., Rizvanov, A.A., 2020. Extracellular vesicles in the diagnosis and treatment of central nervous system diseases. *Neural Regen. Res.* 15, 586–596. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.266908>.
- Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, H., Kamakiri, C., Hakazato, M., Watanabe, H., Shinoda, H., Okada, S., Iyo, M., 2003. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol. Psychiatry* 54, 70–75.
- Sossdorf, M., Otto, G.P., Claus, R.A., Gabriel, H.H., Losche, W., 2011. Cell derived microparticles promote coagulation after moderate exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43, 1169–1176.
- Suire, C.N., Eitan, E., Shaffer, N.C., Tian, Q., Studenski, S., Mattson, M.P., 2017. Walking speed decline in older adults is associated with elevated pro-BDNF in plasma extracellular vesicles. *Exp. Gerontol.* 98, 209–216.
- Tavakoli-zadeh, J., Roshanaei, K., Salmani-najad, A., Yari, R., Nahand, J.S., Sarkarizi, H. K., Mousavi, S.M., Salardini, R., Rahmati, M., Mousavi, S.F., Mokhtari, R., Mirzaei, H., 2018. MicroRNAs and exosomes in depression: potential diagnostic biomarkers. *J. Cell. Biochem.* 119, 3783–3797. <https://doi.org/10.1002/jcb.26599>.
- Teng, H.K., Teng, K.K., Lee, R., Wiggin, S., Teow, S., Almeida, R.D., Kemani, P., Torkin, R., Chen, Z.Y., Lee, F.S., Kraemer, R.T., Hykjaer, A., Hempstead, B.L., 2005. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J. Neurosci.* 25, 5455–5463.
- Thoenen, H., Sendtner, M., 2002. Neurotrophins: from enthusiastic expectations through sobering experiences to rational therapeutic approaches. *Nat. Neurosci.* 5 (Suppl), 1046–1050.
- Toth, B., Nikolajek, K., Rank, A., Nieuwland, R., Lohse, P., Pihusch, V., Friese, K., Thaler, C.J., 2007. Gender-specific and menstrual cycle dependent differences in circulating microparticles. *Platelets* 18, 515–521.
- Uegaki, K., Kumanogoh, H., Mizui, T., Hirokawa, T., Ishikawa, Y., Kojima, M., 2017. BDNF binds its pro-peptide with high affinity and the common Val66Met polymorphism attenuates the interaction. *Int. J. Mol. Sci.* 18 <https://doi.org/10.3390/ijms18051042> pii: E1042.
- Vaudor, L., 2015. Non-respect des hypothèses du modèle linéaire (ANOVA, régression): c'est grave, docteur?? @misc{vaudor.hypotheses.model.e.linaire.type={blog}, title={Non-respect des hypothèses du modèle linéaire ((ANOVA), régression): c'est grave, docteur??}, url={http://perso.ens-lyon.fr/lise.vaudor/non-respect-des-hypotheses-du-modele-lineaire-anova-regression-c-est-grave-docteur//}, journal={Ratiq: Analyse de données avec R}, author={Vaudor, Lise}, month={jan}, year={2015}}.
- Warden, D., Rush, A.J., Trivedi, M.H., Fava, M., Wisniewski, S.R., 2007. The STAR*D project results: a comprehensive review of findings. *Curr. Psychiatry Rep.* 9, 449–459.
- Wei, Z.X., Xie, G.J., Mao, X., Zou, X.P., Liao, Y.J., Liu, Q.S., Wang, H., Cheng, Y., 2020. Exosomes from patients with major depression cause depressive-like behaviors in mice with involvement of miR-139-5p-regulated neurogenesis. *Neuropsychopharmacol.* 45, 1050–1058. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0622-2>.
- Wilson, C.M., Naves, T., Vincent, F., Melloni, B., Bonnaud, F., Lalloué, F., Jauberteau, M.O., 2014. Sortilin mediates the release and transfer of exosomes in culture with two tyrosine kinase receptors. *J. Cell Sci.* 127 (Pt 18), 3983–3997. <https://doi.org/10.1242/jcs.149336>.
- Wilson, C.M., Magnaudet, A., Naves, T., Vincent, F., Lalloué, F., Jauberteau, M.O., 2015. The ins and outs of nanoparticle technology in neurodegenerative diseases and cancer. *Curr. Drug Metab.* 16, 609–632.
- Woo, N.H., Teng, H.K., Siao, C.J., Chiaruttini, C., Pang, P.T., Milner, T.A., Hempstead, B. L., Lu, B., 2005. Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat. Neurosci.* 8, 1069–1077.
- Yamamoto, H., Gurney, M.E., 1990. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. *J. Neurosci.* 10, 3469–3478.
- Yang, J.W., Ma, W., Yang, Y.L., Wang, X.B., Li, X.T., Wang, T.T., Wang, X.P., Gao, W., Li, J.Y., Zhou, X.F., Guo, J.H., Li, L.Y., 2017a. Region-specific expression of precursor and mature brain-derived neurotrophic factors after chronic alcohol exposure. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 43, 602–608. <https://doi.org/10.1080/00952990.2016.1263642>.
- Yang, B., Ren, Q., Zhang, J.C., Chen, Q.X., Hashimoto, K., 2017b. Altered expression of BDNF, BDNF pro-peptide and their precursor proBDNF in brain and liver tissues from psychiatric disorders: rethinking the brain-liver axis. *Transl. Psychiatry* 7, e1128.
- Yang, C.R., Zhang, X.Y., Liu, Y., Du, J.Y., Liang, R., Yu, M., Zhang, F.Q., Mu, X.F., Li, F., Zhou, L., Zhou, F.H., Meng, F.J., Wang, S., Ming, D., Zhou, X.F., 2020a. Antidepressant drugs correct the imbalance between proBDNF/p75NTR/Sortilin and mature BDNF/TrkB in the brain of mice with chronic stress. *Neurotox. Res.* 37, 171–182. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00101-2>.
- Yang, D., Zhang, W., Zhang, H., Zhang, F., Chen, L., Ma, L., Larcher, L.M., Chen, S., Liu, H., Zhao, Q., Tran, P., Chen, C., Veedu, R.N., Wang, T., 2020b. Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation - efforts for efficient exosome-based therapeutics. *Theranostics* 10, 3684–3707.
- Yoshida, T., Ishikawa, M., Hiitsu, T., Hakazato, M., Watanabe, H., Shiraishi, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Hasegawa, T., Enohara, M., Kimura, A., Iyo, M., Hashimoto, K., 2012. Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS One* 7, e42676 doi:10.1371/journal.pone.0042676. Erratum in: 2013. *PLoS One*, 8. doi:10.1371/annotation/85a3f48-980b-4f95-bb43-b33b1e0e0ac6.
- Yuan, D., Zhao, Y., Banks, W.A., Bullock, K.M., Haney, M., Batrakova, E., 2017. Macrophage exosomes as natural nanocarriers for protein delivery to inflamed brain. *Biomaterials.* 142, 1–12.
- Zhang, J.C., Yao, W., Hashimoto, K., 2016. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-TrkB signaling in inflammation-related depression and potential therapeutic targets. *Curr. Neuropharmacol.* 14, 721–731.
- Zhao, G., Zhang, C., Chen, J., Su, Y., Zhou, R., Wang, F., Xia, W., Huang, J., Wang, Z., Hu, Y., Cao, L., Guo, X., Yuan, C., Wang, Y., Yi, Z., Lu, W., 2017. Ratio of BDNF to proBDNF for differential diagnosis of major depressive disorder and bipolar depression. *Mol. Neurobiol.* 54, 5573–5582.
- Zhou, L., Xiong, J., Lim, Y., Ruan, Y., Huang, C., Zhu, Y., Zhong, J.H., Xiao, Z., Zhou, X.F., 2013. Upregulation of blood proBDNF and its receptors in major depression. *J. Affect. Disord.* 150, 776–784. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.03.002>.
- Zhou, C., Zhong, J., Zou, B., Fang, L., Chen, J., Deng, X., Zhang, L., Zhao, X., Qu, Z., Lei, Y., Lei, T., 2017. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS One* 12, e0172270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172270> (eCollection 2017).
- Zhou, B., Xu, K., Zheng, X., Chen, T., Wang, J., Song, Y., Shao, Y., Zheng, S., 2020. Application of exosomes as liquid biopsy in clinical diagnosis. *Signal Transduct. Target. Ther.* 5, 144. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00258-9>.

Article 2 : Serum BDNF and pro-BDNF levels in alcohol use disorders according to depression status: evolution two months after withdrawal, cet article est en cours de soumission dans Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry IF : 5,6.

Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry
Serum BDNF and pro-BDNF levels in alcohol use disorders according to depression status: Evolution two months after withdrawal
 –Manuscript Draft–

Manuscript Number:	
Article Type:	Research Paper
Keywords:	BDNF, pro-BDNF, alcohol use disorders, depression, abstinence
Corresponding Author:	Theodore VINAIS Esquirol Hospital Centre Limoges, FRANCE
First Author:	Thibaut GELLE
Order of Authors:	Thibaut GELLE Theodore VINAIS Aurelie LACROIX Brigitte PLANSONT Philippe NUBUKPO Murielle GIRARD
Abstract:	<p>Background: Alcohol use disorders (AUDs) are complex pathologies with a myriad of molecular actors involved in both disease progression and remission. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is suspected to be one such actor due to its neurotrophic effects. The BDNF precursor, pro-BDNF, has different effects, as it mainly promotes neuronal apoptosis. These neurotrophins also play a role in major depression (MD), which is characterized by a decrease in neurotrophin synthesis linked to alterations in neurogenesis and brain plasticity. A deeper understanding of the balance between levels of these two neurotrophins and their changes in AUDs and MD is necessary to better understand the complex physiopathology of these diseases. The aim of this study was to compare serum BDNF and pro-BDNF levels in patients with AUDs after withdrawal and with or without concurrent MD with those of controls without AUDs or MD.</p> <p>Materials and Methods: Ninety-nine AUD patients and 40 controls were included. Questionnaires were used to assess both alcohol and psychiatric domains : the severity of hazardous alcohol consumption was assessed using Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), craving was assessed using Obsessive and Compulsive Drinking Scale (OCDS), anxiety was assessed with Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) and depression with Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Blood samples were collected during two visits: at the time of alcohol withdrawal (M0) and two months later (M2). ELISAs to measure serum BDNF and pro-BDNF levels were performed. AUD patients were categorized according to depression status at M2.</p> <p>Results: BDNF serum levels rose after alcohol withdrawal, but pro-BDNF levels did not vary between M0 and M2. AUD subjects without MD at M2 had higher BDNF levels at both M0 and M2 than AUD subjects with MD at M2. AUD subjects without MD had lower BDNF levels at M0 than controls but not at M2, regardless of abstinence maintenance.</p> <p>Conclusion: BDNF serum levels were reduced in both AUD and MD patients compared to controls and were further reduced in patients with AUDs and MD. Alcohol withdrawal treatment was sufficient to induce an increase in serum BDNF levels after 2 months, regardless of whether abstinence was maintained during this time period.</p>

Serum BDNF and pro-BDNF levels in alcohol use disorders according to depression status:
Evolution two months after withdrawal

Thibaut Gelle^{1*}, Théodore Vinais^{2*}, Aurélie Lacroix^{1,2*}, Brigitte Plansont², Philippe Nubukpo^{1, 2*}, Murielle Girard^{2*}

¹ Inserm U1094, IRD U270, EpiMaCT-Epidémiologie des Maladies Chroniques en Zone Tropicale, Institut d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale, OmegaHealth, University of Limoges, CHU Limoges, 87042 Limoges, France.

² Unité de Recherche et d'Innovation, Centre Hospitalier Esquirol, 87025 Limoges, France.

*Equal contribution

Corresponding author:

Théodore Vinais,
Unité de Recherche et d'Innovation,
Centre Hospitalier Esquirol,
15 rue du Docteur Marcland,
87 025 Limoges cedex, France

Phone: 00 33 5 87 50 91 29

theodore.vinais@ch-esquirol-limoges.fr

1

Abstract

Background: Alcohol use disorders (AUDs) are complex pathologies with a myriad of molecular actors involved in both disease progression and remission. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is suspected to be one such actor due to its neurotrophic effects. The BDNF precursor, pro-BDNF, has different effects, as it mainly promotes neuronal apoptosis. These neurotrophins also play a role in major depression (MD), which is characterized by a decrease in neurotrophin synthesis linked to alterations in neurogenesis and brain plasticity. A deeper understanding of the balance between levels of these two neurotrophins and their changes in AUDs and MD is necessary to better understand the complex physiopathology of these diseases. The aim of this study was to compare serum BDNF and pro-BDNF levels in patients with AUDs after withdrawal and with or without concurrent MD with those of controls without AUDs or MD.

Materials and Methods: Ninety-nine AUD patients and 40 controls were included. Questionnaires were used to assess both alcohol and psychiatric domains : the severity of hazardous alcohol consumption was assessed using Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), craving was assessed using Obsessive and Compulsive Drinking Scale (OCDS), anxiety was assessed with Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) and depression with Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Blood samples were collected during two visits: at the time of alcohol withdrawal (M0) and two months later (M2). ELISAs to measure serum BDNF and pro-BDNF levels were performed. AUD patients were categorized according to depression status at M2.

Results: BDNF serum levels rose after alcohol withdrawal, but pro-BDNF levels did not vary between M0 and M2. AUD subjects without MD at M2 had higher BDNF levels at both M0 and M2 than AUD subjects with MD at M2. AUD subjects without MD had lower BDNF levels at M0 than controls but not at M2, regardless of abstinence maintenance.

2

Conclusion: BDNF serum levels were reduced in both AUD and MD patients compared to controls and were further reduced in patients with AUDs and MD. Alcohol withdrawal treatment was sufficient to induce an increase in serum BDNF levels after 2 months, regardless of whether abstinence was maintained during this time period.

Keywords: BDNF, pro-BDNF, alcohol use disorders, depression, abstinence

For Review

1. Introduction

Alcohol use disorders (AUDs) and major depression (MD) account for half of the overall burden of disease attributable to mental and addictive disorders. AUDs are a major risk factor for depression, which occurs in up to 55% of these patients. However, the chronology of onset of both disorders remains unclear and varies among studies (Cranford et al., 2011). Their cause–effect link is poorly known, although a specific symptomatology related to their comorbidity was observed (Carton et al., 2018). However, many people with comorbid AUDs and MD are not diagnosed or are misdiagnosed and therefore do not benefit from appropriate care. A better understanding of both disorders could allow the identification of potential diagnostic and monitoring biomarkers.

Neurophysiological, pro-inflammatory and metabolic changes are common in these disorders, as well as a disturbance of cerebral plasticity, coupled with cellular alterations at various levels (Neupane, 2016; Seo and Sinha, 2015). Thus, in recent decades, the role of one pivotal molecule involved in such mechanisms, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), has received considerable attention, especially in the study of MD. BDNF is an extracellular signaling protein known for its essential role in the development of the nervous system, including processes such as neurogenesis, neuroprotection and neurodegeneration (Mattson et al., 2004); synaptic plasticity (Murray and Holmes, 2011); and resistance to neuronal stress (Marosi and Mattson, 2014). It plays an essential role in learning and memory (Bekinschtein et al., 2008).

In AUDs, this neurotrophin is involved in neural plasticity and thus of adaptive changes in the brain. Its levels vary in individuals with addiction or alcohol use disorder (Costa et al., 2011; Nubukpo et al., 2017). Our team showed an increase in peripheral levels of BDNF after alcohol withdrawal (Costa et al., 2011), which may depend on the epigenetic regulation of the BDNF gene (Lacroix et al., 2023), the presence of an ongoing depressive episode, and related

biological characteristics of alcohol consumption (Nubukpo et al., 2017), such as GammaGT levels. Other results suggested that BDNF levels are related to concomitant liver changes (Girard et al., 2020).

BDNF is synthesized after proteolytic cleavage of its precursor, pro-BDNF (Koshimizu et al., 2009). Several studies have shown that pro-BDNF and BDNF have opposite effects (Binder and Scharfman, 2004; De Vincenti et al., 2019) and play an important role in several physiological functions. BDNF binds mainly to tropomyosin-related kinase B receptors (TrkB) (Klein et al., 1991; Noble et al., 2011), which have anti-apoptotic properties and inhibit depression in the long term (Pang et al., 2004; Teng et al., 2005), whereas pro-BDNF preferentially binds to the p75^{NTR} receptor and promotes neuronal apoptosis and long-term depression (Woo et al., 2005). In addition, the balance between the pro-BDNF/p75^{NTR} and BDNF/TrkB signaling pathways appears to be dysregulated in MD (Jiang et al., 2017). The BDNF/pro-BDNF ratio thus appears to be disturbed, and its imbalance may play a major role in antidepressant treatment (Diniz et al., 2018; Gelle et al., 2021).

The BDNF/pro-BDNF ratio at the peripheral and central levels is assumed to be a determinant of psychiatric disorders (Yang et al., 2017). Our team reported an increase in the BDNF/pro-BDNF ratio during antidepressant treatment without any direct link to clinical improvement or depression severity, with patients exhibiting a "normalization" of BDNF levels approaching those of controls (Gelle et al., 2021). Similar BDNF/pro-BDNF ratios to those of controls were observed in alcohol-dependent individuals (Zhou et al., 2017), but the evolution of this ratio after alcohol cessation and withdrawal treatment is not known.

A better understanding of the differential evolution of BDNF and its precursor after alcohol cessation may provide insight into the associated cerebral modifications and the influence of comorbid MD. To that end, we measured BDNF and pro-BDNF levels in the serum of AUD

subjects with or without MD at the time of alcohol withdrawal and two months later. The presence of concurrent MD may be important for elucidating the involvement of these molecules in AUDs and MD. Consequently, the associations of serum levels of BDNF and pro-BDNF as well as their ratio with the outcome of subjects at two months after alcohol cessation and MD diagnosis were explored.

2. Materials and methods

2.1. Study population

Ninety-nine participants from an ongoing cohort study of alcohol-dependent individuals who were hospitalized to undergo alcohol detoxification in the psychiatric hospital of Limoges, France (Clinical Trial ID: NCT01491347), were included in this study within the first 48 hours of hospitalization. The exclusion criteria were < 18 years of age, potential of leaving the area in the first months after the beginning of the study, unstable somatic diseases, any suspected liver disease (e.g., according to routine examination and blood hepatic-enzyme levels), an unpredictable severe outcome (cancer), or acute somatic comorbidities (pancreatitis, hepatitis, etc.). The secondary exclusion criteria for this study were pregnancy and loss to follow-up at two months. The study received legal, administrative, and ethical approval from the French Committee for the Protection of Persons and the National Agency for Drug and Health Product Security (clinical trial ID: NCT02202148). All included participants provided written informed consent. The study followed the principles of the Declaration of Helsinki.

The study was described to patients hospitalized for AUDs, as diagnosed by their referent psychiatrist, in the first 48 hours of alcohol withdrawal treatment.

Data from healthy controls (n=40) were extracted from a previous publication by our team (Gelle et al., 2021). They were recruited from a group of blood donors not receiving antidepressant treatments and without AUDs as stated by the physician selecting the subjects for blood donation.

2.2. *Data collection*

Clinical and para-clinical evaluations were performed at inclusion (M0), which corresponded to the start of alcohol withdrawal, and at the two-month (M2) follow-up.

Clinical evaluation at inclusion was performed by a senior psychiatrist specialized in AUDs. Data were collected on age, sex, total alcohol consumption during the previous two months (M-2 and M-1) (converted into standard drinks per day) based on the results of the Alcohol Timeline Follow-Back (TLFB) (Cervantes et al., 1994; Grant et al., 1995) and tobacco use. Prescription of psychotropic treatments (antipsychotics, antidepressants, anxiolytics, mood stabilizers) was collected.

To assess alcohol consumption-related problems, the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) was used. The AUDIT is a 10-item questionnaire that is used to screen for hazardous drinking even if alcohol-related problems have yet to manifest. Other advantages of this questionnaire are its ease of use in primary care settings and the ability to identify excessive drinking without focusing solely on dependence (Gache et al., 2005; Saunders et al., 1993).

The severity of depression was measured using the 10-item Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979; Peyre et al., 1989). The severity of anxiety symptoms was evaluated using the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) with 14 items (Hamilton, 1959), and craving was evaluated by using the Obsessive and Compulsive

Drinking Scale (OCDS), which is a 14-item questionnaire regarding obsessive and compulsive drinking ideas (Ansseau et al., 2000; Anton et al., 1995).

Participants were considered to be abstinent at M2 if they declared that they had not consumed alcohol during the previous two months. They were considered nonabstainers if they declared that they had consumed at least one standard drink since M0 according to the TLFB.

Participants were considered to have MD if diagnosed by a physician or if they had MADRS scores > 6.

2.3. *Biological assessments*

Fasting blood was collected at the time of inclusion (M0) and during the follow-up visit two months later (M2). A portion of the serum was stored at -80 °C for future measurements. Measurements were made using ELISA kits of free BDNF (1/50) and pro-BDNF (1/4) according to the manufacturer's instructions (Adipo Bioscience, Santa Clara, California, United States). The BDNF/pro-BDNF ratio was then calculated based on the two serum concentrations.

The data extracted from Gelle et al. (2021) on MD subjects without AUDs and controls were used for comparison. BDNF and pro-BDNF levels were measured by the same operator using the same commercial kits and in the same time frame (6 months), ensuring the comparability of the data from these different studies. For controls, a single collection occurred, as their neurotrophin levels were considered stable over time and valid for comparison with AUD subjects at both M0 and M2.

2.4. *Statistical analysis*

The results were handled as exploratory without correction of type I error (Jouan-Flahault, 2004). Quantitative variables are described using medians [quartile 1, quartile 3], and comparisons between groups were carried out using the Mann–Whitney U test due to the nonnormal distribution of the variables or the Kruskal–Wallis test when comparing more than 3 groups. The paired sample Wilcoxon test was used to compare data between M0 and M2 within the same subjects. Qualitative variables are described using frequencies and percentages, and group comparisons were conducted with the chi-square test.

Statistical analyses were performed using SPSS software (Version 27.0, Armonk, NY: IBM Corp), and $p < 0.05$ was considered to indicate statistically significant differences.

3. Results

3.1. Description of the study population

Ninety-nine participants (79 males and 20 females) were included and completed the follow-up two months after alcohol withdrawal. Their characteristics are summarized in Table 1. Their mean age was 46.5 ± 9.8 years. This population consisted of chronic alcohol users, with a disease duration of approximately 9 years, numerous previous withdrawals, heavy alcohol consumption during the 2 months prior to the study, and a vast majority of smokers (82.82%). The AUDIT mean score (28.58 ± 7.35) indicated a high level of alcohol dependency. The frequency of major depression was reduced after withdrawal treatment ($\text{K}\chi^2$ $p < 0.001$), dropping to 24.24% at M2 from 65.65% at M0. Anxiety was also relatively high at M0 and significantly decreased in the whole population at M2 (Wilcoxon $p < 0.001$), as did OCDS scores and subscores (Wilcoxon $p < 0.001$), indicating an improvement in the overall state of the subjects 2 months after alcohol withdrawal.

BDNF levels significantly increased from M0 to M2 (Wilcoxon $p < 0.001$), and the BDNF/pro-BDNF ratio also increased significantly (Wilcoxon $p < 0.001$), while the pro-BDNF levels did not vary (Wilcoxon $p = 0.117$).

Table 1. Characteristics of AUDs population at M0 and M2 (n=99)

		p value (Wilcoxon)
Age (years; median [Q1;Q3])	48.00 [39.50; 53.50]	-
Sex ratio (n Male/n Female)	3.95 (79/20)	-
Tobacco use (n; %)	82 (82.82%)	-
Absence of MD at both M0 and M2 (n; %)	33 (33.33%)	-
Current MD at M0 only (n; %)	42 (42.42%)	-
Current MD at M2 only (n; %)	1 (1.01%)	-
Current MD at both M0 and M2 (n ;%)	23 (23.23%)	-
Score MADRS M0 (median [Q1;Q3])	21.00 [7.50; 25.00]	-
Score MADRS M2 (median [Q1;Q3])	0.00 [0.00; 2.00]	<0.001
Score HAM-A M0 (median [Q1;Q3])	13.00 [9.00; 16.50]	-
Score HAM-A M2 (median [Q1;Q3])	5.00 [2.00; 8.00]	<0.001
Obsessive ideas M0 (median [Q1;Q3])	2.00 [1.00; 3.00]	-
Obsessive ideas M2 (median [Q1;Q3])	1.00 [0.00; 2.00]	<0.001
Compulsive ideas M0 (median [Q1;Q3])	9.00 [7.00; 10.00]	-
Compulsive ideas M2 (median [Q1;Q3])	1.00 [0.00; 4.50]	<0.001
Score OCDS total M0 (median [Q1;Q3])	11.00 [9.00; 13.00]	-
Score OCDS total M2 (median [Q1;Q3])	2.00 [1.00; 5.00]	<0.001
M0 Antidepressant only (n; %)	25 (25.25%)	-
M0 Neuroleptic only (n; %)	37 (37.37%)	-
M0 Both antidepressant and neuroleptic (n; %)	26 (26.26%)	-
Score AUDIT (median [Q1;Q3])	30.00 [24.00; 34.00]	-
Days of alcohol consumption M-2 and M-1 (days; median [Q1;Q3])	57.00 [35.50; 60.00]	-
Average alcohol consumption per day M-2 and M-1 (standard glass; median [Q1;Q3])	12.00 [7.50; 16.00]	-
BDNF M0 (ng/mL; median [Q1;Q3])	26.23 [19.56; 35.14]	-
BDNF M2 (ng/mL; median [Q1;Q3])	28.77 [23.42; 41.70]	<0.001
Pro-BDNF M0 (ng/mL; median [Q1;Q3])	7.69 [3.89; 15.11]	-
Pro-BDNF M2 (ng/mL; median [Q1;Q3])	8.83 [4.43; 18.11]	0.117
Ratio BDNF/Pro-BDNF M0 (median [Q1;Q3])	2.62 [1.55; 4.95]	-
Ratio BDNF/Pro-BDNF M2 (median [Q1;Q3])	3.15 [1.62; 5.20]	<0.001

3.2. *Comparison of abstainers and nonabstainers at the time of alcohol withdrawal and 2 months after*

Forty-five patients maintained abstinence, while 54 relapsed. Those groups, referred to as abstainers and nonabstainers, did not differ according to the sex ratio, age, tobacco use, pharmaceutical treatment and depression severity (assessed through MADRS scores). Both groups had significantly lower MADRS and OCDS scores and subscores at M2 than at M0. OCDS scores and subscores at M2 were significantly different between the two groups; although they decreased in both groups, this decrease was larger among abstainers. In the abstainer group, 15.55% (7 out of 45) of patients had a depressive episode at M2, whereas 31.48% (17 out of 54) of nonabstainers had MD at M2. Both groups had increased BDNF levels at M2 compared to M0. Finally, the two groups differed in pro-BDNF levels at M0 but not at M2.

Table 2. Comparison between abstainers and non-abstainers at M2 (n=99)

	Abstainers (n=45)	Non-abstainers (n=54)	p-value
Age (years; median [Q1;Q3])	50.00 [43.00; 56.00]	47.00 [39.00; 51.75]	0.079 (χ^2)
Sex ratio (n Male/n Female)	4.00 (36/9)	3.95 (43/11)	1.000 (χ^2)
Tobacco use M0 (n ;%)	34 (75.56%)	48 (88.89%)	0.800 (χ^2)
Tobacco use M2 (n ;%)	35 (77.78%)	49 (90.74%)	0.730 (χ^2)
MADRS M0 (median [Q1;Q3])	22.00 [6.00; 24.00]	20.00 [10.25; 26.00]	0.408 (MW)
MADRS M2 (median [Q1;Q3])	0.00 ^a [0.00; 1.00]	0.00 ^a [0.00; 2.00]	0.297 (MW)
Obsessive ideas M0 (median [Q1;Q3])	2.00 [1.00; 3.00]	2.00 [1.00; 3.00]	0.382 (MW)
Obsessive ideas M2 (median [Q1;Q3])	0.00 ^a [0.00; 1.00]	1.00 ^a [0.25; 1.00]	0.003 (MW)
Compulsive ideas M0 (median [Q1;Q3])	9.00 [7.00; 10.00]	9.00 [7.00; 11.00]	0.375 (MW)
Compulsive ideas M2 (median [Q1;Q3])	0.00 ^a [0.00; 0.00]	4.00 ^a [2.00; 7.00]	<0.001 (MW)
OCDS total M0 (median [Q1;Q3])	10.50 [9.00; 12.00]	11.00 [9.00; 13.00]	0.338 (MW)
OCDS total M2 (median [Q1;Q3])	1.00 ^a [0.00; 1.00]	4.50 ^a [3.00; 8.75]	<0.001 (MW)
M0 Antidepressant only (n ;%)	29 (64.44%)	39 (72.22%)	0.406 (χ^2)
M0 Neuroleptic only (n ;%)	27 (60%)	35 (64.81%)	0.622 (χ^2)
AUDIT M0 (median [Q1;Q3])	30.00 [24.00; 34.00]	31.00 [25.00; 34.00]	0.617 (MW)
Days of alcohol consumption M1 and M2 (days; median [Q1;Q3])	0.00 [0.00; 0.00]	10.50 [2.00; 22.75]	<0.001 (MW)

Average alcohol consumption per day M1 and M2 (standard glass; median [Q1;Q3])	0.00 [0.00; 0.00]	7.00 [3.00; 11.75]	<0.001 (MW)
BDNF M0 (ng/mL; median [Q1;Q3])	26.81 [20.10; 38.44]	24.93 [18.44; 32.72]	0.312 (MW)
BDNF M2 (ng/mL; median [Q1;Q3])	28.77 ^b [24.93; 41.35]	29.27 ^a [22.46; 41.71]	0.768 (MW)
Pro-BDNF M0 (ng/mL; median [Q1;Q3])	10;02 [5.14; 20.56]	6.29 [2.91; 11.11]	0.022 (MW)
Pro-BDNF M2 (ng/mL; median [Q1;Q3])	10.68 [5.07; 23.88]	7.44 [2.44; 16.20]	0.114 (MW)
Ratio BDNF/Pro-BDNF M0 (median [Q1;Q3])	2.29 [1.53; 3.34]	3.36 [1.63; 6.97]	0.085 (MW)
Ratio BDNF/Pro-BDNF M2 (median [Q1;Q3])	3.09 [1.46; 5.16]	3.24 [1.79; 5.17]	0.374 (MW)

a : difference between M0 and M2 in a same group, Wilcoxon $p < 0.001$

b : difference between M0 and M2 in a same group, Wilcoxon $p < 0.01$

χ^2 : Chi squared test

MW : Mann-Whitney test

3.3. Comparison between AUD subgroups according to MD status at M2

To assess variations in neurotrophins regarding MD status at M2, two subgroups of the AUD group were analyzed. The first subgroup contained AUD subjects without MD at M2, while the second contained AUD subjects with MD at M2. This sorting method did not take into account the MD status at M0. Subjects without MD at M2 had higher BDNF levels at both M0 and M2 than subjects with MD at M2 (Table 3). Moreover, subjects without MD at M2 had higher pro-BDNF levels at M2 than subjects with MD.

Table 3. Serum neurotrophins levels comparison between AUDs groups according to MD status at M2 (n=99)

	AUDs Without MD at M2 (n=75)	AUDs With MD at M2 (n=24)	p (Mann-Whitney)
BDNF M0 (ng/mL; median [Q1;Q3])	27.15 [21.25; 36.22]	21.90 [16.64; 27.27]	0.033
BDNF M2 (ng/mL; median [Q1;Q3])	29.65 ^c [25.32; 41.81]	22.71 ^a [20.42; 33.09]	0.011
Pro-BDNF M0 (ng/mL; median [Q1;Q3])	9.03 [4.06; 16.59]	5.88 [3.33; 7.70]	0.074
Pro-BDNF M2 (ng/mL; median [Q1;Q3])	10.82 [4.88; 22.00]	5.00 [0.40; 8.80]	0.006
Ratio BDNF/Pro-BDNF M0 (median [Q1;Q3])	2.56 [1.49; 4.51]	3.45 [1.72; 7.00]	0.242
Ratio BDNF/Pro-BDNF M2 (median [Q1;Q3])	3.02 ^c [1.50; 5.06]	4.08 [2.68; 6.12]	0.084

a : difference between M0 and M2 in a same group, Wilcoxon $p < 0.001$

c : difference between M0 and M2 in a same group, Wilcoxon $p < 0.05$

No difference between the two MD subgroups of AUD patients at M2 was observed in the BDNF/pro-BDNF ratio.

3.4. Comparison of controls with abstainers and nonabstainers, both adjusted for absence of MD at M2

Table 4. Serum neurotrophins levels comparison between abstainers and non-abstainers, both without MD at M2, and controls (n=115)

	Abstainers without MD at M2 (n=38)	Non abstainers without MD at M2 (n=37)	Controls (n=40)
BDNF M0 (ng/mL; median [Q1;Q3])	28.43 ^d [21.40; 39.94]	26.71 ^e [20.28; 32.87]	37.93 [37.63; 39.17]
BDNF M2 (ng/mL; median [Q1;Q3])	28.96 [25.56; 41.76]	30.93 [23.98; 41.72]	
Pro-BDNF M0 (ng/mL; median [Q1;Q3])	11.04 [4.79; 21.93]	7.87 [3.64; 11.59]	9.01 [7.34; 9.78]
Pro-BDNF M2 (ng/mL; median [Q1;Q3])	11.20 [5.05; 25.05]	9.60 [4.71; 19.64]	
Ratio BDNF/Pro-BDNF M0 (median [Q1;Q3])	2.25 ^d [1.46; 3.22]	2.97 ^f [1.54; 5.80]	4.30 [3.87; 5.47]
Ratio BDNF/Pro-BDNF M2 (median [Q1;Q3])	3.28 [1.44 ; 5.32]	2.84 [1.63; 4.27]	

d : difference between abstainers without MD at M2 and control, Mann-Whitney $p < 0.001$

e : difference between non abstainers without MD at M2 and control, Mann-Whitney $p < 0.01$

f : difference between non abstainers without MD at M2 and control, Mann-Whitney $p < 0.001$

No significant differences were identified between the two AUD subgroups (abstainers and nonabstainers), as presented in Table 4. Similar results were obtained when comparing them to controls because both AUD subgroups showed significantly lower levels of BDNF than the control group as well as a lower BDNF/pro-BDNF ratio at M0. No difference was observed between AUD subgroups and controls in pro-BDNF levels at M0 or M2. No further difference was observed across any neurotrophins at M2.

4. Discussion

In the present study, we measured BDNF and pro-BDNF levels in the serum of AUD subjects at the time of alcohol withdrawal treatment and two months later, and we showed that cessation of alcohol was followed by an increase in BDNF levels. We also showed that this increase in BDNF levels was not linked to a reduction in pro-BDNF levels. Another important finding of this work was that AUD subjects without MD at M2 had higher BDNF levels at both M0 and M2 than AUD subjects with MD at M2.

4.1. Neurotrophin variations after alcohol withdrawal and at follow-up

a. Neurotrophin variations in the entire AUD sample

We found an increase in both BDNF levels and the BDNF/pro-BDNF ratio after alcohol withdrawal. This suggests a shift in the BDNF/pro-BDNF balance in favor of BDNF. Interestingly, although BDNF levels increased, the pro-BDNF levels did not decrease, as we otherwise would have expected from its conversion into BDNF and BDNF propeptide (Yang et al., 2017). This could be due to an increase in both pro-BDNF expression and its maturation through an increased activity of proteases responsible for maturation. These proteases include matrix metalloproteinases (MMP) (Koshimizu et al., 2009) and plasmin after activation by tissue plasminogen activator (tPA) (Pang et al., 2004; Woo et al., 2005). Peptidases of the MMP family are zinc dependent. For example, MMP-7 and MMP-9 are both capable of cleaving pro-BDNF to obtain BDNF, but their proteolytic activity requires Zn^{2+} (Bassiouni et al., 2021; Reinhard et al., 2015). However, frequent alcohol consumption disturbs the zinc concentration in serum (Baj et al., 2020). Therefore, alcohol withdrawal could result in greater conversion of pro-BDNF into BDNF by enhancing MMP-7 and MMP-9 activity through an increase in the

zinc concentration in serum. In this way, the maturation increase would compensate for the greater production of pro-BDNF and would allow BDNF levels to rise while maintaining stable pro-BDNF levels. Another explanation is that pro-BDNF acts through a different pathway than the one classically described involving p75^{NTR}/sortilin and damages neurons, culminating in neuronal apoptosis (Zhou et al., 2018). A further study of both BDNF propeptide and BDNF mRNA after alcohol withdrawal and 2 months after alcohol withdrawal could further elucidate how BDNF levels increase while pro-BDNF levels remain steady.

b. Neurotrophin differences between abstainers and nonabstainers

When comparing neurotrophin level changes between the two AUD subgroups, we observed an increase in BDNF levels in both subgroups after alcohol withdrawal. This finding confirms the importance of alcohol withdrawal for increasing BDNF levels. BDNF's neuroplasticity-inducing properties and capacity to promote cell survival in the central nervous system (Marosi and Mattson, 2014; Murray and Holmes, 2011) could be useful for mitigating the negative impact on neurogenesis of prolonged and regular consumption of alcohol (Crews and Nixon, 2009, 2003). Pro-BDNF levels and the BDNF/pro-BDNF ratio did not change between the initiation of alcohol withdrawal and the follow-up visit two months later in either of those subsamples. However, direct comparison revealed a significantly higher level of pro-BDNF at M0 in the abstainer subsample. Since this variation in neurotrophin was the only difference observed, it suggests that higher pro-BDNF levels might predict the ability to maintain abstinence. This possible role would not require pro-BDNF maturation into BDNF, as BDNF levels were similar at M2 between abstainers and nonabstainers. This finding further reinforces the idea of a different pathway for pro-BDNF than p75^{NTR}/sortilin. Pro-BDNF is also known to bind to Trk-B to induce phosphorylation and participate in the ERK1/2 signaling pathway (Fayard et al., 2005; Mowla et al., 2001; Sakuragi et al., 2013). Fayard and colleagues have

shown that this pathway promotes neurite outgrowth in PC12-TrkB cells, demonstrating that pro-BDNF does not solely lead to neuronal apoptosis but could also promote cell survival under specific conditions. Further studies are required to elucidate potential other effects of pro-BDNF as well as to identify the molecular actors involved.

c. Neurotrophin differences according to depressive status at M2

To better understand the interactions of AUDs and depressive episodes and their effects on neurotrophin levels, we divided our total AUD sample into two other subsamples based on whether they had a depressive episode at M2. It is important to keep in mind that those new subsamples did not take into account the depressive status at M0. Similar to the general AUD sample, we observed a significant increase in the BDNF levels of both subsamples between M0 and M2. We found that the subsample without MD at M2 had higher BDNF levels at both M0 and M2 than the subsample with MD at M2. Considering depression status alone, this is in accordance with previous studies showing that depressed patients have lower BDNF levels than controls (Gelle et al., 2021; Jiang et al., 2017). Considering the AUD sample, the lower BDNF levels of depressed AUD patients after alcohol withdrawal are contrary to the findings of a previous study by Han and colleagues that reported no significant differences in BDNF levels between samples of AUD patients with and without depression (Han et al., 2016). These inconsistent results could be explained by differences in the time points of BDNF measurements. In our study, blood was drawn the morning after admission to the hospital, which corresponded to the cessation of alcohol consumption, whereas Han and colleagues drew blood from patients who were prohibited from drinking alcohol for at least one week prior. It was previously suggested that BDNF levels tend to decrease in the early stages of abstinence due to the long latency needed for BDNF levels to increase (Cavus et al., 2012). Therefore, the aforementioned study might have measured BDNF levels in this long latency period. The higher

BDNF levels at M0 in patients without MD at M2 could also indicate a difference between good and bad responders to alcohol withdrawal that translates to depression status. A higher baseline BDNF level might facilitate recovery from a possible depressive episode at the time of alcohol withdrawal and maintenance of a steady mental state for a short period afterward (2 months, in our case). Pro-BDNF levels at M2 were also higher in the subsample without MD at M2, which is unexpected, as previous studies have shown that pro-BDNF levels are higher in patients suffering from depressive episodes than in controls (Gelle et al., 2021; Jiang et al., 2017; Zhou et al., 2013). No variations in pro-BDNF levels within the same sample were detected between M0 and M2, which could indicate that the difference between the two subsamples at M2 might be due to subtle changes in neurotrophin production that arose from alcohol withdrawal. No differences in pro-BDNF levels at M0 or in the BDNF/pro-BDNF ratio at either M0 or M2 were detected. No differences in ratio were detected within the subsample with MD at M2 between M0 and M2. However, this ratio increased between M0 and M2 in the subsample without MD, meaning that the increase in BDNF levels was enough to disrupt the balance between BDNF and pro-BDNF levels, as evidenced by the ratio. The BDNF/pro-BDNF ratio is known to be dysregulated in AUD patients (Zhou et al., 2018), and our results suggest further dysregulation induced by depressive episodes in an AUD subsample.

- d. Neurotrophin differences according to abstinence status and depressive status at M2 from a control group

Finally, we created new subsamples that considered both abstinence and absence of MD at M2. First, it is important to note that we did not find any differences in neurotrophin levels between the two AUD subgroups. This could mean that the difference in pro-BDNF levels found previously between abstainers and nonabstainers are likely linked to MD status at M2 rather than predicting the ability to maintain abstinence. Indeed, 15.55% (7 out of 45) of patients in

the abstainer subsample had a depressive episode at M2, whereas 31.48% (17 out of 54) of patients in the nonabstainer subsample had MD at M2. These results suggest that the difference in pro-BDNF levels that we observed previously between abstainers and nonabstainers might not be predictive of the maintenance of abstinence but rather of the proportion of individuals with depressive episodes at M2 in the two samples, as pro-BDNF levels increase during depression (Gelle et al., 2021; Zhou et al., 2013). Comparison of these subgroups to the control group, composed of adults without AUDs or MD, revealed that BDNF levels were lower in all AUD patients. This is in accordance with previous findings of our team as well as the literature (Gelle et al., 2021; Yang et al., 2017; Zhou et al., 2013). This difference in BDNF levels translates into a difference in the BDNF/pro-BDNF ratio between both AUD subgroups and the control group, showing that the BDNF/pro-BDNF ratio is dysregulated in AUD patients regardless of MD status. Finally, we did not find any difference in pro-BDNF levels between the AUD subsamples and the controls, which was rather surprising but could be due to the limited sensitivity of the ELISA kit used. Thus, our results indicate that pro-BDNF levels alone might not distinguish between these subsamples.

4.2. *Overall status after alcohol withdrawal and at follow-up*

In this study, we were able to show that depressive episodes were less frequent among AUD patients 2 months after alcohol withdrawal than they were previously. This first result raises the question of how many of those depressive episodes were at least partially related to alcohol consumption. Both AUDs and depression are associated with a depletion of serum BDNF levels, which might indicate a common pathway in their physiopathology. We also showed that anxiety (measured by the HAM-A), as well as both obsessive and compulsive drinking ideas (measured by the OCDS), were lower 2 months after alcohol withdrawal. The OCDS allows us

to measure obsessive and compulsive ideas about alcohol and drinking behavior that are tied to drinking cravings. To obtain more precise data on alcohol withdrawal effects after 2 months and to verify the importance of maintaining the period of abstinence, we compared abstainers who maintained their alcohol abstinence at least until the follow-up visit at two months and nonabstainers who relapsed between visits. Those two AUD subgroups showed a reduction in compulsive and obsessive drinking ideas, meaning that regardless of the maintenance of abstinence, the withdrawal period was successful because it helped patients reduce intrusive thoughts linked to alcohol cravings. Therefore, even if AUD patients relapse, they are more likely to reduce either the frequency of drinking or the quantity of alcohol consumed. However, this has to be put in perspective with the risks associated with alcohol withdrawal symptoms without the care of medical professionals. Indeed, repeated withdrawal attempts can be detrimental to brain health, as they may cause neurological complications such as epilepsy, delirium tremens and cognitive deficits (Clergue-Duval et al., 2022).

While the OCDS total score was significantly lower in both subgroups at M2 compared to M0, it was significantly lower in the abstainers than in the nonabstainers. This is in accordance with the predictive value of the OCDS for the maintenance of abstinence demonstrated in the literature (Schmidt et al., 2011) and with our previous findings (Girard et al., 2020).

4.3. *Limitations and strengths*

In this study, we showed that changes in BDNF levels occurred directly after alcohol withdrawal and two months after. BDNF levels are influenced by both AUDs and MD in what seems to be a synergic manner, although it remains unclear if the same pathways are used in both cases. The limitations of this study are twofold. First, our measurement methods (relying on ELISA) did not allow us to study changes in neurotrophin levels in further detail. Second,

19

we did not collect measurements from controls at M2. Although changes in neurotrophin levels were not expected in the control group, conducting measurements at M2 in controls would have allowed us to better compare AUD subjects with controls. In contrast, the main strength of our study is the inclusion of multiple subsamples according to abstinence and depression status. This allowed us to better assess the effects of those disorders on BDNF levels, especially in individuals with concurrent AUDs and MD.

5. Conclusion

BDNF and its precursor play an important role in cerebral plasticity as well as neuronal survival and are strongly implicated in the physiopathology of AUDs and MD. BDNF levels increase during both MD remission and alcohol cessation in AUD patients. Changes in pro-BDNF levels after alcohol withdrawal are difficult to measure, as are the nature and intensity of its effect. Studying changes in pro-BDNF levels requires careful consideration, as it could be implicated in pathways other than the pathway prone to induce neuronal apoptosis and involving p75NTR/sortilin. The roles of BDNF and pro-BDNF in the maintenance of abstinence are unclear, as alcohol withdrawal alone can induce an increase in BDNF levels. However, measuring neurotrophins, especially pro-BDNF, at the time of cessation of alcohol could allow differentiation between good and bad responders in AUD patients with MD. Further studies are required to identify the pathways and molecular interactions through which BDNF and pro-BDNF participate in the physiopathology of AUDs and MD, as they seem to share molecular actors and could also share similar mechanisms.

CRedit authorship contribution statement:

Thibaut Gelle: Investigation, Methodology, Writing – review & editing. **Theodore Vinais:** Formal analysis, Writing – original draft. **Aurelie Lacroix:** Investigation, Writing – original draft. **Brigitte Plansont:** Investigation. **Philippe Nubukpo:** Conceptualization, Supervision, Funding acquisition, Writing – review & editing. **Murielle Girard:** Conceptualization, Funding acquisition, Methodology, Investigation, Formal Analysis, Writing – review & editing.

Funding: This work was supported by the French Health Ministry (Direction Générale de l'Offre de Soins) [grant number PHRC-2011: API-04-08].

Declaration of Competing Interest: The authors declare no competing interests.

Ethical Statement: This work has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The study received legal, administrative, and ethical authorizations from the French Committee for the Protection of Persons and the National Agency for Drug and Health Product Security (Clinical Trial ID : NCT02202148). All included participants provided their written informed consent.

Data availability: Data will be made available on request.

References

- Ansseau, M., Besson, J., Lejoyeux, M., Pinto, E., Landry, U., Cornes, M., Deckers, F., Potgieter, A., Ades, J., 2000. A French Translation of the Obsessive-Compulsive Drinking Scale for Craving in Alcohol-Dependent Patients: A Validation Study in Belgium, France, and Switzerland. *European Addiction Research* 6, 51–56.
- Anton, R.F., Moak, D.H., Latham, P., 1995. The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 19, 92–99. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1995.tb01475.x>
- Baj, J., Fliieger, W., Teresiński, G., Buszewicz, G., Sitarz, R., Forma, A., Karakuła, K., Maciejewski, R., 2020. Magnesium, Calcium, Potassium, Sodium, Phosphorus, Selenium, Zinc, and Chromium Levels in Alcohol Use Disorder: A Review. *J Clin Med* 9, 1901. <https://doi.org/10.3390/jcm9061901>
- Bassiouni, W., Ali, M.A.M., Schulz, R., 2021. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *The FEBS Journal* 288, 7162–7182. <https://doi.org/10.1111/febs.15701>
- Bekinschtein, P., Cammarota, M., Katze, C., Slipczuk, L., Rossato, J.I., Goldin, A., Izquierdo, I., Medina, J.H., 2008. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 2711–2716. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711863105>
- Binder, D.K., Scharfman, H.E., 2004. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* 22, 123–131. <https://doi.org/10.1080/08977190410001723308>
- Carton, L., Pignon, B., Baguet, A., Benradia, I., Roelandt, J.-L., Vaiva, G., Thomas, P., Amad, A., De Timary, P., Naassila, M., Geoffroy, P.A., Rolland, B., 2018. Influence of comorbid alcohol use disorders on the clinical patterns of major depressive disorder: A general population-based study. *Drug Alcohol Depend* 187, 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.02.009>
- Cavus, S.Y., Dilbaz, N., Darcin, A.E., Eren, F., Kaya, H., Kaya, O., 2012. Alterations in Serum BDNF Levels in Early Alcohol Withdrawal and Comparison with Healthy Controls. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 22, 210–215. <https://doi.org/10.5455/bcp.20120731055756>
- Cervantes, E.A., Miller, W.R., Tonigan, J.S., 1994. Comparison of Timeline Follow-Back and Averaging Methods for Quantifying Alcohol Consumption in Treatment Research. *Assessment* 1, 23–30. <https://doi.org/10.1177/1073191194001001004>
- Clergue-Duval, V., Coulbault, L., Questel, F., Cabé, N., Lanjepce, A., Delage, C., Boudehent, C., Bloch, V., Segobin, S., Naassila, M., Pitel, A.-L., Vorspan, F., 2022. Alcohol Withdrawal Is an Oxidative Stress Challenge for the Brain: Does It Pave the Way toward Severe Alcohol-Related Cognitive Impairment? *Antioxidants (Basel)* 11, 2078. <https://doi.org/10.3390/antiox11102078>
- Costa, M.-A., Girard, M., Dalmay, F., Malauzat, D., 2011. Brain-derived neurotrophic factor serum levels in alcohol-dependent subjects 6 months after alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 35, 1966–1973. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01548.x>
- Cranford, J.A., Nolen-Hoeksema, S., Zucker, R.A., 2011. Alcohol involvement as a function of co-occurring alcohol use disorders and major depressive episode: evidence from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend* 117, 145–151. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.01.011>
- Crews, F.T., Nixon, K., 2009. Mechanisms of Neurodegeneration and Regeneration in Alcoholism. *Alcohol Alcohol* 44, 115–127. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agn079>
- Crews, F.T., Nixon, K., 2003. Alcohol, neural stem cells, and adult neurogenesis. *Alcohol Res Health* 27, 197–204.

- De Vincenti, A.P., Ríos, A.S., Paratcha, G., Ledda, F., 2019. Mechanisms That Modulate and Diversify BDNF Functions: Implications for Hippocampal Synaptic Plasticity. *Front Cell Neurosci* 13, 135. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00135>
- Diniz, C.R.A.F., Casarotto, P.C., Resstel, L., Joca, S.R.L., 2018. Beyond good and evil: A putative continuum-sorting hypothesis for the functional role of proBDNF/BDNF-propeptide/mBDNF in antidepressant treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 90, 70–83. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.04.001>
- Fayard, B., Loeffler, S., Weis, J., Vögelin, E., Krüttgen, A., 2005. The secreted brain-derived neurotrophic factor precursor pro-BDNF binds to TrkB and p75NTR but not to TrkA or TrkC. *J Neurosci Res* 80, 18–28. <https://doi.org/10.1002/jnr.20432>
- Gache, P., Michaud, P., Landry, U., Accietto, C., Arfaoui, S., Wenger, O., Daepfen, J.-B., 2005. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. *Alcohol Clin Exp Res* 29, 2001–2007. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000187034.58955.64>
- Gelle, T., Samey, R.A., Plansont, B., Bessette, B., Jauberteau-Marchan, M.-O., Lalloué, F., Girard, M., 2021. BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression: Evolution after antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 109, 110229. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110229>
- Girard, M., Labrunie, A., Malauzat, D., Nubukpo, P., 2020. Evolution of BDNF serum levels during the first six months after alcohol withdrawal. *World J Biol Psychiatry* 21, 739–747. <https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1733079>
- Grant, K.A., Tonigan, J.S., Miller, W.R., 1995. Comparison of three alcohol consumption measures: a concurrent validity study. *J. Stud. Alcohol* 56, 168–172. <https://doi.org/10.15288/jsa.1995.56.168>
- Hamilton, M., 1959. The Assessment of Anxiety States by Rating. *British Journal of Medical Psychology* 32, 50–55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
- Han, C., Ahn, D., Hahm, W., Nam, J., Park, Y., Lim, S., Kim, D.-J., 2016. Serum Levels of Growth Factors in Alcohol-dependent Patients according to Comorbid Depressive Symptoms. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 14, 43–48. <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.1.43>
- Jiang, H., Chen, S., Li, C., Lu, N., Yue, Y., Yin, Y., Zhang, Y., Zhi, X., Zhang, D., Yuan, Y., 2017. The serum protein levels of the tPA-BDNF pathway are implicated in depression and antidepressant treatment. *Transl Psychiatry* 7, e1079. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.43>
- Jouan-Flahault, C., 2004. Du bon usage des tests dans les essais cliniques 20.
- Klein, R., Nanduri, V., Jing, S., Lamballe, F., Tapley, P., Bryant, S., Cordon-Cardo, C., Jones, K.R., Reichardt, L.F., Barbacid, M., 1991. The trkB Tyrosine Protein Kinase Is a Receptor for Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurotrophin-3. *Cell* 66, 395–403.
- Koshimizu, H., Kiyosue, K., Hara, T., Hazama, S., Suzuki, S., Uegaki, K., Nagappan, G., Zaitsev, E., Hirokawa, T., Tatsu, Y., Ogura, A., Lu, B., Kojima, M., 2009. Multiple functions of precursor BDNF to CNS neurons: negative regulation of neurite growth, spine formation and cell survival. *Mol Brain* 2, 27. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-2-27>
- Lacroix, A., Ramoz, N., Girard, M., Plansont, B., Poupon, D., Gorwood, P., Nubukpo, P., 2023. BDNF CpG methylation and serum levels covary during alcohol withdrawal in patients with alcohol use disorder: A pilot study. *World J Biol Psychiatry* 1–6. <https://doi.org/10.1080/15622975.2023.2242924>
- Marosi, K., Mattson, M.P., 2014. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab* 25, 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.10.006>
- Mattson, M.P., Maudsley, S., Martin, B., 2004. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 27, 589–594. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.08.001>
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134, 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>

- Mowla, S.J., Farhadi, H.F., Pareek, S., Atwal, J.K., Morris, S.J., Seidah, N.G., Murphy, R.A., 2001. Biosynthesis and Post-translational Processing of the Precursor to Brain-derived Neurotrophic Factor *. *Journal of Biological Chemistry* 276, 12660–12666. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008104200>
- Murray, P.S., Holmes, P.V., 2011. An overview of brain-derived neurotrophic factor and implications for excitotoxic vulnerability in the hippocampus. *Int J Pept* 2011, 654085. <https://doi.org/10.1155/2011/654085>
- Neupane, S.P., 2016. Neuroimmune Interface in the Comorbidity between Alcohol Use Disorder and Major Depression. *Front Immunol* 7, 655. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00655>
- Noble, E.E., Billington, C.J., Kotz, C.M., Wang, C., 2011. The lighter side of BDNF. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300, R1053–1069. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00776.2010>
- Nubukpo, P., Ramoz, N., Girard, M., Malauzat, D., Gorwood, P., 2017. Determinants of Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor Blood Levels in Patients with Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 41, 1280–1287. <https://doi.org/10.1111/acer.13414>
- Pang, P.T., Teng, H.K., Zaitsev, E., Woo, N.T., Sakata, K., Zhen, S., Teng, K.K., Yung, W.-H., Hempstead, B.L., Lu, B., 2004. Cleavage of proBDNF by tPA/Plasmin Is Essential for Long-Term Hippocampal Plasticity. *Science* 306, 487–491. <https://doi.org/10.1126/science.1100135>
- Peyre, F., Martinez, R., Calache, M., Verdoux, H., Bourgeois, M., 1989. [New validation of the Montgomery and Asberg Depression Scale (MADRS) on a sample of 147 hospitalized depressed patients]. *Ann Med Psychol (Paris)* 147, 762–767.
- Reinhard, S.M., Razak, K., Ethell, I.M., 2015. A delicate balance: role of MMP-9 in brain development and pathophysiology of neurodevelopmental disorders. *Front Cell Neurosci* 9, 280. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00280>
- Sakuragi, S., Tominaga-Yoshino, K., Ogura, A., 2013. Involvement of TrkB- and p75(NTR)-signaling pathways in two contrasting forms of long-lasting synaptic plasticity. *Sci Rep* 3, 3185. <https://doi.org/10.1038/srep03185>
- Saunders, J.B., Aasland, O.G., Amundsen, A., Grant, M., 1993. Alcohol consumption and related problems among primary health care patients: WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption--I. *Addiction* 88, 349–362. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb00822.x>
- Schmidt, P., Helten, C., Soyka, M., 2011. Predictive value of obsessive-compulsive drinking scale (OCDS) for outcome in alcohol-dependent inpatients: results of a 24-month follow-up study. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 6, 14. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-6-14>
- Seo, D., Sinha, R., 2015. Neuroplasticity and Predictors of Alcohol Recovery. *Alcohol Res* 37, 143–152.
- Teng, H.K., Teng, K.K., Lee, R., Wright, S., Tevar, S., Almeida, R.D., Kermani, P., Torkin, R., Chen, Z.-Y., Lee, F.S., Kraemer, R.T., Nykjaer, A., Hempstead, B.L., 2005. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci* 25, 5455–5463. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5123-04.2005>
- Woo, N.H., Teng, H.K., Siao, C.-J., Chiaruttini, C., Pang, P.T., Milner, T.A., Hempstead, B.L., Lu, B., 2005. Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat Neurosci* 8, 1069–1077. <https://doi.org/10.1038/nn1510>
- Yang, B., Ren, Q., Zhang, J.-C., Chen, Q.-X., Hashimoto, K., 2017. Altered expression of BDNF, BDNF pro-peptide and their precursor proBDNF in brain and liver tissues from psychiatric disorders: rethinking the brain-liver axis. *Transl Psychiatry* 7, e1128. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.95>
- Zhou, C., Zhong, J., Zou, B., Fang, L., Chen, J., Deng, X., Zhang, L., Zhao, X., Qu, Z., Lei, Y., Lei, T., 2017. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS ONE* 12, e0172270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172270>
- Zhou, L., Xiong, J., Lim, Y., Ruan, Y., Huang, C., Zhu, Y., Zhong, J., Xiao, Z., Zhou, X.-F., 2013. Upregulation of blood proBDNF and its receptors in major depression. *J Affect Disord* 150, 776–784. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.03.002>

Zhou, L., Xiong, J., Ruan, C.-S., Ruan, Y., Liu, D., Bao, J.-J., Zhou, X.-F., 2018. ProBDNF/p75NTR/sortilin pathway is activated in peripheral blood of patients with alcohol dependence. *Transl Psychiatry* 7, 2. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0015-4>

For Review

III.5. Conclusion

Cette étude a permis de montrer que le BDNF et son précurseur jouent un rôle crucial dans la plasticité cérébrale et la survie neuronale et sont étroitement liés à la physiopathologie des TUA et des EDC. Les niveaux de BDNF augmentent à la fois lors de la rémission de l'EDC et lors de l'arrêt de la consommation d'alcool chez les patients TUA. Il est complexe de mesurer les modifications des niveaux de pro-BDNF après le sevrage alcoolique, ainsi que de définir précisément son impact. Examiner les variations des niveaux de pro-BDNF est essentiel, car cette molécule pourrait être impliquée dans d'autres voies que celle susceptible de provoquer l'apoptose neuronale. Les rôles respectifs du BDNF et du pro-BDNF dans le maintien de l'abstinence demeurent incertains, le sevrage alcoolique pouvant lui-même entraîner une augmentation des niveaux de BDNF. Néanmoins, évaluer les neurotrophines, en particulier le pro-BDNF, lors de l'arrêt de l'alcool pourrait aider à différencier les patients TUA réagissant bien ou mal à l'EDC. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer comment le BDNF et le pro-BDNF influencent la physiopathologie des TUA et de l'EDC, car ils semblent impliquer des acteurs moléculaires communs et pourraient partager des mécanismes similaires.

Chapitre IV. Trouble de l'Usage de l'Alcool en population générale en Afrique sub-Saharienne : Une revue systématique (Étude 2)

IV.1. Contexte

D'après le National Institute of Drug Abuse (NIDA), l'addiction est caractérisée comme une « une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives ». Les troubles mentaux et les troubles résultant de la consommation de substances psychoactives, y compris le TUA, figurent parmi les principales raisons d'années vécues avec une incapacité à l'échelle mondiale. Trop fréquemment, le TUA demeure non identifié et peut se manifester simultanément avec d'autres désordres psychiatriques, la dépression étant l'un des plus courants parmi eux.

Sur le plan global, il y a des disparités marquées en ce qui concerne la disponibilité des données sur la prévalence des troubles mentaux, y compris le TUA. L'Afrique subsaharienne, en particulier, présente une lacune significative à cet égard. (40–42).

Bien que les données concernant le TUA soient majoritairement issues de la littérature scientifique occidentale, elles demeurent rares ou quasi inexistantes en Afrique, notamment en ce qui concerne les publications dans des revues indexées. Cependant, selon l'OMS, une fois standardisées selon l'âge, le fardeau de la maladie et des dommages liés à l'alcool demeure le plus élevé dans la Région africaine de l'OMS (2).

Dans les pays d'Afrique subsaharienne tels que le Bénin et le Togo, la prévalence estimée du TUA serait de 6,4% au Bénin et de 9,5% au Togo (2). La plupart des données sur le TUA disponibles en Afrique sub-saharienne proviennent des estimations de l'OMS dans son rapport

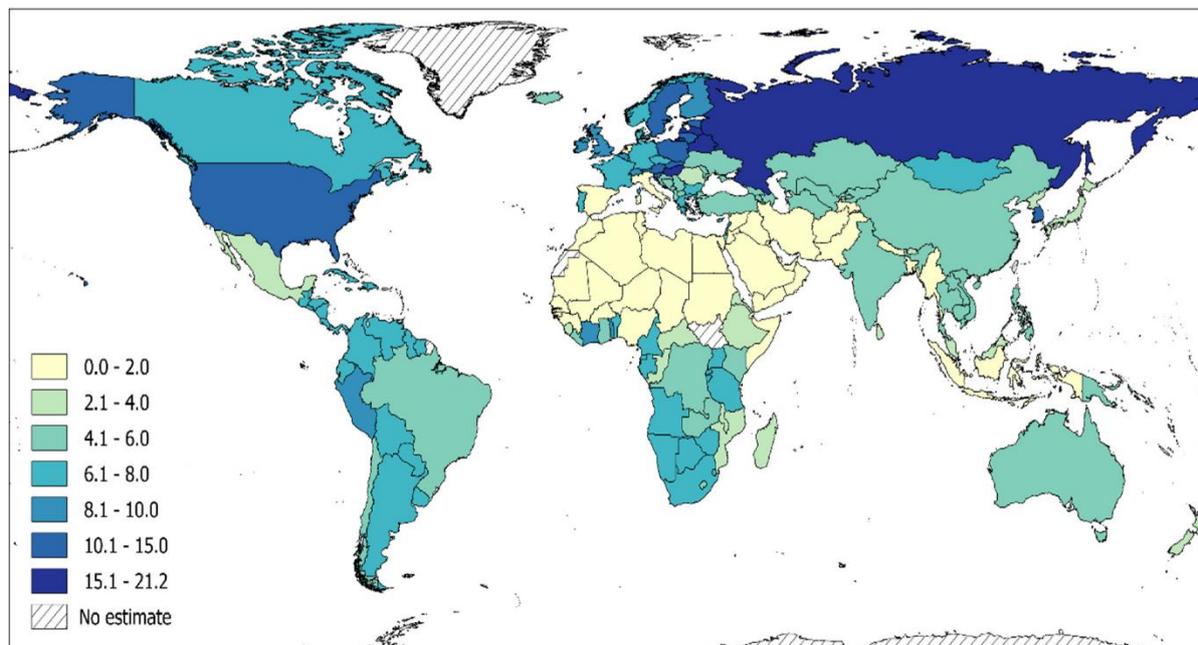


Figure 7 : Prévalence du TUA dans le monde, d'après OMS 2018 (2)

de 2018 (Figure 6) mais aussi à travers des enquêtes STEPWISE. Cependant, les enquêtes STEPWISE ne se penchent que sur la consommation d'alcool (quantité consommée au cours des derniers jours). Comme évoqué en introduction, les critères diagnostiques de référence du DSM-5 démontrent que la quantité d'alcool consommée sur une période donnée ne figure pas parmi les 11 critères diagnostiques.

Malheureusement, trop peu d'études réalisées au sein de la population générale utilisent des instruments d'évaluation fiables, la majorité étant menées en milieu hospitalier. Cette situation rend difficile une estimation exacte de la prévalence du TUA en Afrique. Disposer d'une image plus précise de la prévalence du TUA à l'échelle de la population en Afrique subsaharienne

permettrait de mieux appréhender la répartition de ce trouble et de ses facteurs potentiels sur le continent. C'est dans cette perspective que nous avons entrepris une revue systématique visant à caractériser le TUA en Afrique subsaharienne.

IV.2. Méthode

Cette revue systématique a suivi les directives PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (85).

Pour l'identification des études, les articles ont été recherchés à travers des bases de données indexées : PubMed, Web of Science, African Journals Online, African Index, Medicus, PsycINFO, Cochrane et Scopus. La recherche bibliographique a été effectuée jusqu'en juin 2022 et la langue n'était pas limitée. Toutes les références identifiées ont été importées dans le logiciel Rayyan® (Qatar Computing Research University) (86), les doublons ont été supprimés et les références ont été gérées à l'aide de Zotero®.

De plus, nous avons consulté la base de données de l'Institut de Neuroépidémiologie Tropicale de l'Université de Limoges (<http://www.unilim.fr/ient/base-bibliographique-de-l-ient/>) grâce à sa longue expérience en épidémiologie des maladies chroniques sur le continent africain, ainsi que dans la base de littérature grise (<http://www.greylit.org/>).

IV.2.1. Critères d'éligibilité

Les études sélectionnées étaient celles qui abordaient le TUA en Afrique subsaharienne, en utilisant des outils d'évaluation validés que sont l'AUDIT, la CAGE et les critères DSM (7,8,87–92). Aucune restriction n'a été appliquée concernant la langue et la période de publication. La revue s'est limitée aux études basées sur la population ou menées en communauté, incluant celles utilisant des méthodes telles que l'échantillonnage aléatoire ou basé sur la probabilité en fonction d'une zone géographique donnée. Pour cette étude, un cas de TUA a été défini comme suit : individus répondant aux critères d'éligibilité du DSM ; un score AUDIT de 8 ou

plus, ce seuil ayant été choisi pour sa spécificité accrue ; présence d'au moins deux critères validés par CAGE. Les enquêtes STEPWISE de l'OMS, bien qu'effectuées au sein de la population générale, n'ont pas pu être incluses car le questionnaire étudie la consommation d'alcool nuisible et non la dépendance.

Les études basées sur des échantillons de population sélectionnés, réalisées en clinique ou utilisant des échantillons de convenance, ainsi que les éditoriaux, résumés, études de cas, et celles n'utilisant pas d'outils d'évaluation validés n'ont pas été prises en compte.

IV.2.2. Stratégie de recherche

L'approche de recherche inclut l'utilisation de MeSH (Medical Subject Headings) et d'opérateur booléen ET/OU pour établir des relations logiques.

Pour la recherche, l'équation utilisée était la suivante :

("alcoholism" OR "alcoholism" OR ("alcohol" AND "disorder") OR "alcohol use disorder" OR ("alcohol" AND "related" AND "disorder") OR "alcohol related disorder" OR "Alcohol-Related Disorders") AND ("Mental Disorders" OR "Depressive Disorder" OR "Public Health" OR "Epidemiology" OR "Social Stigma" OR "Stereotyping" OR "comorbidity" OR "comorbidities") AND "country" (for each of the sub-Saharan African countries according to the United Nations)" OR "africa south of the sahara" OR ("africa" AND "south" AND "sahara") OR "africa south of the sahara" OR ("sub" AND "saharan" AND "africa") OR "sub saharan africa").

Dans les deux bases de données grises, seul le mot "alcool" a été utilisé comme mot-clé dans une recherche. Ensuite, nous avons recherché des études réalisées en Afrique subsaharienne.

Toutes les équations de recherche utilisées dans les différentes bases de données ont été compilées dans le fichier supplémentaire 1 présent dans l'article.

IV.2.3. Sélection des études

À partir des différentes bases de données sélectionnées en utilisant des équations de recherche, les enregistrements obtenus ont été sauvegardés et stockés dans Rayyan® où les doublons ont d'abord été automatiquement exclus. Deux examinateurs ont écarté les doublons restants. Ces deux examinateurs ont ensuite examiné les titres et les résumés pour exclure les études non pertinentes.

IV.2.4. Processus de collecte des données

Pour chaque étude, les données suivantes ont été extraites : Pays, auteurs, année de publication et d'étude, conception de l'étude, nombre et caractéristiques de l'échantillon (tranches d'âge, moyenne ou médiane et ratio de sexe, prévalence du TUA, comorbidités et autres facteurs associés au TUA).

IV.2.5. Risque de biais dans les études individuelles

Pour évaluer la qualité des articles, l'échelle d'évaluation de la qualité de Newcastle-Ottawa (NOQAS adaptée pour les études transversales) a été utilisée. Elle classe les études selon le nombre d'étoiles enregistrées (0-10) en utilisant la répartition suivante : Sélection : 0-5 étoiles ; Comparabilité : 0-2 étoiles ; Résultat : 0-3 étoiles (93). Les études sont ensuite classées en quatre catégories et qualifiées comme suit : total d'étoiles ≤ 4 (faible), 5-6 (moyen), 7-8 (bon), et 9-10 (très bon). Cette classification a été effectuée par deux examinateurs et les différences ont été résolues après discussion.

IV.3. Synthèse des principaux résultats

Sur les 2578 études identifiées, 16 ont été retenues pour notre revue systématique. Ces études couvraient 8 pays d'Afrique sub-saharienne (Figure 8). Cependant, nous n'avons pu

identifier aucune enquête menée en Afrique Centrale dans le cadre de notre étude. Globalement, les études identifiées présentaient une qualité satisfaisante.

En ce qui concerne la prévalence du TUA, le continent montre une importante variabilité, s'échelonnant de 0,1% à 33,2%. L'échelle AUDIT était l'instrument le plus souvent utilisé dans ces études, alors que les critères du DSM-5 n'étaient pas appliqués.

Concernant les facteurs de risque associés, ceux le plus fréquemment relevés étaient le sexe masculin et la présence d'une comorbidité psychiatrique.

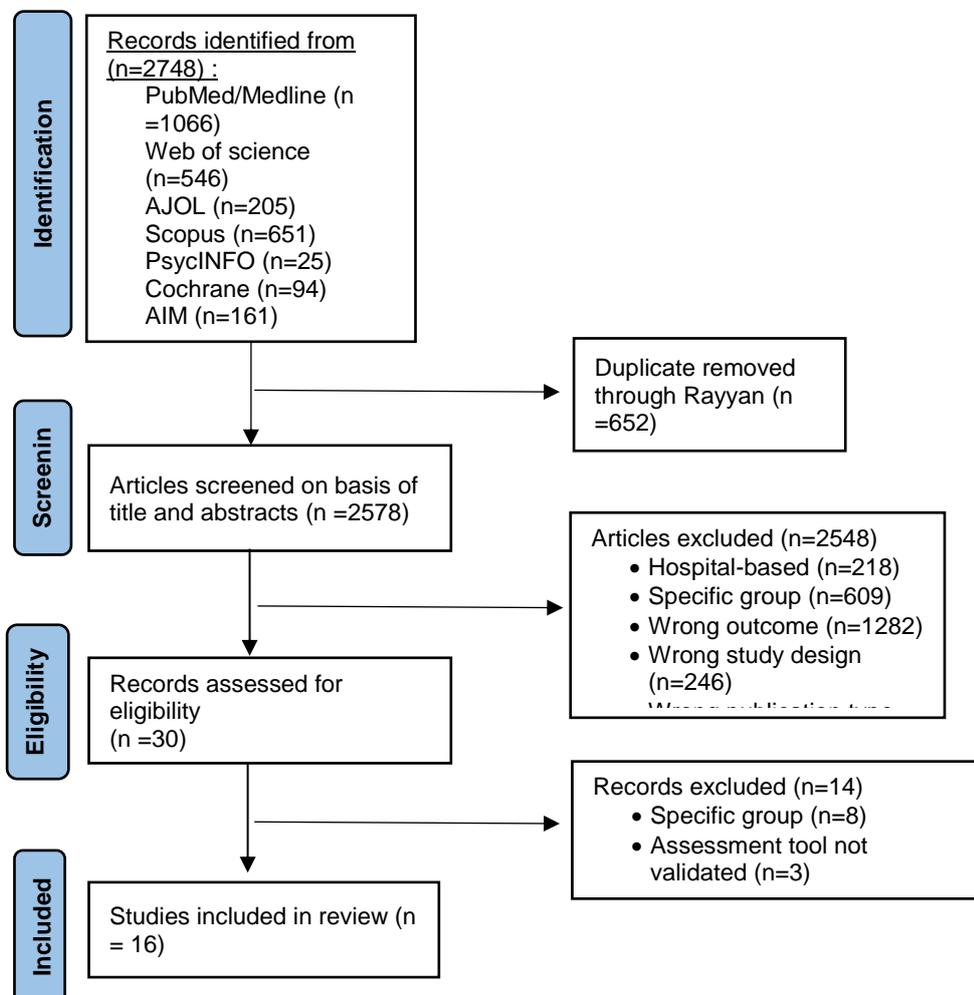


Figure 8 : Diagramme de flux

IV.4. Présentation de l'article

Neuroepidemiology

Neuroepidemiology, DOI: 10.1159/000534675

Received: June 22, 2023

Accepted: October 13, 2023

Published online: October 25, 2023

Alcohol use disorder in the general population in sub-Saharan Africa

Gellé T, Erazo D, Wenkourama D, Paquet A, Girard M, Nubukpo P

ISSN: 0251-5350 (Print), eISSN: 1423-0208 (Online)

<https://www.karger.com/NED>

Neuroepidemiology

Disclaimer:

Accepted, unedited article not yet assigned to an issue. The statements, opinions and data contained in this publication are solely those of the individual authors and contributors and not of the publisher and the editor(s). The publisher and the editor(s) disclaim responsibility for any injury to persons or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to the content.

Copyright:

This article is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC) (<http://www.karger.com/Services/OpenAccessLicense>). Usage and distribution for commercial purposes requires written permission.

© 2023 The Author(s). Published by S. Karger AG, Basel

Systematic review

Alcohol use disorder in the general population in sub-Saharan Africa

Authors: Thibaut Gellé^a, Daniells Erazo^a, Damega Wenkourama^b, Aude Paquet^{a,c,d}, Murielle Girard^{a,c}, Philippe Nubukpo^{a,c}

- (a) Inserm U1094, IRD U270, Univ. Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT - Epidemiology of chronic diseases in tropical zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, OmegaHealth, Limoges, France
(b) Department of Psychiatry, CHU Kara, Faculty of Health Sciences, University of Kara, Togo
(c) Research and innovation unit, Esquirol Hospital, Limoges, France
(d) Epidemiology and Population Health Research Centre, U1018 INSERM, University Paris Saclay, UVSQ, Villejuif, France

Short Title: Alcohol use disorder in the general population in sub-Saharan Africa

Corresponding Author:

Thibaut Gellé

EpiMaCT - Epidemiology of chronic diseases in tropical zone

Inserm U1094, IRD U270, Univ. Limoges, CHU Limoges, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, OmegaHealth

2 rue du Dr Marcland,

LIMOGES, 87025, France

Tel: 05 55 43 58 20

E-mail: thibaut.gelle@unilim.fr

Number of Tables: 2

Number of Figures: 1

Word count: 2387

Keywords: Africa, Alcohol Use Disorder, Epidemiology

Abstract

Introduction: Alcohol use disorder is one of the major risk factors for population health worldwide. In some regions, this disorder remains underdiagnosed. This is particularly the case in sub-Saharan Africa, where data on this disease in the general population remains scarce. The aim of this review was to describe the characteristics of Alcohol Use Disorder in sub-Saharan Africa.

Methods: We have conducted a systematic review according to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. PubMed, Web of Science, African Journals Online, African Index Medicus, PsycINFO, Cochrane, and Scopus were investigated. Studies were included if they were conducted in a general population using a validated assessment tool.

Results: A total of 16 articles were selected and were conducted in 8 sub-Saharan African countries. The prevalence of Alcohol Use Disorder ranged from 0.1% to 33.2% in Nigeria. The most commonly used screening tool was the Alcohol Use Disorders Test (AUDIT) and among the factors associated with the AUD, we find mainly male gender, low income, Catholic religion and the presence of a psychiatric comorbidity.

Conclusion: In sub-Saharan Africa, too few studies have investigated the Alcohol Use Disorder in the general population with validated diagnostic tools. Prevalence data seem to vary widely between and even within countries. The main factors associated with AUD are those found in the Western literature. The wide variety of assessment tools used to screen for alcohol use disorder makes it difficult to compare prevalences across countries.

Introduction

Mental and substance use disorders, including alcohol, are among the leading causes of years lived with disability worldwide [1]. Alcohol Use Disorder (AUD) and its major co-morbidity, depression, are among the top 4 most disabling conditions [2]. In 2018, the World Health Organization (WHO) published the Global Status Report on Alcohol and estimated that the harmful use of alcohol was responsible for the death of almost 3 million people, or 5.3% of all deaths [3].

There is wide regional variation around the world in the availability of data on the prevalence of mental disorders, including very low coverage in sub-Saharan Africa [4–6]. In the United States, a national study conducted showed a 12-month prevalence of 13.9% and a lifetime prevalence of 29.1% for AUD [7]. In the African Region in 2012, it was shown that alcohol was responsible for 6.4% of all deaths and 4.7% of all disability-adjusted life years [8]. However, too few studies in the general population use reliable assessment tools, most of which are conducted in hospitals. This does not allow a clear estimation of the prevalence of AUD in Africa. A better description of the prevalence of AUD in sub-Saharan Africa at the population level would provide a clearer picture of the distribution of the disorder and its potential determinants on the African continent. In this context, we undertook a systematic review that aimed to describe the characteristics of AUD in sub-Saharan Africa.

Method

This systematic review followed the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines [9].

Identification of studies

Articles were searched through indexed databases: PubMed, Web of Science, African Journals Online, African Index Medicus, PsycINFO, Cochrane, and Scopus. The bibliographic search was conducted until June 2022 and language was unlimited. All references identified were imported into Rayyan® software (Qatar Computing Research University) [10] and duplicates were deleted and references were managed using Zotero®.

In addition, we searched the database of the Institute of Tropical Neuroepidemiology at the University of Limoges (<http://www.unilim.fr/ient/base-bibliographique-de-l-ient/>) thanks to his long experience in the epidemiology of chronic diseases on the African continent, as well as in the grey literature database (<http://www.greylit.org/>).

Eligibility criteria

The studies selected were those that addressed AUD in Sub Sahara Africa, using validated assessment tools [11–18]. No restrictions according to language and publication period. The review was restricted to population-based or community-based studies, including those employing methods such as random or probability-based sampling based on a given geographical area. For this study, AUD case was defined as follows: Individuals meeting the DSM eligibility criteria; An AUDIT score of 8 or higher, this threshold was chosen for its increased specificity; Presence of at least two criteria validated by CAGE. The WHO STEPWISE surveys, despite being conducted in the general population, could not be included because the questionnaire investigates alcohol consumption rather than dependence. Studies based on selected sample populations, clinic-based or "convenience samples", editorials, abstracts, case reports, and those not using validated assessment tools were not considered.

Search Approach

The search approach includes the use of MeSH (Medical Subject Headings) and Boolean AND/OR operator to establish logical relations.

For research, the equation used was as follows:

("alcoholism" OR "alcoholism" OR ("alcohol" AND "disorder") OR "alcohol use disorder" OR ("alcohol" AND "related" AND "disorder") OR "alcohol related disorder" OR "Alcohol-Related Disorders") AND ("Mental Disorders" OR "Depressive Disorder" OR "Public Health" OR "Epidemiology" OR "Social Stigma" OR "Stereotyping" OR "comorbidity" OR "comorbidities") AND "country" (for each of the sub-Saharan African countries according to the United Nations) OR "africa south of the sahara" OR ("africa" AND "south" AND "sahara") OR "africa south of the sahara" OR ("sub" AND "saharan" AND "africa") OR "sub saharan africa")

In both grey databases, only the word "alcohol" was used as a keyword in a search. Next, we searched for studies that were conducted in sub-Saharan Africa.

All the search equations used in the various databases have been compiled in supplementary file 1.

Study selection

From the different databases used using search equations, the obtained records were saved and stored in Rayyan® where duplicates were first automatically excluded. Two reviewers (TG and DE) excluded the remaining duplicates. These two reviewers then examined the titles and abstracts to exclude irrelevant studies.

Data collection process

For each study, the following data were extracted: Country, authors, year of publication and study, study design, number, and characteristics of the sample (age ranges, mean or median and sex ratio, the prevalence of AUD, comorbidities, and other factors associated with AUD).

Risk of bias in individual studies

To assess the quality of the articles, the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOQAS-adapted for cross-sectional studies) was used. It classifies the studies according to the number of stars recorded (0-10) using the following distribution: Selection: 0-5 stars; Comparability: 0-2 stars; Outcome: 0-3 stars [19]. Studies are then classified into four categories and qualified as follows: total of stars = <4 (poor), 5-6 (average), 7-8 (good), and 9-10 (very good). This classification was carried out by two researchers (TG and DE) and the differences were solved after discussion.

Results

Study selection

The study selection process is detailed in Figure 1. The applied research strategy included records for screening: Out of the 3230 initial records, 2578 were remaining after the exclusion of 652 duplicates. After screening the titles and abstracts, 2548 records were excluded. Thirty articles were retained for full-text analysis. Overall, 16 publications were eligible and included.

Of the 482 studies identified in the grey literature, none investigated the prevalence of AUD in a sub-Saharan African country.

Study characteristics

Among the 48 countries of sub-Saharan Africa, the 16 studies selected for this review were conducted in 8 sub-Saharan African countries. Of the 16 studies, 9 (56.3%) were conducted in East Africa [20–28]; 4 (25.0%) of them in West Africa [29–32]; and 3 (18.7%) in South Africa [33–35]. Only Central Africa was not represented.

All studies were cross-sectional and the sampling method (random, cluster, or multistage) of each study was collected (87.5 %) but was not determined in 2 of them (12.5%) [22,31].

In 2 studies (12.5%), the study period of investigation was not determined [22,30].

The studies were realized either in rural (N=6, 37.5%) [20,22,25,26,29,31] or urban (N=2, 12.5%) [21,28] areas or in both areas (N=8, 50.0%) [23,24,27,30,32–35]. Average ages ranged from 27.29 in Benin [29] to 41.4 in Nigeria [31]. The female gender was more represented in the selected studies than the male gender. It ranged from 37.7% in Benin [29] to 58.6% in Kenya [25]. Regarding the size of the samples, they range from N=322 in Nigeria [31] people to N=15828 in South Africa [34] (Table 1).

Assessment tools

Among the screening tools, the Alcohol Use Disorders Test (AUDIT) was the most used in the selected studies (N=9, 56.3%) [20,23–27,30,32,34]. Then we find the Cut down, Annoyed, Guilty, Eye opener (CAGE) that was used in 2 studies (12.5%) [21,22]. Among the diagnostic tools, The Composite International Diagnostic Interview (CIDI) was employed in 3 studies (18.7%) [29,32,33], and the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) was used in two of them (12.5%) [30,35]. However, in studies that used the MINI and CIDI for data collection, the diagnostic criteria for AUD were based on the Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV) criteria [17]. None of the studies used the DSM-5 [18] for assessing the AUD (Table 2).

Prevalence of AUD and its factors associated

The prevalence of AUD in the studies ranged by country and is presented in Table 2. It ranged in West Africa from 0.1% [32] to 33.2% [31] within Nigeria. In Eastern Africa, AUD prevalence ranged from 2.7% in Ethiopia [21] to 31.7% in Kenya [25]. In Southern Africa, AUD ranged from 1.2% [33] to 26.5% [35] in South Africa.

Eighty percent of studies have shown an association between AUD and social-demographic characteristics. Among them, 9 studies (56.2%) have shown the male gender was associated with AUD, four (25%) had demonstrated an association with a low education level, and 3 (18.7%) them an association with a low income. Four studies (18.7%) did

not investigate any potential associations with AUD. Five studies (31.3%) investigated the association between AUD and psychiatric comorbidities (Table 2).

Quality evaluation

The studies selected in this review were of rather good quality. According to the NOS, the scores ranged from 6 to 9/10. (Table 2). Ten studies (62.5%) [20–23,26,27,29–32] were of good quality and six were of excellent quality [24,25,28,33–35] (Table 2).

Discussion

To our knowledge, this is the first review of AUD in the general population on the African continent. This review provides information on the distribution of AUD in sub-Saharan Africa and its prevalence in the general population. Except for Central Africa, all regions of sub-Saharan Africa are represented, and we have an idea of the distribution of AUD in urban, rural, or both.

Given the results obtained, it would seem that AUD is a major public health problem in Sub-Saharan Africa, but the difference in prevalence from one country to another, with 1% in Burkina-Faso [30] to Nigeria 33.2% [31], or the difference in prevalence within a single country, from 1.2% [33] to 26.5% in South Africa [35], make it difficult to establish the extent of the problem on the African continent.

In 2018, the WHO released its Global status report on alcohol and health [3]. In this report, we find several prevalence estimates of AUD in all regions of the world including sub-Saharan Africa. For each of the countries, WHO obtained the following prevalence estimates: Burkina-Faso =1.8%; Benin =6.4%; Ethiopia =2.5%; Kenya =4%; Nigeria =0.6%; United Republic of Tanzania =6.8%; South Africa =7%; South Sudan =ND.

Eight of the studies included (50%) in our study are close to the estimates made by the WHO, notably in Burkina Faso where 1% was found [30], in Benin with 3.9% [29], in Ethiopia 2.7% [21] and 3.7% [22], in Kenya 6.4% [26], in Nigeria 0.1% [32], in Tanzania 5.7% [28] and in South Africa 9% [34]. Of these 8 studies, 3 used the DSM-IV criteria, 3 the AUDIT, and 2 the CAGE. However, if we had obtained prevalence data with the same tool, it would be easier to compare the data between countries. With the emergence of the DSM-5 criteria in 2013, the criteria of abuse and dependence have been combined into one disorder [36]. In the future, the use of DSM-5 criteria in epidemiological studies of AUD in sub-Saharan Africa will allow to more accurately compare the extent of the disorder in each country. It has been shown that the use of DSM-5 criteria may increase the prevalence of AUD compared to DSM-IV criteria [37] so the data in this review may not reflect the true extent of AUD in Africa. For the 8 studies that reported prevalence far from the WHO estimates, several factors can be taken into consideration such as the proportion of males to females, the proportion of Catholics to Muslims, and that an investigated area may not be representative of the entire territory.

We also showed in this study that socio-demographic factors associated with alcohol use, namely male gender [20,21,24–28,31,34], low income [27,34,35], education level [21,31,34] as well as Catholic religion [22,23] and comorbid presence of other psychiatric conditions [20,23,24,27,28], are associated with AUD. In a large epidemiological study of AUD in the United States using DSM-5 criteria, it was also shown that the prevalence of AUD was higher in men, associated with low income, and associated with other psychiatric comorbidities including major depression [7]. Other studies have investigated social-cultural factors such as stigma and cultural beliefs [20] and showed that these factors could also be associated with AUD. Although important, these factors are still under-researched. However, it has been shown that psychiatric disorders, and in particular substance use disorder, can be associated with significant stigma [38]. Stigma can have an impact on the illness, and access to care and lead to societal rejection [39–41].

Our review used a broad search equation in several databases to identify relevant studies exploring AUD and its potential associated factors in sub-Saharan countries. No date or language restrictions were used in our search strategy. All abstracts and full text of articles reviewed or read were available in English or French. In addition, we have limited our selection to population-based studies with validated screening tools. This allowed us to identify studies representing a global overview of the AUD in sub-Saharan Africa. In our selection of articles, we made every effort to avoid potential selection bias by including in our analysis only studies that were conducted in the general population and used only screening tools validated for AUD. However, the heterogeneity of the studies found (e.g. various methods for assessment) has not allowed us to clearly describe the prevalence of AUD in sub-Saharan Africa. The accurate assessment of alcohol use disorder requires tools with robust diagnostic validity to ensure reliable identification and appropriate intervention. Various instruments have been designed to probe excessive alcohol

consumption and its potentially harmful effects such as dependence. The CAGE questionnaire and the AUDIT proven particularly effective in identifying individuals who might have an AUD. However, despite their demonstrated sensitivity and specificity across various populations, these instruments cannot replace a diagnosis made using the DSM-5 criteria.

While the AUD problem appears to be significant in sub-Saharan Africa, not every country faces the problem to the same degree. The WHO points out in its 2018 report that the majority of African countries do not have written national alcohol policies and that it is necessary to guide states in the development and implementation of effective alcohol control policies [3].

Conclusion

This study provides an overview of the AUD in sub-Saharan countries. It also shows the importance of properly perform the development or cultural adaptation steps, as well as the validation to ensure the quality of the tools. Overall, the problem of AUD seems to be significant in most countries. The use of several different assessment tools for AUD makes a comparison between countries difficult. It will be interesting in the future to study AUD in sub-Saharan Africa as a whole, both in terms of its clinical, epidemiological and social characteristics. These studies will help to clarify the extent of the disorder and allow authorities to take public health measures to reduce the impact of the disease.

Acknowledgements

Not applicable.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Author contributions

All authors contributed to the conception, design, and preparation of the manuscript. TG, DE collected data and researched articles. TG interpreted and analyzed data. All authors contributed to subsequent revisions of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

References

1. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2013 Nov;382(9904):1575–86.
2. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Sep;21(9):655–79.
3. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2022 Aug 24]. 450 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274603>
4. Baxter AJ, Patton G, Scott KM, Degenhardt L, Whiteford HA. Global Epidemiology of Mental Disorders: What Are We Missing? Bhutta ZA, editor. *PLoS ONE*. 2013 Jun 24;8(6):e65514.
5. Clément JP, Nubukpo P. Chapter 17 - Neuropsychiatric Disorders and Addictions. In: Preux P marie, Dumas M, editors. *Neuroepidemiology in Tropical Health* [Internet]. Academic Press; 2018 [cited 2022 Nov 16]. p. 221–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128046074000174>
6. Nubukpo P, Dubreuil CM. Chapter 2 - Sociocultural Factors. In: Preux P marie, Dumas M, editors. *Neuroepidemiology in Tropical Health* [Internet]. Academic Press; 2018 [cited 2022 Nov 16]. p. 15–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128046074000022>
7. Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, Chou SP, Jung J, Zhang H, et al. Epidemiology of *DSM-5* Alcohol Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry*. 2015 Aug 1;72(8):757.
8. Ferreira-Borges C, Rehm J, Dias S, Babor T, Parry CDH. The impact of alcohol consumption on African people in 2012: an analysis of burden of disease. *Trop Med Int Health*. 2016;21(1):52–60.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;n71.
10. Uzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
11. Denis C, Alexandre JM, Serre F, Auriacombe M, Fatséas M. 38. Outils d'évaluation pour les addictions. In: *Traité d'addictologie* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2016. p. 321–7. (Traité(s); vol. 2e éd.). Available from: <https://www.cairn.info/traite-d-addictologie--9782257206503-p-321.htm>
12. Young, N. K., Nakashian, M., Yeh, S., & Amatetti, S. Screening and Assessment for Family Engagement, Retention, and Recovery (SAFERR). DHHS Pub. No. 0000. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2006. :320.
13. Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry*. 1974 Oct;131(10):1121–3.
14. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, De La Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction*. 1993 Jun;88(6):791–804.
15. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan KH, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry*. 1997;12(5):224–31.
16. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Dec;45(12):1069–77.
17. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV ; Includes ICD-9-CM Codes Effective 1. Oct. 96.* American Psychiatric Assoc.; 1994. 886 p.
18. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed.* Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
19. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [Internet]. [cited 2022 Aug 25]. Available from: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

20. Zewdu S, Hanlon C, Fekadu A, Medhin G, Teferra S. Treatment gap, help-seeking, stigma and magnitude of alcohol use disorder in rural Ethiopia. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2019 Dec;14(1):4.
21. Kebede D, Alem A. The epidemiology of alcohol dependence and problem drinking in Addis Ababa, Ethiopia. *Acta Psychiatr Scand*. 1999 Apr;100:30–4.
22. Alem A, Kebede D, Kullgren G. The epidemiology of problem drinking in Butajira, Ethiopia. *Acta Psychiatr Scand*. 1999 Apr;100:77–83.
23. Abdu Z, Hajure M. Correlation of Alcohol Use Disorders with Common Mental Disorders and Its Association with Socio-demographic Characteristics Among Community in Ethiopia: A Cross-sectional Study. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020 Dec;Volume 13:2909–17.
24. Legas G, Asnakew S, Belete A, Beyene GM, Wubet GM, Bayih WA, et al. Magnitude and correlates of alcohol use disorder in south Gondar zone, northwest Ethiopia: A community based cross-sectional study. Tesfaye M, editor. *PLOS ONE*. 2021 Sep 30;16(9):e0257804.
25. Takahashi R, Wilunda C, Magutah K, Mwaura-Tenambergen W, Wilunda B, Perngparn U. Correlates of alcohol consumption in rural western Kenya: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2017 Dec;17(1):175.
26. Jenkins R, Othieno C, Onger L, Kiima D, Sifuna P, Kingora J, et al. Alcohol consumption and hazardous drinking in western Kenya—a household survey in a health and demographic surveillance site. *BMC Psychiatry*. 2015 Dec;15(1):230.
27. Lien L, Hauff E, Martinez P, Eide AH, Swarts L, Ayazi T. Alcohol use in South Sudan in relation to social factors, mental distress and traumatic events. *BMC Public Health*. 2016 Dec;16(1):937.
28. Mbatia J, Jenkins R, Singleton N, White B. Prevalence of Alcohol Consumption and Hazardous Drinking, Tobacco and Drug Use in Urban Tanzania, and Their Associated Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2009 Jul 16;6(7):1991–2006.
29. Tognon-Tchegnonsi F, Adoukonou T, Djidonou A, Irete EA, Gandaho P, Tognon-Tchegnonsi F, et al. Prevalence of mental disorders in a rural community in Northern Benin: A door-to-door survey. *Ann Med Psychol (Paris)*. 2020;178(9):908–12.
30. Ouédraogo A, Ouango JG, Karfo K, Goumbri P, Nanéma D, Sawadogo B. Prévalence des troubles mentaux en population générale au Burkina Faso. *L'Encéphale*. 2019 Sep;45(4):367–70.
31. Brisibe S, Ordinioha B. Socio-demographic characteristics of alcohol abusers in a rural Ijaw community in Bayelsa State, South-South Nigeria. *Ann Afr Med*. 2011 Apr 1;10(2):97.
32. Gureje O, Lasebikan VO, Kola L, Makanjuola VA. Lifetime and 12-month prevalence of mental disorders in the Nigerian Survey of Mental Health and Well-Being. *Br J Psychiatry*. 2006 May;188(5):465–71.
33. Williams DR, Herman A, Stein DJ, Heeringa SG, Jackson PB, Moomal H, et al. Twelve-month mental disorders in South Africa: prevalence, service use and demographic correlates in the population-based South African Stress and Health Study. *Psychol Med*. 2008 Feb;38(2):211–20.
34. Peltzer K, Davids A, Njuho P. Alcohol use and problem drinking in South Africa: findings from a national population-based survey. *Afr J Psychiatry [Internet]*. 2011 Apr 14 [cited 2022 Aug 23];14(1). Available from: <http://www.ajol.info/index.php/ajpsy/article/view/65466>
35. Andersson LMC, Twum-Antwi A, Staland-Nyman C, van Rooyen DR. Prevalence and socioeconomic characteristics of alcohol disorders among men and women in the Eastern Cape Province, South Africa. *Health Soc Care Community*. 2018 Jan;26(1):e143–53.
36. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Buchholz K, Budney A, et al. DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *Am J Psychiatry*. 2013 Aug;170(8):834–51.
37. Bartoli F, Carrà G, Crocamo C, Clerici M. From DSM-IV to DSM-5 alcohol use disorder: An overview of epidemiological data. *Addict Behav*. 2015 Feb;41:46–50.
38. Schomerus G, Lucht M, Holzinger A, Matschinger H, Carta MG, Angermeyer MC. The Stigma of Alcohol Dependence Compared with Other Mental Disorders: A Review of Population Studies. *Alcohol Alcohol*. 2011 Mar 1;46(2):105–12.
39. Gureje O, Lasebikan VO, Ephraim-Oluwanuga O, Olley BO, Kola L. Community study of knowledge of and attitude to mental illness in Nigeria. *Br J Psychiatry*. 2005 May;186(5):436–41.
40. Hugo CJ, Boshoff DEL, Traut A, Zungu-Dirwayi N, Stein DJ. Community attitudes toward and knowledge of mental illness in South Africa. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2003 Dec 1;38(12):715–9.

41. Kakuma R, Kleintjes S, Lund C, Drew N, Green A, Flisher A. Mental Health Stigma: What is being done to raise awareness and reduce stigma in South Africa? *Afr J Psychiatry* [Internet]. 2010 May 11 [cited 2022 Aug 26];13(2). Available from: <http://www.ajol.info/index.php/ajpsy/article/view/54357>

Accepted Manuscript

Downloaded from <http://earger.com/med/article-pdf/doi/10.1159/000534675/1037945/000534675.pdf> by Université de Limoges - Sci Commun de Documentation, Thibaut Gellé on 31 October 2023

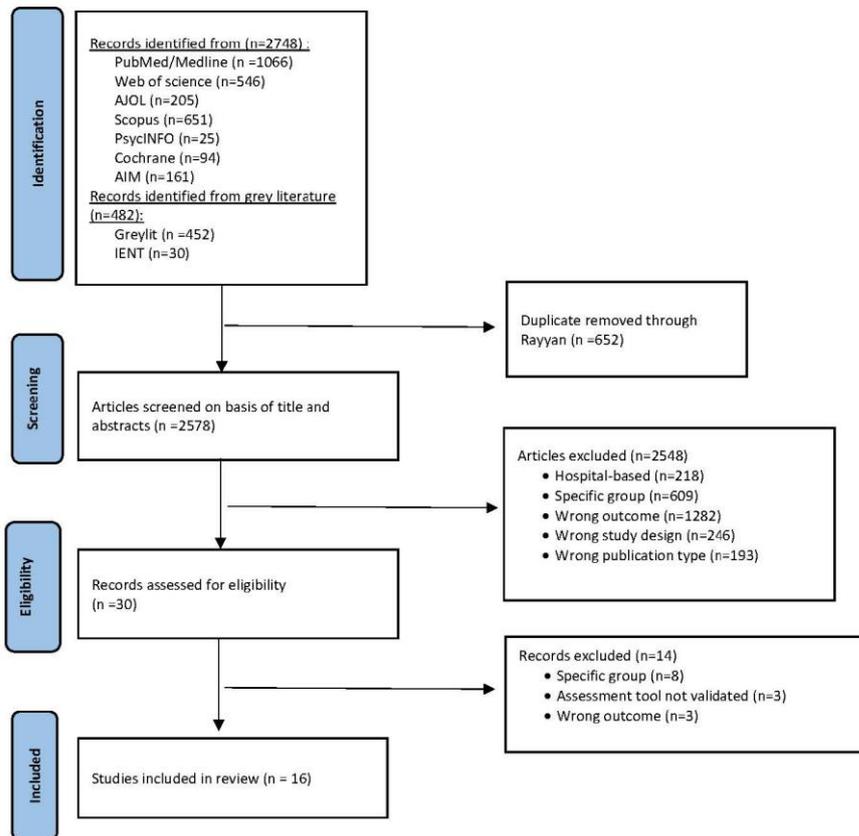


Fig. 1. PRISMA Flowchart

Table 1. Characteristics of the studies included in the review.

Country	Author and year	Period of investigation	Design	Sampling	Area	Sample characteristics		
						Years: Mean or median or range	N	% Male and female
Benin	Tognen-Tchégnon et al. (2020)	2013	Cross-sectional	A two-stage cluster probability sampling	Rural	Mean 27.29 (±0.24)	603	62.3% - 37.7%
Burkina Faso	Quedraogo et al. (2019)	ND	Cross-sectional	A multi-stage stratified sampling	Urban and Rural	ND	2587	42.8% - 57.2%
Ethiopia	Zewdu et al. (2019)	2014	Cross-sectional	Random Sampling	Rural	Mean 39.3 (±13.3)	1485	43.7% - 54.3%
Ethiopia	Kebede and Alem (1999)	1994	Cross-sectional	Cluster sampling	Urban	ND	10203	43.1% - 54.9%
Ethiopia	Alem et al. (1999)	ND	Cross-sectional	ND	Rural	From 15 to 60+	10468	ND
Ethiopia	Asidu and Hajaric (2020)	2018	Cross-sectional	A multi-stage stratified sampling	Urban and Rural	Median 31 (±12)	690	60.8% - 39.2%
Ethiopia	Legas et al. (2021)	2020	Cross-sectional	Multi-stage sampling	Urban and Rural	From 18 to 55+	848	62.3% - 37.7%
Kenya	Takanashi et al. (2017)	2015	Cross-sectional	Multi-stage sampling	Rural	Mean 41 (±14)	476	41.6% - 58.6%
Kenya	Jenkins et al. (2015)	2012 - 2013	Cross-sectional	Random sampling	Rural	ND	1147	ND
Nigeria	Brice et al. (2011)	2006	Cross-sectional	ND	Rural	Mean 41.4 (±2.5)	322	51.6% - 48.4%
Nigeria	Gurje et al. (2006)	2002	Cross-sectional	Multi-stage stratified clustered sampling	Urban and Rural	From 18 to 75+	4984	48% 52%
Tanzania	Misaki et al. (2009)	2003	Cross-sectional	Random sampling	Urban	From 15 to 59	899	43.7% - 56.3%
South Africa	Williams et al. (2008)	2002 - 2004	Cross-sectional	A three-stage probability sampling design	Urban and Rural	From 18 to 65+	4315	ND
South Africa	Peltzer et al. (2011)	2008	Cross-sectional	Multi-stage random population sampling	Urban and Rural	From 15 to 65+	15628	43.7% - 56.3%
South Africa	Anderson et al. (2017)	2012	Cross-sectional	A three-staged random sampling	Urban and Rural	Mean 27	977	52% - 48%
South Sudan	Lien et al. (2016)	2012	Cross-sectional	Multi-stage random cluster sampling	Urban and Rural	From 15 to >50	463	46.8% - 53.2%

Table 2. Main results of studies.

Country	Author and year	Screening/Diagnostic instrument	Prevalence of current AUD (%)	Factor(s) associated with AUD	NOS Score (score /10)
Benin	Tognon Tchigoniou et al. (2020)	CIDI DSM-IV	3.9% of alcohol dependence	ND	6/10
Burkina Faso	Ouedraogo et al. (2019)	MINI DSM-IV	1% of alcohol dependence and 0.12% of alcohol abuse	ND	6/10
Ethiopia	Zewdu et al. (2019)	AUDIT	13.9%	Increased disability, male gender, depression, treatment gap, high internalized stigma	7/10
Ethiopia	Kecede and Akom (1999)	CAGE	2.7%	Gender age, low education level, male gender, employment status	6/10
Ethiopia	Alem et al. (1999)	CAGE	3.7%	Christianity, male gender, ethnicity, smoking	6/10
Ethiopia	Abdu and Hajare (2020)	AUDIT	14.1%	Common mental disorders, orthodox religion, being single and living in an urban area	7/10
Ethiopia	Legas et al. (2021)	AUDIT	23.7%	Male gender, poor social support, social phobia, perceived high level of stress, current cigarette smoking, and comorbid depression	8/10
Kenya	Takahashi et al. (2017)	AUDIT	31.7%	Male gender, friends, and family members who are drinkers	8/10
Kenya	Jeni'no et al. (2015)	AUDIT	6.4%	Male gender, no education, living in a large household, self-employed	7/10
Nigeria	Bilibio et al. (2011)	AUDIT	33.2%	Male gender, polygamous marriage, low education level, practitioners of the traditional religion	6/10
Nigeria	Gureje et al. (2006)	CIDI DSM-IV	0.1% of alcohol dependence and 0.5% of alcohol abuse	ND	7/10
Tanzania	Maulia et al. (2009)	AUDIT	5.7%	Male gender, common mental disorder	8/10
South Africa	Williams et al. (2008)	CIDI DSM-IV	1.2% of alcohol dependence and 4.5% of alcohol abuse	ND	9/10
South Africa	Potter et al. (2011)	AUDIT	9%	Male gender, low income, low education level, population group Coloureds	9/10
South Africa	Anderson et al. (2017)	MINI DSM-IV	26.5% of alcohol dependence and 9% of alcohol abuse	Marital status, low income	9/10
South Sudan	Lien et al. (2016)	AUDIT	14.2%	Male gender, lack of a regular income, and psychological distress	7/10

ACCEPTED MANUSCRIPT

Supplementary file 1 : Research strategy

Pubmed : ("alcoholism"[MeSH Terms] OR "alcoholism"[All Fields] OR ("alcohol"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "alcohol use disorder"[All Fields]) OR ("alcohol"[All Fields] AND "related"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] OR "alcohol related disorder"[All Fields] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh]) AND ("Mental Disorders"[All Fields] OR "Mental Disorders"[All Fields] OR "Depressive Disorder"[All Fields] OR "Public Health"[All Fields] OR "Epidemiology"[All Fields] OR "Social Stigma"[All Fields] OR "Stereotyping"[All Fields] OR "comorbidity"[MeSH Terms] OR "comorbidity"[All Fields] OR "comorbidities"[All Fields]) AND ("BRITISH INDIAN OCEAN TERRITORY"[All Fields] OR "BURUNDI"[All Fields] OR "COMOROS"[All Fields] OR "DJIBOUTI"[All Fields] OR "ERITREA"[All Fields] OR "ETHIOPIA"[All Fields] OR "KENYA"[All Fields] OR "MADAGASCAR"[All Fields] OR "MALAWI"[All Fields] OR "MAURITIUS"[All Fields] OR "MAYOTTE"[All Fields] OR "MOZAMBIQUE"[All Fields] OR "REUNION"[All Fields] OR "RWANDA"[All Fields] OR "SEYCHELLES"[All Fields] OR "SOMALIA"[All Fields] OR "SOUTH SUDAN"[All Fields] OR "UGANDA"[All Fields] OR "UNITED REPUBLIC OF TANZANIA"[All Fields] OR "ZAMBIA"[All Fields] OR "ZIMBABWE"[All Fields] OR "ANGOLA"[All Fields] OR "CAMEROON"[All Fields] OR "CENTRAL AFRICAN REPUBLIC"[All Fields] OR "CHAD"[All Fields] OR "CONGO"[All Fields] OR "DEMOCRATIC REPUBLIC OF THE CONGO"[All Fields] OR "EQUATORIAL GUINEA"[All Fields] OR "GABON"[All Fields] OR "SAO TOME AND PRINCIPE"[All Fields] OR "BOTSWANA"[All Fields] OR "ESWATINI"[All Fields] OR "LESOTHO"[All Fields] OR "NAMIBIA"[All Fields] OR "BENIN"[All Fields] OR "BURKINA FASO"[All Fields] OR "CABO VERDE"[All Fields] OR "COTE D'IVOIRE"[All Fields] OR "GAMBIA"[All Fields] OR "GHANA"[All Fields] OR "GUINEA"[All Fields] OR "GUINEA-BISSAU"[All Fields] OR "LIBERIA"[All Fields] OR "MALI"[All Fields] OR "MAURITANIA"[All Fields] OR "NIGER"[All Fields] OR "NIGERIA"[All Fields] OR "SAINT HELENA"[All Fields] OR "SENEGAL"[All Fields] OR "SIERRA LEONE"[All Fields] OR "TOGO"[All Fields] OR "africa south of the sahara"[MeSH Terms] OR ("africa"[All Fields] AND "south"[All Fields] AND "sahara"[All Fields]) OR "africa south of the sahara"[All Fields] OR ("sub"[All Fields] AND "saharan"[All Fields] AND "africa"[All Fields]) OR "sub saharan africa"[All Fields])

AJOL/Web of science/Scopus/Cochrane : ("alcoholism" OR "alcoholism" OR ("alcohol" AND "disorder") OR "alcohol use disorder" OR ("alcohol" AND "related" AND "disorder" OR "alcohol related disorder" OR "Alcohol-Related Disorders") AND ("Mental Disorders" OR "Mental Disorders" OR "Depressive Disorder" OR "Public Health" OR "Epidemiology" OR "Social Stigma" OR "Stereotyping" OR "comorbidity" OR "comorbidities") AND ("BRITISH INDIAN OCEAN TERRITORY" OR "BURUNDI" OR "COMOROS" OR "DJIBOUTI" OR "ERITREA" OR "ETHIOPIA" OR "KENYA" OR "MADAGASCAR" OR "MALAWI" OR "MAURITIUS" OR "MAYOTTE" OR "MOZAMBIQUE" OR "REUNION" OR "RWANDA" OR "SEYCHELLES" OR "SOMALIA" OR "SOUTH SUDAN" OR "UGANDA" OR "UNITED REPUBLIC OF TANZANIA" OR "ZAMBIA" OR "ZIMBABWE" OR "ANGOLA" OR "CAMEROON" OR "CENTRAL AFRICAN REPUBLIC" OR "CHAD" OR "CONGO" OR "DEMOCRATIC REPUBLIC OF THE CONGO" OR "EQUATORIAL GUINEA" OR "GABON" OR "SAO TOME AND PRINCIPE" OR "BOTSWANA" OR "ESWATINI" OR "LESOTHO" OR "NAMIBIA" OR "BENIN" OR "BURKINA FASO" OR "CABO VERDE" OR "COTE D'IVOIRE" OR "GAMBIA" OR "GHANA" OR "GUINEA" OR "GUINEA-BISSAU" OR "LIBERIA" OR "MALI" OR "MAURITANIA" OR "NIGER" OR "NIGERIA" OR "SAINT HELENA" OR "SENEGAL" OR "SIERRA LEONE" OR "TOGO" OR "africa south of the sahara" OR ("africa" AND "south" AND "sahara") OR "africa south of the sahara" OR ("sub" AND "saharan" AND "africa") OR "sub saharan africa")

Grevlit/IENT/Psycinfo /AIM: Alcohol and Africa

IV.5. Conclusion

Cette revue systématique offre un aperçu du TUA dans plusieurs pays subsahariens. A notre connaissance, il s'agit ici de la première étude d'intéressant au TUA et ses déterminants dans cette région du monde. Nous avons pu observer une grande disparité de la prévalence du TUA d'un pays à un autre (1% au Burkina-Faso vs 31,7% au Kenya), mais aussi que cette prévalence pouvait varier grandement au sein d'un même pays (0,1% vs 33,2% au Nigeria). Un autre point important que nous avons pu relever grâce à cette revue est l'absence de l'utilisation des critères du DSM-5 dans l'investigation du TUA.

Cela montre l'importance de bien réaliser les étapes de développement ou d'adaptation culturelle, ainsi que la validation pour garantir la qualité des outils.

Bien que le TUA soit un problème de santé publique dans la majorité des pays, l'usage de multiples outils d'évaluation pour ce trouble rend la comparaison entre les pays complexe. À l'avenir, il serait pertinent d'examiner le TUA en Afrique subsaharienne de manière globale, en abordant ses aspects cliniques, épidémiologiques, environnementaux et sociaux. De telles études permettraient de mieux cerner l'envergure du problème, offrant ainsi aux autorités les informations nécessaires pour élaborer des mesures de santé publique visant à atténuer l'impact de cette maladie.

Chapitre V. Les caractéristiques du TUA en population générale au Togo et au Bénin (Etude 3)

Avec notre revue systématique, nous avons pu constater la nécessité de réaliser des études en population générale investiguant le TUA en Afrique sub-saharienne. A notre connaissance, aucune étude n'a été réalisé en utilisant les critères DSM-5 qui constituent pourtant le goal standard du diagnostic de cette pathologie.

Nous avons donc entrepris de réaliser une enquête en population générale au Togo et au Bénin dans le but d'investiguer la prévalence du TUA dans ces deux pays et de déterminer des potentiels facteurs associés à cette pathologie.

V.1. Contexte

D'après l'OMS, la prévalence estimée du TUA était de 6,4% au Bénin et de 9,5% au Togo en 2018 (2). Les conséquences de la consommation d'alcool englobent des dimensions physiques, psychologiques et sociales. Les complications graves liées à l'alcool incluent des problèmes neurologiques comme l'épilepsie, les troubles neurocognitifs, la neuropathie alcoolique, et les maladies du foie. Un enjeu majeur de la consommation d'alcool est le développement d'une dépendance ou d'un trouble de l'usage de l'alcool (TUA), caractérisé par une perte de contrôle, souvent désignée par le craving (10). Ce terme décrit une envie intense ou incontrôlable de consommer de l'alcool, même contre son gré actuel. Le craving est fréquemment associé à la rechute, ce qui en fait une priorité majeure de la gestion de la dépendance. La coexistence du TUA avec des troubles psychiatriques, notamment la dépression, aggrave le pronostic des deux conditions (94–96). L'intersection de la comorbidité addictive et des maladies psychiatriques amplifie les impacts négatifs sur les patients et leurs familles (53), et renforce la pression économique liée à ces troubles (55,56). La manière dont les individus atteints de troubles mentaux perçoivent leur condition est essentielle pour

comprendre leurs interactions avec la société et leurs combats émotionnels internes, y compris les questions d'estime et d'image de soi. La stigmatisation perçue est un fardeau supplémentaire de la maladie et influence profondément les comportements (69), tels que la recherche d'aide et l'adhésion au traitement. Parmi les facteurs associés au TUA, de nombreuses études ont examiné des paramètres sociodémographiques tels que le genre et l'âge. Cependant, peu ont exploré le lien entre religion et TUA. Si certaines religions, comme l'Islam, interdisent toute consommation d'alcool, d'autres intègrent l'alcool dans leurs rituels, comme le font les chrétiens avec le vin. Des études ont souligné l'importance de la religion dans la promotion de l'abstinence (97) et dans la stigmatisation des individus atteints de TUA (72,98–100). Cette stigmatisation peut inciter ceux souffrant de TUA à cacher leur consommation et à résister à la recherche d'aide.

Des données complètes concernant la prévalence, les comorbidités, le craving, les perceptions socioculturelles et la stigmatisation liées à la consommation d'alcool restent rares en Afrique subsaharienne, en particulier au Togo et au Bénin. L'étude actuelle, ALCOTRANS, visait à déterminer la prévalence du TUA, les facteurs associés et les comorbidités liées à ce trouble.

V.2. Cadre de l'étude

V.2.1. Au Togo

L'enquête en population générale a été menée dans la préfecture du Yoto, située au Sud du Togo. Cette préfecture fait partie des six préfectures de la région maritime du Togo, avec Tabligbo comme chef-lieu. Ses coordonnées géographiques s'étendent entre 6°27'50" et 6°48'20" de latitude Nord, et 1°18'40" et 1°39'20" de longitude Est. Elle est bordée au sud par les préfectures de Vo et des Lacs, au nord par celle de Haho, à l'ouest par celle de Zio et à l'est par le Bénin. Avec une superficie de 1 250 km², la préfecture du Yoto comptait 212 271

habitants en 2022, soit une densité de 166 habitants par km² (101). Elle se subdivise en trois communes : Yoto 1, Yoto 2 et Yoto 3, ayant pour chefs-lieux respectifs Tabligbo, Ahépé et Tokpli (101).

Notre étude s'est concentrée sur la commune de Yoto 1, elle-même subdivisée en quatre cantons : Tabligbo, Kini-Kondji, Amoussime et Kouvé. La figure 7 illustre la situation géographique de notre zone d'étude.

Concernant les données spécifiques sur la religion et le niveau d'alphabétisation de cette préfecture, elles restent difficiles à préciser. Cependant, les statistiques nationales rapportent que 47,8 % de la population togolaise est chrétienne, tandis que 18,4 % adhère à l'Islam (102). Par ailleurs, le taux d'alphabétisation au Togo est de 67 % selon les données de la Banque mondiale (103).

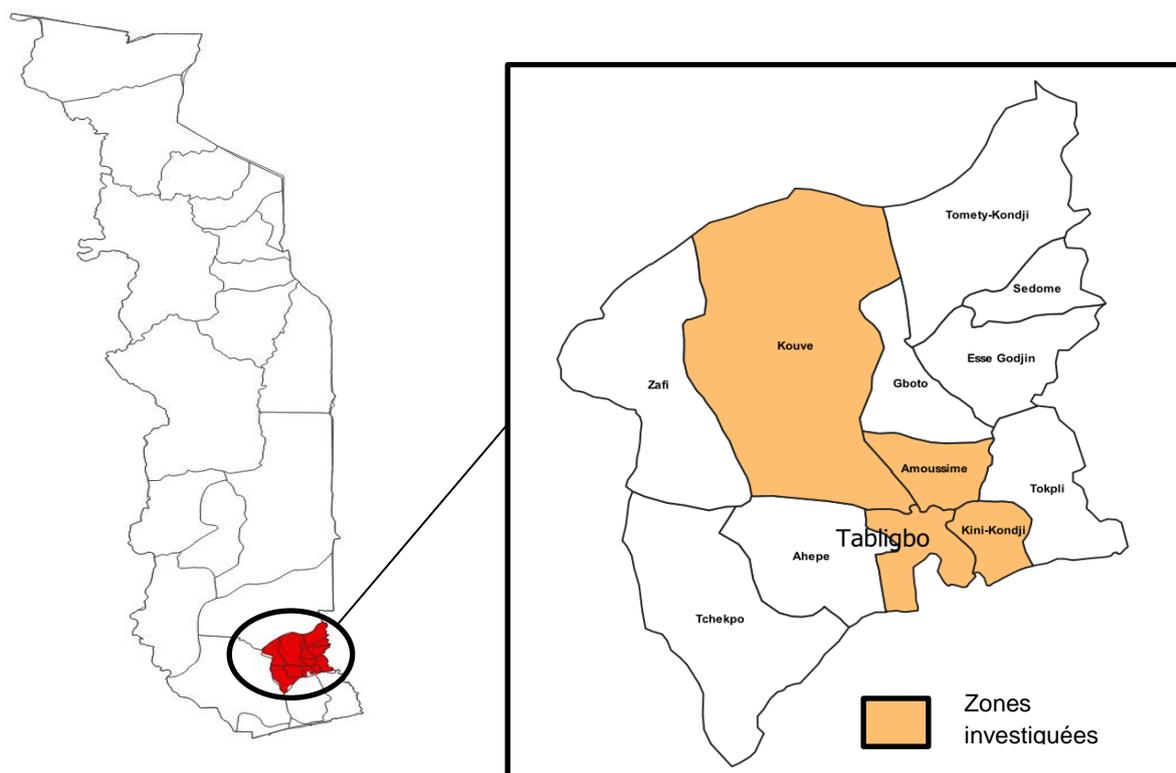


Figure 9 : Carte du Togo et de la préfecture du Yoto, réalisée à partir du logiciel QGIS

V.2.2. Au Bénin

La commune de Lalo est un carrefour majeur reliant plusieurs communes des départements du Couffo, du Mono, du Zou et de l'Atlantique. Elle est bordée au nord par les communes de Klouékanmè (Couffo) et d'Agbangnizoun (Zou), au sud par celle de Bopa (Mono), à l'est par Zogbodomè (Zou) et Toffo (Atlantique), et à l'ouest par Dogbo et Toviklin.

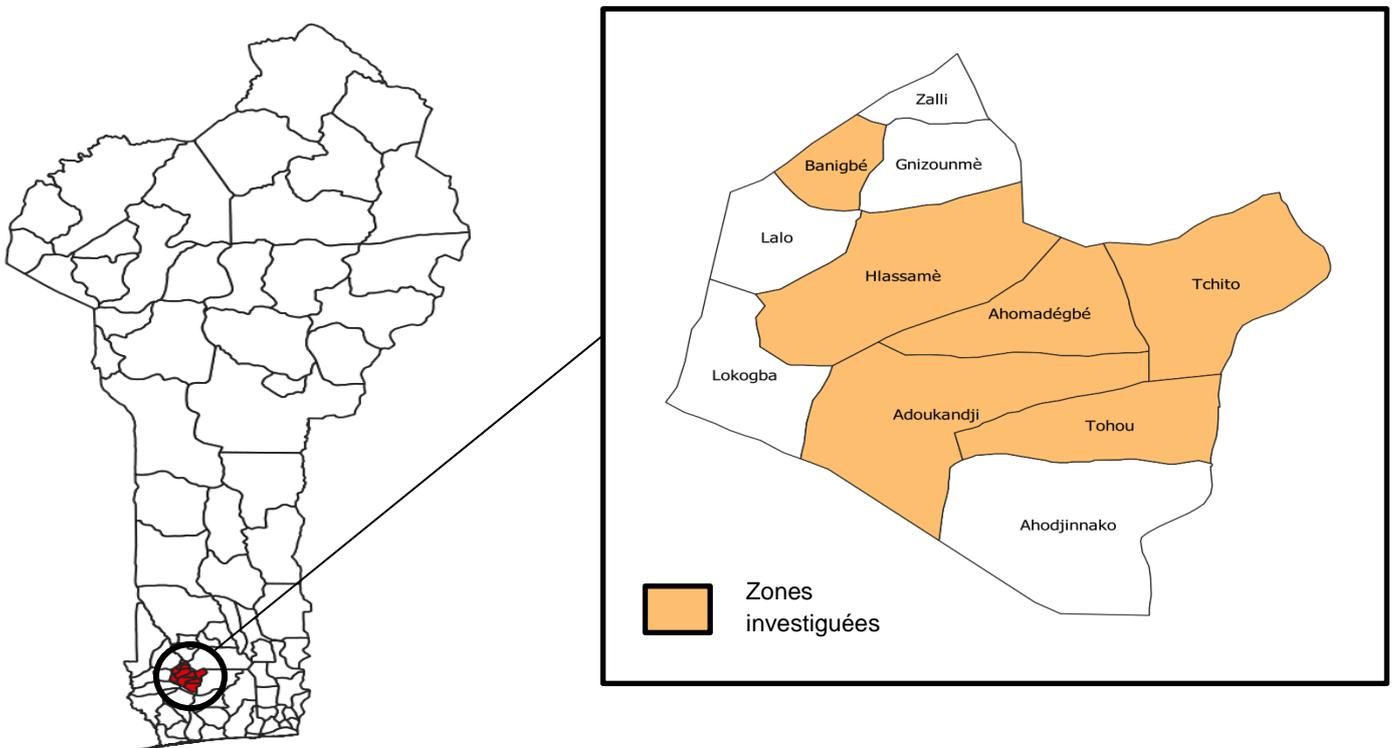


Figure 10 : Carte du Bénin et de la préfecture de Lalo, réalisée à partir du logiciel QGIS

S'étendant sur une superficie de 432 km², Lalo abrite une population de 119 926 habitants, selon le dernier recensement général de 2013. La majorité, soit 53,03%, est féminine, et la densité se chiffre à 276 habitants/km². La structure administrative de la commune se

décompose en 11 arrondissements, à savoir Lalo centre, Adoukandji, Ahodjinnako, Ahomadégbé, Banigbé, Gnizounmè, Hlassamè, Lokogba, Tchito, Tohou et Zalli (104). Figure 8.

Quant à la dimension religieuse au Bénin, 43,5% des Béninois sont chrétiens et 27,6% sont musulmans (102). Le taux d'alphabétisation du pays atteint 46%, selon les données de la Banque mondiale (103).

V.3. Population, taille de l'échantillon et technique d'échantillonnage

L'étude a porté sur des individus âgés de 18 ans et plus ayant donné leur consentement éclairé. Ceux incapables de participer aux entretiens ont été exclus. La taille de l'échantillon a été calculée selon la formule de Schwartz avec une prévalence de 10% pour le TUA, correspondant aux données de la population générale estimées par l'OMS (2), une précision de 4% dans une situation bilatérale, un risque alpha de 5% et un effet de conception de 2. Cette taille d'échantillon a été estimée à 433 sujets nécessaires par pays.

Les sujets ont été recrutés en utilisant une technique d'échantillonnage aléatoire à plusieurs étapes. Dans la première étape, nous avons sélectionné aléatoirement 6 des 11 districts de la commune de Lalo, Bénin, et 1 des 3 communes du district de Yoto, Togo. Dans la seconde étape, pour les deux pays, nous avons sélectionné aléatoirement 50% des villages ou quartiers de chaque district. Pour sélectionner les personnes interrogées, les enquêteurs allaient de porte en porte dans chaque village. Ils commençaient au centre du village, tournaient un stylo, et la maison indiquée par la pointe du stylo était la première à être incluse. Par la suite, chaque seconde maison était sélectionnée. Dans chaque maison, chaque autre individu répondant à nos critères de sélection était inclus. Si le nombre requis de participants dans un quartier n'était pas atteint, les enquêteurs revenaient au centre du village pour sélectionner une autre direction et répétaient la procédure.

V.4. Collecte de données

L'outil de collecte de données était un formulaire standardisé numérisé dans KoboToolbox (105). Les enquêteurs ont suivi une formation de 3 jours en addictologie et en psychiatrie dirigée par un spécialiste pour garantir une collecte de données cohérente. Cette formation comprenait des jeux de rôle et des explications vernaculaires des concepts du questionnaire. Les entretiens en face à face étaient réalisés à l'aide de smartphones, chaque entretien durant en moyenne 2 heures.

V.5. Variables

Le diagnostic de TUA a été établi à l'aide d'un entretien structuré pour les diagnostics psychiatriques DSM-5, inspiré du M.I.N.I. (version 5.0.0, Sheehan DV et Lecrubier Y.) (91)(24) et adapté aux critères DSM-5 par l'équipe Addictions du laboratoire SANPSY CNRS/UB UMR 6033, pour une utilisation dans un contexte addictologique. Chaque participant ayant répondu oui à la présence d'au moins 2 des 11 critères au cours des 12 derniers mois était considéré comme souffrant de TUA. La gravité du trouble a également été évaluée à l'aide du MINI : TUA léger : 2 à 3 critères sur les 12 derniers mois ; TUA modéré : 4 à 5 critères ; TUA sévère : 6 critères ou plus.

Parmi les autres variables recueillies, nous avons les données sociodémographiques (âge, sexe, éducation, profession, logement, environnement de vie, situation familiale, religion) et cliniques (antécédents neurologiques, état de traitement et craving, mais uniquement pour la population TUA). Pour les comorbidités psychiatriques, le dépistage était basé sur les diagnostics psychiatriques DSM-5, inspiré du M.I.N.I. (version 5.0.0, Sheehan DV et Lecrubier Y). L'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HDRS) (106) et l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (107) étaient utilisées pour caractériser l'épisode dépressif et le trouble anxieux.

Le craving chez les sujets TUA a été évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Le sujet place le curseur mobile sur la règle, la position gauche correspondant à aucune envie ("Pas du tout d'envie") et la position droite à une envie maximale ("Envie très élevée"). Le résultat est inscrit au dos de la règle sur une échelle de 0 à 10. 0 correspond à "pas d'envie" et 10 à "envie très élevée". Nous nous sommes intéressés à l'intensité moyenne de l'envie au cours des 7 derniers jours.

Pour évaluer les fonctions exécutives, nous avons utilisé la Batterie d'évaluation frontale (FAB) (27). Le score total est de 18 au maximum, des scores plus élevés indiquant de meilleures performances.

La stigmatisation perçue par la population étudiée a été explorée à l'aide du Catalogue d'entretiens sur le modèle explicatif (EMIC) (108). L'EMIC est un guide semi-structuré avec une validité interculturelle. Ses questions peuvent être adaptées pour répondre aux objectifs d'une étude. Cette échelle se compose de 5 sections visant à recueillir des informations sociodémographiques, des détails sur l'identification ou la familiarité de la maladie, ainsi que sur les causes perçues, la stigmatisation et l'aide recherchée en relation avec la démence. Pour cette étude, nous étions principalement intéressés par les questions relatives à la stigmatisation perçue, avec un score maximal de 45 points (15 questions notées de 0 à 3). Plus les scores sont élevés, plus le niveau de stigmatisation perçue est élevé.

La stigmatisation internalisée des personnes souffrant de TUA a été explorée à l'aide de l'échelle de stigmatisation à 9 items (109) validée en français (110). Pour chaque item, le format de réponse est une échelle d'accord de type Likert à quatre points allant de 0 "tout à fait d'accord" à 4 "pas du tout d'accord". Plus les scores sont élevés, plus le niveau de stigmatisation internalisée est élevé.

V.6. Analyse statistique

Les variables quantitatives étaient décrites par la médiane avec l'intervalle interquartile en fonction de la normalité de la distribution vérifiée par le test de Shapiro. Les variables qualitatives étaient présentées sous forme de nombres et de leurs pourcentages.

En analyse bivariée, les groupes ont été comparés en utilisant les tests statistiques du Chi² de Pearson ou le test exact de Fisher. Les facteurs associés au TUA ont d'abord été identifiés par une analyse bivariée. Les variables ayant un niveau de signification < 0,20 étaient ensuite incluses dans un modèle multivariable. Une régression logistique multivariée descendante a été effectuée, avec le rapport de cotes (OR) et leur IC à 95% rapportés. Nous avons exécuté 3 modèles multivariés, en sélectionnant le modèle final sur la base du plus petit critère d'information d'Akaike (AIC). Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Le test de Hosmer-Lemeshow a évalué la précision prédictive du modèle. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS 28.0.0 (IBM).

V.7. Synthèse des principaux résultats

Cette enquête apporte des données de prévalence sur le TUA et ses comorbidités en population générale au Togo et au Bénin en utilisant les critères DSM-5.

La prévalence du TUA au Togo : 12,4% (IC 95% : 9,5-15,7) et la prévalence du TUA au Bénin est de 8,7% (IC 95% : 6,4-11,7).

Au Togo, parmi les troubles psychiatriques, nous avons retrouvés principalement : le risque suicidaire (15,5%), l'épisode dépressif majeur actuel (5,6%), le trouble de l'usage des jeux d'argent actuel (4,3%) et le trouble de l'usage du tabac actuel (3,6%). Les facteurs associés étaient : le sexe masculin (aOR:11,3; [95% IC: 4,8-26,7]), un score plus élevé à l'HDRS (aOR:1,21; [95% IC: 1,1-1,3]) et un score plus faible à l'EMIC (aOR: 0,9; [95% IC: 0,8-0,9]).

Au Bénin, parmi les troubles psychiatriques, nous avons retrouvés principalement : le risque suicidaire (5,5%), le trouble de l'usage du tabac actuel (3,4%) et le syndrome psychotique (1,1%). Les facteurs associés étaient : le sexe masculin (aOR: 6.4; [95% CI: 2.4-17.0]), le risque suicidaire (aOR: 3.8; [95% CI: 1.2-11.3]), la présence d'un épisode dépressif caractérisé (aOR: 21.0; [95% CI: 1.5-289.8]), un score plus faible à la BREF (aOR:0.8; [95% CI: 0.7-0.9]) et un score plus faible à l'EMIC (aOR: 0.9; [95% CI: 0.8-0.9]).

V.8. Présentation de l'article

Neuroepidemiology

Manuscript:	NED-0-0-0
Title:	Epidemiology of alcohol use disorder in the general population of Togo and Benin: The ALCOTRANS study
Authors(s):	Thibaut Gelle (Corresponding Author), Aude Paquet (Co-author), Damega Wenkourama (Co-author), Murielle Girard (Co-author), Aurélie Lacroix (Co-author), Romeo Togan (Co-author), Selom Zinsou Degboe (Co-author), Richard Biaoou Boni (Co-author), Helene Robin Sacca (Co-author), Farid BOUMEDIENE (Co-author), D S Houinato (Co-author), Valentin K Dassa (Co-author), Didier K Ekouevi (Co-author), Pierre-Marie Preux (Co-author), Philippe Nubukpo (Co-author)
Keywords:	Addiction, Africa, Alcohol Use Disorder, Epidemiologic studies, Epidemiology, Population-based studies, Prevalence, Public health
Type:	Research Article

Epidemiology of alcohol use disorder in the general population of Togo and Benin: The ALCOTRANS study

Authors: Thibaut Gellé (1), Aude Paquet (1,2,3), Damega Wenkourama (4), Murielle Girard (1,2), Aurélie Lacroix (1,2), Romeo Togan (5,6), Zinsou Selom Degboe (7,8), Richard Biaou Boni (9), Hélène Robin Sacca (9), Farid Boumediene (1), Dismand Houinato (9,10), Valentin Dassa (8), Didier K. Ekouevi (5,6,11), Pierre-Marie Preux (1), Philippe Nubukpo (1,2,12)

(1) Inserm U1094, IRD UMR270, Univ. Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT - Epidémiologie des maladies chroniques en zone tropicale, Institut d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale, OmegaHealth, Limoges, France

(2) Unité de recherche et d'innovation, Centre Hospitalier Esquirol, Limoges, France

(3) Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, U1018 INSERM, Université Paris-Saclay, UVSQ, Villejuif, France

(4) Service de Psychiatrie du CHU Kara, Faculté des Sciences de la Santé de l'Université de Kara, Togo

(5) Université de Lomé, Faculté des sciences de la santé, Département de santé publique, Centre de formation et de recherche en santé publique, Lomé, Togo

(6) Centre Africain de Recherche en Epidémiologie et Santé Publique (CARESP), Lomé, Togo

(7) Recherche Action Prévention et Accompagnement des Addictions (RAPAA), Lomé, Togo

(8) Université de Lomé, Faculté des Sciences de la Santé, Centre Hospitalier Universitaire du Campus, Clinique de Psychiatrie et Psychologie Médicale du CHU Campus de Lomé

(9) Laboratoire d'épidémiologie des maladies chroniques et neurologiques (LEMACEN), Université d'Abomey-Calavi, Cotonou, Bénin

(10) Clinique universitaire de neurologie du CNHU-HKM de Cotonou, Cotonou, Bénin

(11) Université de Bordeaux, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Centre de Santé des Populations de Bordeaux, UMR 1219, Bordeaux, France

(12) Pôle hospitalo-universitaire de Psychiatrie d'Adulte, Personne Agée et d'Addictologie, (PUP3A) Centre Hospitalier Esquirol, Limoges, France

Email: thibaut.gelle@unilim.fr

Abstract

Introduction:

Access to data concerning mental health, particularly alcohol use disorders (AUD), in sub-Saharan Africa is very limited. This study aimed to estimate AUD prevalence and identify the associated factors in Togo and Benin.

Methods:

A cross-sectional study was conducted between April and May 2022, targeting individuals aged 18 years and above in the Yoto commune of Togo and the Lalo commune of Benin. AUD diagnoses were made using the MINI adapted to DSM-5 criteria. Our study collected sociodemographic information, data on psychiatric comorbidities, stigmatization, and assessed cravings, using a series of scales. The association between AUD and various factors was analyzed using multivariate logistic regression.

Results:

In Togo, 55 of the 445 people investigated had AUD (12.4%; [95% CI: 9.5%-15.7%]). Among them, 39 (70.9%) had severe AUD and the main associated comorbidities were suicidal risk (36.4%), and major depressive disorder (16.4%). Associated factors with AUD were male gender (aOR: 11.3; [95% CI: 4.8-26.7]), a higher Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score (aOR: 1.2; [95% CI: 1.1-1.3]) and a lower Stigma score measured by the Explanatory Model Interview Catalogue (EMIC) (aOR: 0.9; [95% CI: 0.8-0.9]). In Benin, 38 of the 435 people investigated had AUD (8.7%; [95% CI: 6.4-11.7]), and the main associated comorbidities were suicidal risk (18.4%), Tobacco Use Disorder (13.2%) and major depressive episode (16.4%). Associated factors with AUD were male gender (aOR: 6.4; [95% CI: 2.4-

17.0]), major depressive disorder (aOR: 21.0; [95% CI: 1.5-289.8]), suicidal risk (aOR: 3.7; [95% CI: 1.2-11.3]), a lower Frontal Assessment Battery (FAB) score (aOR:0.8; [95% CI: 0.8-0.9]) and a lower stigma score (by EMIC)(aOR: 0.9; [95% CI: 0.8-0.9]).

Conclusion:

In these communes of Togo and Benin, AUD prevalence is notably high. A deeper understanding of the disease and its local determinants, paired with effective prevention campaigns, could mitigate its impact on both countries.

Keywords: Africa, Togo, Benin, Alcohol use disorder, Epidemiology, Mental health, Public health

FOR REVIEW

INTRODUCTION

Depressive disorders and alcohol use disorder (AUD) represent significant public health challenges. Together, they account for 50.1% of the causes of loss of healthy life years worldwide [1]. However, data concerning the prevalence of mental disorders vary considerably among countries [2–4]. In sub-Saharan Africa, for instance, the estimated AUD prevalence stood at 6.4% in Benin and 9.5% in Togo as of 2018 [5]. The damage resulting from alcohol consumption has physical, psychological and social dimensions. Neurological issues like epilepsy, neurocognitive disorders, alcoholic neuropathy, and liver diseases are among the severe complications associated with alcohol. A primary concern with alcohol consumption is the development of addiction or severe AUD, marked by loss of control, commonly signified by "craving." This term describes an intense or uncontrollable urge to consume alcohol, even against one's present wishes [6]. Cravings are frequently tied to relapse, which makes it a major focus of addiction management. The co-occurrence of AUD with psychiatric disorders, especially depression, worsens the prognosis of both conditions [7–9]. The overlap of addictive comorbidity and psychiatric diseases intensifies the negative impacts on patients and their families [10] and accentuates the economic pressure associated with these disorders [11,12]. The sociocultural perceptions that individuals with mental disorders harbor regarding their conditions are crucial for understanding their interactions with society and their internal emotional battles, including issues of self-image and self-esteem. Perceived stigma is a supplementary burden of the disease and profoundly shapes behaviors [13], such as seeking assistance and adhering to treatment. Among the factors linked to AUD, numerous studies have explored sociodemographic parameters such as gender and age. Yet few have examined the link between religion and AUD. While some religions, like Islam, prohibit all alcohol consumption, others incorporate alcohol into rituals, as Christians do with wine. Research has underscored the significance of religion in promoting abstinence [14] and in the stigmatization of individuals

with AUD [15–18]. Such stigmatization might push those with AUD to conceal their consumption and resist seeking aid.

Comprehensive data regarding the prevalence, comorbidities, craving, socio-cultural perceptions, and stigmatization tied to alcohol use remain scarce in sub-Saharan Africa, especially in Togo and Benin. The current study, ALCOTRANS, aimed to determine the AUD prevalence, associated factors and comorbidities to this disorder.

METHODS

Ethical considerations

This study obtained approval from the Togo Bioethics Committee for Health Research (decision n°052/2021/CBRS of November 18, 2021) and from the Benin local ethics committee for biomedical research of the university of Parakou (decision n°0503/CLERB-UP/P/SP/R/SA of January 27,2022).

Type and period of study

A descriptive and analytical cross-sectional study was conducted in Togo and Benin from April 16, 2022, to May 4, 2022. The study targeted the general population within the communes of Yoto (Togo) and Lalo (Benin). Figure 1.

Study area

In Togo, the commune of Yoto is one of the 6 prefectures of Togo's maritime region, with Tabligbo as its capital. It covers an area of 1,250 km², with a population of 174 851 in 2022 [19]. It is subdivided into three suburban communes, Yoto 1, Yoto 2 and Yoto 3, with Tabligbo, Ahépé and Tokpli as their respective chief towns. In Benin, Lalo is a cosmopolitan suburban commune, representing a junction between several communes in the departments of Couffo, Mono, Zou and Atlantique. The commune of Lalo covers 432 km² with a population of 119,926

inhabitants at the last general population census in 2013 [20]. According to World Bank data, Benin and Togo had literacy rates of 46% and 67% respectively [21]. In Benin and Togo, Christianity is the predominant religion, with 43.5% and 47.8% of the population respectively. Muslims constitute 18.4% of the population in Togo and 27.6% in Benin [22].

Population, sample size and sampling technique

The study involved individuals aged 18 and above who had provided informed consent. Those unable to participate in interviews were excluded. The sample size was calculated according to the Schwartz formula with a prevalence of 10% for AUD, based on the general population data estimated by WHO [5], a precision of 4% in a two-sided situation, an alpha risk of 5% and a design effect of 2. The required number of subjects was 433 per country.

Subjects were recruited using a multi-stage random sampling technique. In the first stage, we randomly selected 6 of the 11 districts in the commune of Lalo, Benin, and 1 of the 3 communes in the district of Yoto, Togo. In the second stage, for both countries, we randomly selected 50% of the villages or neighborhoods in each district. To select the interviewees, investigators went door-to-door in each village. They would start at the village center, spin a pen, and the house indicated by the pen's tip would be the first to be included. Subsequently, every second house was selected. In each house, every other individual meeting our selection criteria was included. If the required number of participants in a neighborhood was not met, the interviewers returned to the village center to select another direction and repeated the procedure.

Data collection

The data collection tool was a standardized form digitized in KoboToolbox [23]. Interviewers underwent a 3-day training in addictology and psychiatry led by a specialist to ensure consistent data collection. This training involved role-playing and vernacular explanations of questionnaire concepts. Face-to-face interviews were conducted using smartphones, with each interview averaging about 2 hours.

Variables

The diagnosis of AUD was made using a structured interview for DSM-5 psychiatric diagnoses, inspired by the M.I.N.I. (version 5.0.0, Sheehan DV and Lecrubier Y.) [24] and adapted to DSM-5 criteria by the Addiction team of the SANPSY CNRS/UB UMR 6033 laboratory, for use in an addictological context. Each participant who answered yes to the presence of at least 2 of the 11 criteria over the last 12 months was considered to be suffering from AUD. The severity of the disorder was also assessed using the MINI: mild AUD: 2 to 3 criteria over the past 12 months; moderate AUD: 4 to 5 criteria; severe AUD: 6 or more criteria.

Other variables collected: sociodemographic (age, gender, education, occupation, housing, living environment, family situation, religion) and clinical data (neurological history, treatment and craving status, but only for the AUD population). For psychiatric comorbidities, screening was based on the DSM-5 psychiatric diagnoses, inspired by the M.I.N.I. (version 5.0.0, Sheehan DV and Lecrubier Y). The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) [25] and the Hamilton Anxiety Rating Scale [26] were used to characterize the depressive episode and the anxiety disorder.

Craving in AUD subjects was assessed using a visual analog scale. The subject positions the movable cursor on the ruler, with the left-hand position corresponding to no craving ("No craving at all") and the right-hand position to maximum craving ("Very high craving"). The result is written on the back of the ruler on a scale from 0 to 10. Zero corresponds to "no craving" and 10 to "very high craving". We were interested in the average intensity of craving over the past 7 days.

To assess executive functions, we used the Frontal Assessment Battery (FAB) [27]. The total score is a maximum of 18, with higher scores indicating better performance.

The stigma perceived by the study population was explored using the Explanatory Model Interview Catalogue (EMIC) [28]. The EMIC is a semi-structured guide with cross-cultural validity. Its questions can be adapted to suit the objectives of a study. This scale consists of 5 sections aimed at gathering socio-demographic information, details about disease identification or familiarity, as well as perceived causes, stigma, and sought-after assistance related to dementia. We were primarily interested in questions relating to perceived stigma, with a maximum score of 45 points (15 questions scored from 0 to 3). The higher the scores, the greater the level of perceived stigma.

The internalized stigma of AUD sufferers was explored using the 9-item Stigma Scale [29] validated in French [30]. For each item, the response format is a four-point Likert-type agreement scale ranging from 0 "strongly agree" to 4 "strongly disagree". The higher the scores, the greater the level of internalized stigma.

Statistical analysis

Quantitative variables were described by the median and interquartile range according to the normality of the distribution (verified by the Shapiro test). The qualitative variables were presented as numbers and their percentages.

In bivariate analysis, groups were compared using Pearson's χ^2 statistical tests or Fisher's exact test. Associated factors with AUD were initially identified through bivariate analysis. Variables with a significance level < 0.20 were then included in a multivariable model. A stepwise downward multivariate logistic regression was performed, with the Odds Ratio (OR) and their 95% CI reported. We executed 3 multivariate models, selecting the final model based on the smallest Akaike information criterion (AIC). A p-value < 0.05 was considered statistically significant. The Hosmer-Lemeshow test gauged the model's predictive accuracy. All statistical analyses were performed using SPSS 28.0.0 software (IBM).

RESULTS

Socio-demographic and characteristics of participants

A total of 445 subjects were enrolled in Togo, and 435 in Benin. In Togo, the median age was 43.0 years (interquartile range: 32.5-56.0), with the most prevalent age group being 50.0 years and above, accounting for 37.5% (n=167). In Benin, the median age was 36.0 years (interquartile range: 26.0-48.0), and the predominant age group was 18.0-35.0 years. Descriptions of the study populations in each country are given in Table 1 and specified in Figure 2.

Regarding gender distribution, in Togo, women exceeded men (55.1% vs 44.9%), whereas in Benin, men were more prevalent (55.4% vs. 44.6%). In terms of religious affiliation, 47.6% of the participants identified as Christians, and 6.5% as Muslims in Togo. In Benin, 63.9% of the sample were Christian and 0.7% were Muslim. Table 1 and Figure 2.

Prevalence of AUD and clinical characteristics

In Togo, suicidal risk concerned 15.5% of studied population [95%: CI 12.4%-19.1%], major depressive disorder 5.6% [95%: CI 3.8%-8.1%], post-traumatic stress disorder 4.3% [95% CI: 3.8%-8.1%], gambling disorder 4.3%; [95% CI: 3.8%-8.1%], and smoking disorder 3.6%; [95% CI: 2.2%-5.6%]. Fifty-five people (12.4%; [95% CI: 9.5%-15.7%]) suffered from AUD. Thirty-nine (70.9%) had severe AUD. The main comorbidities associated with AUD were suicidal risk (36.4%), major depressive disorder (16.4%), smoking disorder (14.5%) and pathological gambling (14.5%) (Table 2).

In Benin, suicidal risk concerned 5.5% of studied population [95%: CI 9.5%-15.7%] and smoking disorder 3.4%; [95%: CI 2.0%-5.5%]. Thirty-eight people had AUD (8.7%; [95% CI: 6.4%-11.7%]). Of the 38 people with AUD, 12 (31.6%) had severe AUD. The main

comorbidities associated with AUD were suicidal risk (18.4%), pathological gambling disorder (13.2%) and major depressive disorder (16.4%) (Table 3).

In Togo and Benin, AUD sufferers had higher HDRS and HARS scores, but lower FAB and EMIC scores than those without AUD. In Togo, the mean alcohol craving was 7 (IqR: 5-8) and the median score on the stigma scale was 21 (IqR: 15-24). In Benin, the mean alcohol craving was 5 (IqR: 2-7) and the median score on the stigma scale was 18 (IqR: 13-18) (Table 1).

Factors associated with AUD

In Togo, the factors associated with AUD were male gender (aOR:11.3; [95% CI: 4.8-26.7]), a higher HDRS score (aOR:1.21; [95% CI: 1.1-1.3]) and a lower EMIC score (aOR: 0.9; [95% CI: 0.8-0.9]) (Table 4a).

In Benin, factors associated with AUD were male gender (aOR: 6.4; [95% CI: 2.4-17.0]), major depressive disorder (aOR: 21.0; [95% CI: 1.5-289.8]), suicidal risk (aOR: 3.8; [95% CI: 1.2-11.3]), a lower FAB score (aOR:0.8; [95% CI: 0.7-0.9]) and a lower EMIC score (aOR: 0.9; [95% CI: 0.8-0.9]) (Table 4b).

DISCUSSION

This study revealed a prevalence of alcohol use disorders (AUD) of 12.4% in the Yoto commune of Togo and 8.7% in the Lalo commune of Benin. Our findings suggest that in Togo, factors associated with AUD include male gender, depressive intensity as measured by the HDRS, and perceived stigma, as assessed by the EMIC. In Benin, the associated factors were male gender, major depressive disorder (diagnosed using the MINI), suicide risk (identified by the MINI), lower FAB scores, and lower EMIC scores. According to the WHO's 2018 Global Alcohol and Health Report, the AUD prevalence was 3.7% for the WHO African region, 9.5% for Togo, and 6.4% for Benin [5]. These statistics underline the high prevalence rates we observed in the rural areas of both Togo and Benin.

In West Africa, AUD prevalence has been studied and has shown variable results. A previous study in rural Benin for people aged 18 and over reported an alcohol dependence rate of 3.9% [31], using the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) with DSM-IV criteria for diagnosis. This variation in prevalence could be due to the study's location in northern Benin, where 86.6% of subjects were Muslim. The most recent general population census [20] stated that northern Benin has the highest concentration of Muslims. Religious affiliation appears to influence alcohol consumption patterns and reporting behavior. Many studies emphasize religion's impact on the onset of AUD and maintaining abstinence [15,32,33]. There could be reporting biases due to this prohibition, even though AUD cases exist in Muslim countries [34]. Another survey in both rural and urban Togo within people aged 15 to 64 found that 12.2% of men and 9.9% of women reported harmful alcohol consumption, aligning with our findings [35]. However, this research highlights that AUD prevalence in Togo is higher than in Benin. Potential reasons might include socio-cultural differences and distinct perceptions about alcohol use and its related disorders between the countries. Prior research in the field of neurology, which examined the sociocultural dimensions of epilepsy across Togo, Benin, and France, revealed variations in attitudes towards epilepsy. These variations had tangible effects on healthcare and the experience of social exclusion. These findings underscored the importance of considering sociocultural attitudes when devising strategies for disease management [36]. This could provide insights into the context of addictions. Further research is essential to determine the cause of these prevalence differences. To our knowledge, few studies in Africa have employed DSM-5 criteria to diagnose AUD. The AUDIT scale remains the primary tool [37–39], followed by the DSM-IV criteria [31,40,41].

In Togo and Benin, our study found AUD to be more prevalent among males. Similar trends appear in other general population studies across Africa [37–39,42–46]. This gender disparity in AUD prevalence might result from the treatment inequalities women face due to heightened

gender-based stigmatization [47,48]. Such stigma can lead to further repercussions for women, possibly causing discreet, excessive alcohol consumption, and even fetal alcohol syndrome (FAS) cases, notably prevalent in South Africa [49,50]. In Togo, AUD was associated with a higher HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) score. Meanwhile, in Benin, AUD correlated with major depressive disorder. This comorbidity with depression mirrors findings from other sub-Saharan Africa studies, especially in Ethiopia [37,38]. The HDRS measures depression intensity. Even if the overall HDRS score for AUD subjects doesn't indicate depression (a total score <21), a one-point increase relates to AUD. This relation could be due to alcohol's depressive effects, even without a full-blown depressive episode [51]. A significant finding from our study is the pronounced stigma towards individuals with AUD in both countries. Numerous studies have underscored this stigma [52–55], which is often internalized. Sociocultural perceptions and stigmatization profoundly affect patients, influencing their care and treatment-seeking behavior [17,55–57]. There are methods to reduce AUD stigma [58–61]. Educational campaigns and anti-stigma initiatives, aiming to increase public understanding of the disorder, have proven successful in reducing mental health stigma [59,60]. Enhanced awareness might encourage more AUD subjects to seek help [59]. In Benin, our study shows that AUD adversely impacts cognitive function and increases suicide risk. Substance use disorders, including alcohol, associate with cognitive deficits [62] and a higher suicide risk [63]. Existing evidence supports initiatives to reduce alcohol consumption and raise awareness as preventative measures against suicidal tendencies [64,65].

Following this study, we shared our findings with academic, political, and medical authorities in both Togo and Benin. All stakeholders thoroughly discussed the results. Topics of conversation covered a range of issues, including current legislation in Benin aimed at combating addictions, such as the ban on selling tobacco products within 500 meters of schools. Additionally, the possibility of implementing similar regulations related to alcohol was

examined. We agreed with authorities to initiate preventive measures, informing the public about the risks of counterfeit spirits from local distilleries. Raising alcohol taxes might help reduce alcohol consumption prevalence. The discussions also emphasized training community health workers to address suicidal thoughts and risks. Most sub-Saharan countries have not yet implemented all the WHO recommendations to combat alcohol harm [66].

This study is the first to provide data from rural areas in both Togo and Benin, forming a basis for comparisons with other rural regions, which remain significant in both countries. Yet, despite their close geography, not all areas showed consistent patterns. Additional research should be conducted across various regions of both countries to enhance the national-level comprehension of this medical condition.

Our study has some limitations. Its cross-sectional design prevents establishing causality between factors and alcohol consumption. Though French is the official language in Togo and Benin, with literacy rates of 46% and 67% respectively, both countries have many local languages. Though we used French scales, interviewers had to translate questions when participants couldn't answer in French, introducing potential translation biases. This might partly explain the higher suicidal risk rates observed in both countries. Overestimation of suicidal risk might arise from linguistic expressions of emotional distress, which doesn't necessarily reflect genuine intentions.

One of the key strengths of this study is the application of the MINI diagnostic criteria, marking it, to our knowledge, as a groundbreaking investigation into AUD in West Africa. Our multi-stage random sampling allowed us to compare AUD features between the two nations, achieving the necessary sample size. We used validated data collection tools, and the researchers underwent proper training in their application.

CONCLUSION

This research reveals high AUD prevalence in Togo and Benin, associating with male gender, perceived stigma, and depression in both nations. In Benin, AUD also relates to cognitive impairment and suicidal risk. Future interventions should prioritize prevention and education campaigns addressing substance use disorders. At the same time, training for primary care providers and other healthcare professionals is crucial. Further AUD research in sub-Saharan Africa, targeting the general population and studying the impact of stigma and sociocultural perceptions, will enhance our understanding of these intricate issues. Adopting the standardized DSM-5 diagnostic criteria could improve result comparability, fostering a deeper global understanding of AUD.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Thibaut Gellé: Conceptualization (equal); Data Curation (lead); formal analysis (lead); investigation (equal); methodology (equal); project administration (equal); writing – original draft preparation (lead); writing – review & editing (equal). **Aude Paquet:** Conceptualization (equal); formal analysis (supporting); methodology (equal); project administration (equal); writing – original draft preparation (supporting); writing – review & editing (equal). **Damega Wenkourama:** Methodology (equal); project administration (equal); writing – Review & Editing (equal). **Murielle Girard:** Conceptualization (equal); funding acquisition (equal); **Aurélien Lacroix:** Methodology (equal); project administration; formal analysis (supporting); writing – review & editing (equal). **Romeo Togan:** Investigation (equal); methodology (equal); project administration (equal); writing – review & editing (equal). **Zinsou Selom Degboe:** Investigation (equal); methodology (equal); project administration (equal); writing – Review & Editing (equal). **Richard Biaou Boni:** Investigation (equal); methodology (equal); project administration (equal); writing – review & Editing (equal). **Hélène Robin Sacca:** Investigation (equal); methodology (equal); project administration (equal); writing – review & Editing (equal). **Farid Boumediene:** Methodology (equal); writing – review & Editing (equal).

Dismand Houinato: Methodology (equal); writing – Review & Editing (equal); supervision (supporting). **Valentin Dassa:** Methodology (equal); writing – Review & Editing (equal); supervision (supporting). **Didier K. Ekouevi:** Methodology (equal); writing – Review & Editing (equal); supervision (supporting). **Pierre-Marie Preux:** Methodology (equal); writing – Review & Editing (equal); supervision (supporting). **Philippe Nubukpo :** Conceptualization (equal); formal analysis (supporting); funding acquisition (equal); investigation (equal); methodology (equal); project administration (equal); writing – original draft preparation (lead); writing – review & editing (equal); supervision (lead).

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the members of the Scientific Advisory Board of the ALCOTRANS program, Professors N. Jafaari and M. Auriacombe. We thank also all the investigators in Togo and Benin for data collection. We would like to extend our gratitude to Patricia Sharman for her diligent proofreading and editing of this article.

FUNDING

This work was supported by the Nouvelle-Aquitaine region via the ESR 2020 call for projects, the University of Limoges and the Centre Hospitalier Esquirol.

DECLARATION OF INTERESTS

The authors have declared no potential conflict of interest.

REFERENCES

1. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2013;382(9904):1575–86.
2. Baxter AJ, Patton G, Scott KM, Degenhardt L, Whiteford HA. Global Epidemiology of Mental Disorders: What Are We Missing? Bhutta ZA, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e65514

3. Clément JP, Nubukpo P. Neuropsychiatric Disorders and Addictions. In: Preux PM, Dumas M, editors. *Neuroepidemiology in Tropical Health*. Academic Press; 2018. p. 221–31.
4. Nubukpo P, Dubreuil CM. Sociocultural Factors. In: Preux PM, Dumas M, editors. *Neuroepidemiology in Tropical Health*. Academic Press; 2018. p. 15–24.
5. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2022 Aug 24]. 450 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274603>
6. Auriacombe M, Serre F, Fatséas M. Le craving: marqueur diagnostique et pronostique des addictions? In: *Traité d'addictologie*. 2e éd. Cachan: Lavoisier; 2016. p. 78–83.
7. Lejoyeux M, Marinescu M. Alcohol dependence and abuse and psychiatric disorders. *Rev Prat*. 2006;56(10):1081–5.
8. Wohl M, Ades J. Depression and addictions: links and therapeutic sequence. *Rev Prat*. 2009;59(4):484–7.
9. Suter M, Strik W, Moggi F. Depressive symptoms as a predictor of alcohol relapse after residential treatment programs for alcohol use disorder. *J Subst Abuse Treat*. 2011;41(3):225–32.
10. Clark RE. Family Costs Associated With Severe Mental Illness and Substance Use. *Psychiatr Serv*. 1994;45(8):808–13.
11. Dickey B, Azeni H. Persons with dual diagnoses of substance abuse and major mental illness: their excess costs of psychiatric care. *Am J Public Health*. 1996;86(7):973–7.
12. Clark BJ, Keniston A, Douglas IS, Beresford T, Macht M, Williams A, et al. Healthcare Utilization in Medical Intensive Care Unit Survivors with Alcohol Withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(9):1536–43.
13. Room R. Stigma, social inequality and alcohol and drug use. *Drug Alcohol Rev*. 2005;24(2):143–55.
14. Robinson EAR, Cranford JA, Webb JR, Brower KJ. Six-Month Changes in Spirituality, Religiousness, and Heavy Drinking in a Treatment-Seeking Sample. *J Stud Alcohol Drugs*. 2007;68(2):282–90.
15. Michalak L, Trocki K, Bond J. Religion and alcohol in the U.S. National Alcohol Survey: How important is religion for abstinence and drinking? *Drug Alcohol Depend*. 2007;87(2):268–80.
16. Beraldo L, Gil F, Ventriglio A, Andrade AG de, Silva AG da, Torales J, et al. Spirituality, Religiosity and Addiction Recovery: Current Perspectives. *Curr Drug Res Rev*. 2019;11(1):26–32.
17. Keyes KM, Hatzenbuehler ML, McLaughlin KA, Link B, Olfson M, Grant BF, et al. Stigma and Treatment for Alcohol Disorders in the United States. *Am J Epidemiol*. 2010;172(12):1364–72.

18. Abuhammad S, Al-Natour A. Mental health stigma: the effect of religiosity on the stigma perceptions of students in secondary school in Jordan toward people with mental illnesses. *Heliyon*. 2021;7(5):e06957.
19. INSEED – Institut National de la Statistique et des Etudes Économiques et Démographiques [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://inseed.tg/>
20. INStaD - Institut National de la Statistique et de la Démographie [Internet]. [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://instad.bj/>
21. World Bank [Internet]. [cited 2023 Jul 17]. World Bank Group - International Development, Poverty, & Sustainability. Available from: <https://www.worldbank.org/en/home>
22. National Profiles | World Religion [Internet]. [cited 2023 Aug 22]. Available from: <https://www.thearda.com/world-religion/national-profiles?REGION=0&u=24c&u=221c>
23. KoboToolbox [Internet]. [cited 2023 May 9]. KoboToolbox. Available from: <https://www.kobotoolbox.org/>
24. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan KH, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry*. 1997;12(5):224–31.
25. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56–62.
26. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50–5.
27. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621–6.
28. Weiss MG, Doongaji DR, Siddhartha S, Wypij D, Pathare S, Bhatawdekar M, et al. The Explanatory Model Interview Catalogue (EMIC). Contribution to cross-cultural research methods from a study of leprosy and mental health. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1992;160:819–30.
29. King M, Dinos S, Shaw J, Watson R, Stevens S, Passetti F, et al. The Stigma Scale: development of a standardised measure of the stigma of mental illness. *Br J Psychiatry*. 2007;190(3):248–54.
30. Morandi S, Gibellini Manetti S, Zimmermann G, Favrod J, Chanachev A, Monnat M, et al. Mesurer la stigmatisation perçue chez les personnes souffrant de troubles psychiques : traduction française, validation et adaptation de la Stigma Scale. *L'Encéphale*. 2013;39(6):408–15.
31. Tognon-Tchégnonsi F, Adoukonou T, Djidonou A, Iréti EA, Gandaho P. Prévalence des troubles mentaux dans une communauté rurale à Parakou au nord Bénin. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2020;178(9):908–12.
32. Tuck A, Robinson M, Agic B, Ialomiteanu AR, Mann RE. Religion, Alcohol Use and Risk Drinking Among Canadian Adults Living in Ontario. *J Relig Health*. 2017;56(6):2023–38.

33. Charro Baena B, Meneses C, Caperos JM, Prieto M, Uroz J. The Role of Religion and Religiosity in Alcohol Consumption in Adolescents in Spain. *J Relig Health*. 2019;58(5):1477–87.
34. AlMarri TS, Oei TPS. Alcohol and substance use in the Arabian Gulf region: A review. *Int J Psychol*. 2009;44(3):222–33.
35. Agoudavi K, Dalmay F, Legleyle S, Kumako K, Preux PM, Clément JP, et al. Epidemiology of alcohol use in the general population of Togo. *Addict Behav Rep*. 2015;2:1–5.
36. Nubukpo P, Preux PM, Clement JP, Houinato D, Tuillas M, Aubreton C, et al. [Comparison of sociocultural attitudes towards epilepsy in Limousin (France), in Togo and in Benin (Africa)]. *Med Trop Rev Corps Sante Colon*. 2003;63(2):143–50.
37. Zewdu S, Hanlon C, Fekadu A, Medhin G, Teferra S. Treatment gap, help-seeking, stigma and magnitude of alcohol use disorder in rural Ethiopia. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2019;14(1):4.
38. Legas G, Asnakew S, Belete A, Beyene GM, Wubet GM, Bayih WA, Chanie ES, Tigabu A, Dessie T. Magnitude and correlates of alcohol use disorder in south Gondar zone, northwest Ethiopia: A community based cross-sectional study. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257804.
39. Brisibe S, Ordinioha B. Socio-demographic characteristics of alcohol abusers in a rural Ijaw community in Bayelsa State, South-South Nigeria. *Ann Afr Med*. 2011 Apr 1;10(2):97.
40. Ouédraogo A, Ouango JG, Karfo K, Goumbri P, Nanéma D, Sawadogo B. Prévalence des troubles mentaux en population générale au Burkina Faso. *L'Encéphale*. 2019;45(4):367–70.
41. Gureje O, Lasebikan VO, Kola L, Makanjuola VA. Lifetime and 12-month prevalence of mental disorders in the Nigerian Survey of Mental Health and Well-Being. *Br J Psychiatry*. 2006;188(5):465–71.
42. Kebede D, Alem A. The epidemiology of alcohol dependence and problem drinking in Addis Ababa, Ethiopia. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;100:30–4.
43. Alem A, Kebede D, Kullgren G. The epidemiology of problem drinking in Butajira, Ethiopia. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;100:77–83.
44. Takahashi R, Wilunda C, Magutah K, Mwaura-Tenambergen W, Wilunda B, Perngparn U. Correlates of alcohol consumption in rural western Kenya: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):175.
45. Mbatia J, Jenkins R, Singleton N, White B. Prevalence of Alcohol Consumption and Hazardous Drinking, Tobacco and Drug Use in Urban Tanzania, and Their Associated Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(7):1991–2006.
46. Jenkins R, Othieno C, Ongeri L, Kiima D, Sifuna P, Kingora J, et al. Alcohol consumption and hazardous drinking in western Kenya—a household survey in a health and demographic surveillance site. *BMC Psychiatry*. 2015;15(1):230.

47. Johnson S, Garzon SR. Alcoholism and women. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1978;5(1):107-22.
48. Griffin SM, Karia FP, Zimmerman A, Minnig MCC, Swahn M, Makelarski J, et al. A Mixed Methods Study: Sex Differences in Experiences of Stigma Associated with Alcoholism and Alcohol Use Disorders Among Injury Patients in Tanzania. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020;44(8):1700-7.
49. May PA, Blankenship J, Marais AS, Gossage JP, Kalberg WO, Barnard R, et al. Approaching the Prevalence of the Full Spectrum of Fetal Alcohol Spectrum Disorders in a South African Population-Based Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(5):818-30.
50. Pretorius L, Naidoo A, Reddy SP. "Kitchen Cupboard Drinking": A Review of South African Women's Secretive Alcohol Addiction, Treatment History, and Barriers to Accessing Treatment. *Soc Work Public Health*. 2009;24(1-2):89-99.
51. Abrahao KP, Salinas AG, Lovinger DM. Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron*. 2017;96(6):1223-38.
52. West ML, Yanos PT, Smith SM, Roe D, Lysaker PH. Prevalence of Internalized Stigma among Persons with Severe Mental Illness. *Stigma Res Action*. 2011;1(1):3-10.
53. Hartini N, Fardana NA, Ariana AD, Wardana ND. Stigma toward people with mental health problems in Indonesia. *Psychol Res Behav Manag*. 2018;11:535-41.
54. Kummetat JL, Leonhard A, Manthey J, Speerforck S, Schomerus G. Understanding the Association between Alcohol Stigma and Alcohol Consumption within Europe: A Cross-Sectional Exploratory Study. *Eur Addict Res*. 2022;28(6):446-54.
55. Schomerus G, Lucht M, Holzinger A, Matschinger H, Carta MG, Angermeyer MC. The Stigma of Alcohol Dependence Compared with Other Mental Disorders: A Review of Population Studies. *Alcohol Alcohol*. 2011;46(2):105-12.
56. Hammarlund R, Crapanzano K, Luce L, Mulligan L, Ward K. Review of the effects of self-stigma and perceived social stigma on the treatment-seeking decisions of individuals with drug- and alcohol-use disorders. *Subst Abuse Rehabil*. 2018;9:115-36.
57. Schomerus G, Leonhard A, Manthey J, Morris J, Neufeld M, Kilian C, et al. The stigma of alcohol-related liver disease and its impact on healthcare. *J Hepatol*. 2022;77(2):516-24.
58. Weiss MG, Ramakrishna J, Somma D. Health-related stigma: Rethinking concepts and interventions. *Psychol Health Med*. 2006;11(3):277-87.
59. Corrigan PW. Best Practices: Strategic Stigma Change (SSC): Five Principles for Social Marketing Campaigns to Reduce Stigma. *Psychiatr Serv*. 2011;62(8):824-6.
60. Enzmann M, Reiter D, Grady SE, Ulrich E. Decreasing the stigma surrounding alcohol use disorder. *Curr Pharm Teach Learn*. 2021;13(1):36-41.
61. Kakuma R, Kleintjes S, Lund C, Drew N, Green A, Flisher AJ. Mental health stigma: what is being done to raise awareness and reduce stigma in South Africa? *Afr J Psychiatry*. 2010;13(2).

62. Cunha PJ, Nicastrì S, De Andrade AG, Bolla KI. The frontal assessment battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming, and cognitive flexibility. *Addict Behav.* 2010;35(10):875–81.
63. Darvishi N, Farhadi M, Haghtalab T, Poorolajal J. Alcohol-Related Risk of Suicidal Ideation, Suicide Attempt, and Completed Suicide: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 May 20;10(5):e0126870.
64. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2023 Aug 11]. 89 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/131056>
65. Xuan Z, Naimi TS, Kaplan MS, Bagge CL, Few LR, Maisto S, et al. Alcohol Policies and Suicide: A Review of the Literature. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(10):2043–55.
66. World Health Organization. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2023 Aug 11]. 116 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255336>

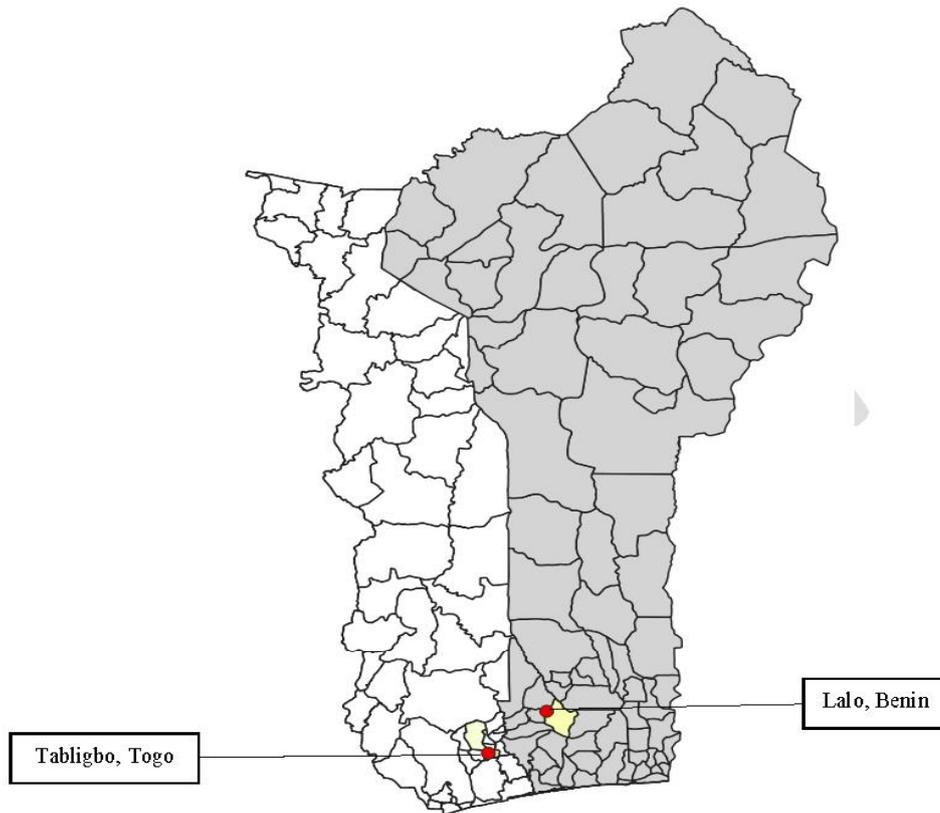


Figure1 : Departments and administrative centers where studies were carried out

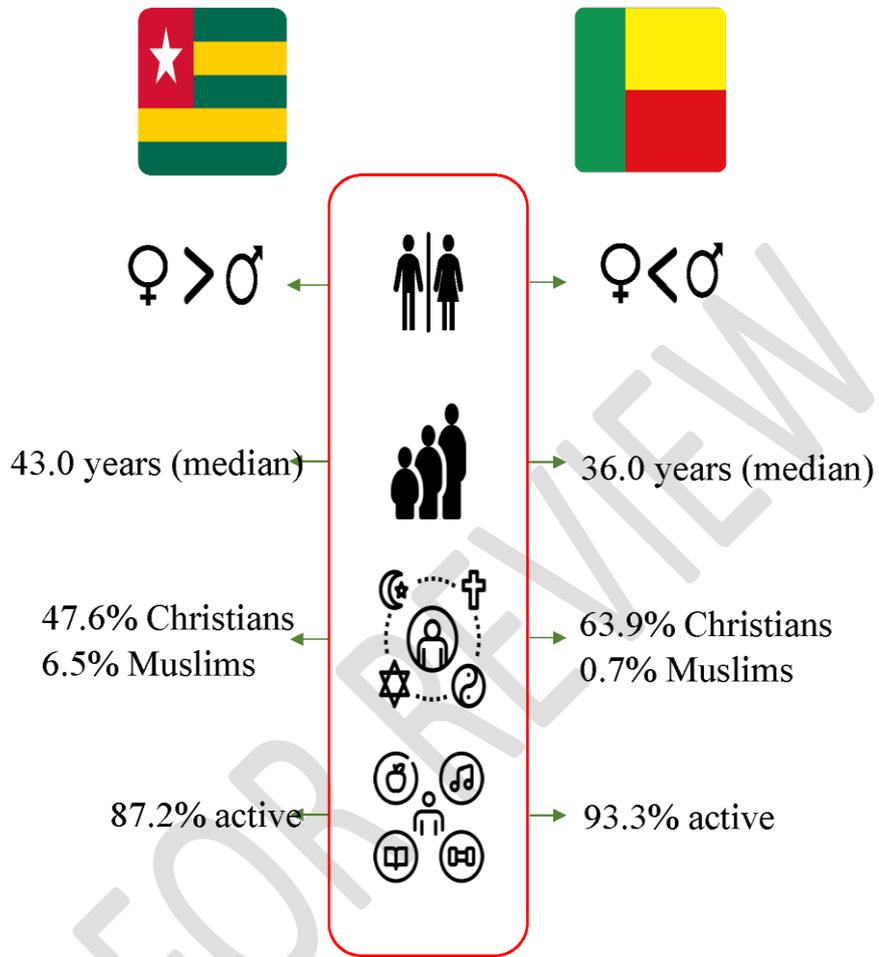


Figure 2: Main characteristics of the samples from both countries

Table 1: Description of participants' characteristics in Togo and Benin, 2022

	Togo			p	Benin			p
	Total (n=445)	Population without AUD (n=390)	Population with AUD (n=55)		Total (n=435)	Population without AUD (n=397)	Population with AUD (n=38)	
Age n(%)								
[18-35[126 (28.3)	115 (29.5)	11 (20.0)	0.300	189 (43.5)	179 (45.1)	10 (26.3)	0.060
[35-50[152 (34.2)	130 (33.3)	22 (40.0)		148 (34.0)	133 (33.5)	15 (39.5)	
50 and over	167 (37.5)	145 (37.2)	22 (40.0)		98 (22.5)	85 (21.4)	13 (34.2)	
Sex n(%)								
Male	200 (44.9)	154 (39.5)	46 (83.6)	<0.001	241 (55.4)	210 (52.9)	31 (81.6)	0.010
Female	245 (55.1)	236 (60.5)	9 (16.4)		194 (44.6)	187 (47.1)	7 (18.4)	
Level of education n(%)								
Not educated	106 (23.8)	98 (25.1)	8 (14.6)	0.002	225 (51.7)	203 (51.1)	22 (57.9)	0.400
Primary	178 (40.0)	144 (36.9)	34 (61.8)		127 (29.2)	115 (29.0)	12 (31.6)	
Secondary	161 (36.2)	148 (38.0)	13 (23.6)		83 (19.1)	79 (19.9)	4 (10.5)	
Profession n(%)								
Not active	57 (12.8)	54 (13.8)	3 (5.5)	0.080	29 (6.7)	24 (6.0)	5 (13.2)	0.200
Active	388 (87.2)	336 (86.2)	52 (94.5)		406 (93.3)	373 (94.0)	33 (86.8)	
Housing n(%)								
Collective	318 (71.4)	279 (71.5)	39 (70.9)	0.400	347 (79.8)	318 (80.1)	29 (76.3)	0.600
Single family	124 (27.9)	109 (28.0)	15 (27.3)		86 (19.8)	77 (19.4)	9 (23.7)	
Single detached	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (1.8)		2 (0.5; 0.1-1.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	
Living environment n(%)								
Rural	260 (58.4)	225 (57.7)	35 (63.6)	0.400	424 (97.4)	386 (97.2)	38 (100)	0.600
Urban	185 (41.6)	165 (42.3)	20 (36.4)		11 (2.5)	11 (2.8)	0 (0.0)	
Family status n(%)								
Single	87 (19.5)	75 (19.2)	12 (21.8)	0.800	25 (5.7)	21 (5.3)	4 (10.5)	0.400
In a couple	299 (67.2)	262 (67.2)	37 (67.3)		333 (76.6)	306 (77.1)	27 (71.1)	
With parents	59 (13.3)	53 (13.6)	6 (10.9)		77 (17.7)	70 (17.6)	7 (18.4)	
Religion n(%)								
Christian	212 (47.6)	192 (49.2)	20 (36.4)	0.008	278 (63.9)	259 (65.2)	19 (50.0)	0.060
Muslim	29 (6.5)	29 (7.4)	0 (0.0)		3 (0.7)	2 (0.5)	1 (2.6)	
Endogenous	193 (43.4)	159 (40.8)	34 (61.8)		150 (34.5)	133 (33.5)	17 (44.8)	
Other	11 (2.5)	10 (2.6)	1 (1.8)		4 (0.9)	3 (0.8)	1 (2.6)	
Neurological history n(%)								

No	418 (93.9)	370 (94.9)	48 (87.3)	0.060	432 (99.3)	395 (99.5)	37 (97.4)	0.200
Yes	27 (6.1)	20 (5.1)	7 (12.7)		3 (0.7)	2 (0.5)	1 (2.6)	
Taking a treatment n(%)								
None	398 (89.5)	349 (89.5)	49 (89.1)		395 (90.8)	365 (91.9)	30 (79.0)	
Medication	24 (5.4)	21 (5.4)	3 (5.5)	0.700	4 (0.9)	3 (0.8)	1 (2.6)	0.040
Traditional	14 (3.1)	13 (3.3)	1 (1.8)		32 (7.4)	26 (6.5)	6 (15.8)	
Both	9 (2.0)	7 (1.8)	2 (3.6)		4 (0.9)	3 (0.8)	1 (2.6)	
HDRS median (IqR)	3 (1.0-6.0)	2 (1-5)	6 (4-12)	<0.001	0 (0.0-2.0)	0 (0-2.0)	2.0 (1.0-4.0)	<0.001
HARS median (IqR)	2 (0.0-7.0)	1 (0-5)	8 (3-15)	<0.001	0 (0.0-1.0)	0 (0-1.0)	1.0 (0-3.0)	<0.001
FAB median (IqR)	13 (9.0-15.0)	13 (10-15)	11 (8-14)	0.010	12 (10.0-15.0)	12.0 (10.0-12.0)	9.5 (7.0-12.0)	<0.001
EMIC median score (IqR)	27 (23.0-33.0)	28 (24-34)	23 (18-30)	<0.001	27 (24.0-31.0)	27.0 (24.0-31.0)	24.0 (18.0-27.0)	<0.001
EVA craving median (IqR)			*7.0 (5.0-8.0)				5.0** (2.0-7.0)	
Stigma scale median score			*21.0 (15.0-24.0)				**18.0 (13.0-18.0)	

*= 5 Missing data

**= 9 Missing data

Table 2: Prevalence of mental disorders in Yoto, Togo, 2022

	Cases (n=445)	Prevalence (%)	95% CI	Population without AUD n = 390 (%)	Population with AUD n= 55 (%)
Suicidal risk	69	15.5	12.4-19.1	49 (12.6)	20 (36.4)
High suicidal risk	8	1.8	0.9-3.4	5 (1.3)	3 (5.5)
Medium suicidal risk	8	1.8	0.9-3.4	6 (1.5)	2 (3.6)
Mild suicidal risk	53	11.9	9.1-15.2	38 (9.7)	15 (27.3)
Alcohol use disorder	55	12.4	9.5-15.7	0 (0)	55 (100.0)
Severity: Mild alcohol use disorder	11	2.5	1.3-4.2	0 (0)	11 (20.0)
Severity: Moderate alcohol use disorder	5	1.1	0.4-2.4	0 (0)	5 (9.1)
Severity: Severe alcohol use disorder	39	8.8	6.4-11.7	0 (0)	39 (70.9)
Major depressive disorder	25	5.6	3.8-8.1	16 (4.1)	9 (16.4)
Gambling Disorder	19	4.3	2.7-6.5	11 (2.8)	8 (14.5)
Severity: Mild Gambling Disorder	11	2.5	1.3-4.2	6 (1.5)	5 (9.1)
Severity: Moderate gambling disorder	1	0.2	0.0-1.0	1 (0.3)	0 (0)
Severity: Severe Gambling Disorder	7	1.6	0.7-3.1	4 (1.0)	3 (5.5)
Post-traumatic stress disorder	19	4.3	2.7-6.5	15 (3.8)	4 (7.3)
Smoking disorder	16	3.6	2.2-5.6	8 (2.1)	8 (14.5)
Severity: Mild smoking disorder	2	0.4	0.1-1.4	2 (0.5)	0 (0)
Severity: Moderate smoking disorder	0	0	0-0.6	0 (0)	0 (0)
Severity: Severe smoking disorder	14	3.1	1.8-5.1	6 (1.5)	8 (14.5)
Agoraphobia	8	1.8	0.9-3.4	4 (1.0)	4 (7.3)
Social anxiety disorder	7	1.6	0.7-3.1	6 (1.5)	1 (1.8)
Dysthymia	7	1.6	0.7-3.1	5 (1.3)	2 (3.6)
Lifetime Antisocial Personality	5	1.1	0.4-2.4	0 (0)	5 (9.1)

CI = Confidence Interval

Table 3: Prevalence of mental disorders in Lalo, Benin, 2022

	Cases (n=435)	Prevalence (%)	95% CI	Population without AUD n = 397 (%)	Population with AUD n= 38 (%)
Alcohol use disorder	38	8.7	6.4-11.7	0 (0)	38 (100)
Severity: Mild Alcohol Use Disorder	20	4.6	2.9-6.9	0 (0)	20 (52.6)
Severity: Moderate Alcohol use disorder	6	1.4	0.6-2.8	0 (0)	6 (15.8)
Severity: Severe Alcohol use disorder	12	2.8	1.5-4.6	0 (0)	12 (31.6)
Suicidal risk	24	5.5	3.7-8.0	17 (4.3)	7 (18.4)
High Suicidal risk	3	0.7	0.2-1.8	1 (0.3)	2 (5.3)
Medium suicidal risk	3	0.7	0.2-1.8	3 (0.8)	0 (0)
Mild suicidal risk	18	4.1	2.6-6.3	13 (3.3)	5 (13.2)
Smoking Disorder	15	3.4	2.0-5.5	10 (2.5)	5 (13.2)
Severity: Mild Smoking Disorder	10	2.3	1.2-4.0	6 (1.5)	4 (10.5)
Severity: Moderate Smoking Disorder	2	0.5	0.1-1.5	1 (0.3)	1 (2.6)
Severity: Severe Smoking Disorder	3	0.7	0.2-1.8	3 (0.8)	0 (0)
Psychotic syndrome	5	1.1	0.4-2.5	4 (1.0)	1 (2.6)
Gambling Disorder	3	0.7	0.2-1.8	3 (0.8)	0 (0)
Severity: Mild Gambling Disorder	1	0.2	0.0-1.1	1 (0.3)	0 (0)
Severity: Moderate Gambling Disorder	0	0.0	0-0.6	0(0)	0(0)
Severity: Severe gambling disorder	2	0.5	0.1-1.5	2 (0.5)	0 (0)
Major depressive disorder	3	0.7	0.2-1.8	1 (0.3)	2 (5.3)

CI = Confidence Interval

Table 4

a: Risk factors associated with AUD, Yoto (Togo), 2022, multivariate model				
	β	Adjusted odds ratio	95% CI	p
Sexe				
Male (vs Female)	2.4	11.3	4.8-26.7	<0.001
HDRS (Global score)	0.2	1.2	1.1-1.3	<0.001
EMIC (Global score)	-0.1	0.9	0.8-0.9	<0.001
Hosmer–Lemeshow $\chi^2 = 12.8$, p = 0.1				
b: Risk factors associated with AUD, Lalo (Benin), 2022, multivariate model				
Sexe				
Male (vs Female)	1.9	6.4	2.4-17.0	<0.001
Major depressive disorder				
Yes (vs no)	3.1	21.0	1.5-289.8	0.023
Suicide risk				
Yes (vs no)	1.3	3.8	1.2-11.3	0.019
FAB (Global score)	-0.2	0.8	0.7-0.9	0.001
EMIC (Global score)	-0.1	0.9	0.8-0.9	0.005
Hosmer–Lemeshow $\chi^2 = 11.9$, p = 0.2				

V.9. Conclusion

Cette étude est, à notre connaissance, la première à investiguer la prévalence du TUA avec les critères DSM-5 en population générale africaine. De plus, nous avons pu identifier des facteurs associés au TUA au Togo et au Bénin.

Les prévalences observées dans ces départements du Togo et du Bénin témoignent d'un enjeu majeur de santé publique. Ces taux surpassent les estimations de l'OMS, soulignant l'urgence de mettre en place des actions de sensibilisation et de prévention. Dans ces pays, le risque suicidaire, bien qu'il soit souvent considéré comme léger, demeure aussi très élevé.

Parmi les interventions immédiates envisageables, la formation des agents de santé communautaire au repérage du TUA et du risque suicidaire est primordiale. Il est impératif d'intégrer les soins de santé mentale aux soins de santé primaire, surtout au sein des unités de soins primaires. Ces dernières jouent un rôle central dans la détection et l'orientation des patients vers les services spécialisés.

Chapitre VI. Profil clinique des patients souffrant de TUA en France, au Togo et au Bénin (Etude 4, Réalisation d'un mémoire de Master 2 et article en cours de rédaction)

Après avoir étudié le TUA en population générale au Togo et au Bénin, nous avons entrepris une enquête en milieu hospitalier. Cette étude s'est focalisée sur des patients souffrant de TUA dans ces deux pays d'Afrique sub-saharienne, mais aussi en France, et plus précisément à Limoges, afin de comparer le profil clinique des patients.

La consommation pathologique d'alcool reste aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Elle est à l'origine de nombreuses hospitalisations, que ce soit pour traiter le trouble lui-même ou ses conséquences aiguës et chroniques. Ainsi, elle entraîne une lourde charge économique sur le plan international.

Pour adopter une approche globale des soins, il est crucial non seulement de savoir prendre en charge les patients présentant un TUA, mais également de maîtriser la caractérisation de ces sujets. Cette maîtrise est essentielle pour optimiser les stratégies de prévention et de dépistage, et adapter les prises en charge futures des patients hospitalisés.

VI.1. Contexte

Selon le rapport de financement de la santé au Togo de mai 2015, seulement 7,6% de la population togolaise bénéficie d'une protection sociale (111). Cela implique que la majorité de la population, assume directement le coût de leurs dépenses de santé. Ce fardeau financier conduit à l'appauvrissement des ménages, dont certains sont confrontés à de grandes dépenses de santé. Ces contraintes financières rendent la prise en charge des maladies chroniques difficile. Ainsi, améliorer l'accès aux soins au Togo est un enjeu économique majeur (111). Néanmoins, le pays a initié une stratégie pour le financement de la santé, visant à instaurer une couverture universelle pour garantir un accès aux soins à tous.

Au Togo, il n'y a que trois services de psychiatrie, dont deux sont situés au sein des CHU de la capitale. Bien que le Togo ait près de 8 millions d'habitants, seulement 10 psychiatres y ont été recensés (112).

La situation au Bénin est semblable. En 2017, l'Organisation Internationale du Travail rapporte que plus de 90% de la population n'a pas de protection sociale (113).

Concernant la psychiatrie au Bénin, 13 psychiatres exercent sur l'ensemble et la grande majorité dans le secteur public (environ 70%) (114). Le Centre National Hospitalier de Psychiatrie (CNHP), également connu sous le nom de « Hôpital Jacquot », est la principale structure publique dédiée à l'hospitalisation des patients atteints de troubles mentaux sévères. Situé à Cotonou, au sud du pays, il offre des soins payants à ses patients.

Dans ce contexte, trop peu d'études ont investiguées les caractéristiques de patients souffrant de TUA au Togo et au Bénin. A notre connaissance, aucune étude ne s'est encore intéressée aux différences des caractéristiques cliniques des patients souffrant de TUA entre des pays d'Afrique et la France.

En France, concernant l'existence éventuelle d'un profil type pouvant favoriser l'apparition de TUA, les constats issus des observations cliniques tendent à faire penser que les sujets atteints de TUA présentent des caractéristiques différentes et spécifiques au plan socio-démographique. Des travaux exploratoires ont révélé que la population reçue pour sevrage au TUA est plutôt masculine, assez jeune (45.2 ± 10.2 années), pour la moitié avec un emploi, vivant seul pour les deux tiers. La même étude a indiqué un taux de troubles psychiatriques comorbides de 60.9%, dont la dépression pour 30.9% des cas (58).

Pour cette étude, l'objectif était d'identifier des caractéristiques cliniques (sévérité, craving, comorbidités psychiatriques et habitude de consommation) chez des patients hospitalisés pour des troubles d'usage de l'alcool en France, au Togo et au Bénin.

VI.2. Méthode

VI.2.1. Type, période et lieu d'étude

Pour réaliser étude, nous avons conduit une enquête descriptive, transversale et multicentrique du 3 janvier 2023 au 30 juin 2023. En France, cette recherche s'est déroulée au Centre Hospitalier Esquirol, spécifiquement au Pôle d'Addictologie. Au Bénin, l'étude a été menée au sein des services de psychiatrie du Centre Hospitalier National de Jacquot, du Centre Hospitalier National Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) — le principal hôpital du pays — et du CHD Borgou.

Quant au Togo, l'enquête s'est concentrée sur les services de psychiatrie des CHU Campus et Sylvanus Olympio situés à Lomé, ce dernier étant la plus grande infrastructure sanitaire publique du pays ainsi qu'au CHU de Kara.

VI.2.2. Population d'étude

Au total, nous avons prévu d'inclure 90 patients par pays souffrant de Troubles d'usage d'alcool, soit un échantillon global de 270 patients. En l'absence d'une différence objective à mettre en évidence, nous avons opté pour un échantillonnage de convenance. Cela signifiait le recrutement d'environ 1 patient par semaine sur une durée de 18 mois, totalisant 90 sujets par pays. Cette taille d'échantillon semblait adéquate pour obtenir des résultats représentatifs de la population souffrant de TUA lors des différents tests.

VI.2.3. Critères d'éligibilité

VI.2.3.1. Critères d'inclusion des patients avec trouble d'usage de l'alcool

Pour être inclus dans cette étude, tout patient devait présenter les caractéristiques suivantes :

- Homme ou femme âgés de 18 ans et plus
- Avec un TUA diagnostiqué par un psychiatre ou un addictologue selon les critères du DSM-V

- Ayant donné un consentement libre et éclairé

VI.2.3.2. Critères de non inclusion des patients avec trouble d'usage de l'alcool

Les critères de non-inclusion de cette étude étaient :

- Difficulté de compréhension de l'étude et/ou des questionnaires
- Maladie grave engageant le pronostic vital
- Troubles neurocognitifs sévère diagnostiqué
- Diagnostic connu de schizophrénie ou trouble psychotique apparenté
- Trouble de l'usage de substances autres que tabac et cannabis diagnostiqué selon le MINI
- Femme enceinte
- Mesure de protection (Tutelle, curatelle etc)
- Participation à une autre recherche impliquant la personne humaine pouvant interférer avec les objectifs de l'étude de l'avis de l'investigateur.

VI.2.4. Outils d'évaluation

Plusieurs questionnaires et échelles ont été utilisés au cours de la visite d'inclusion pour répondre à nos objectifs. Tous les questionnaires ont déjà été présentés pour l'enquête en population générale (cf. Chap IV.5. ; p 60 et Annexe 2)

VI.2.5. Déroulement de l'étude

VI.2.5.1. Formation des enquêteurs

Avant d'entamer la période d'inclusion, des sessions de formation ont été organisées au Togo et au Bénin pour préparer les enquêteurs à administrer les différents questionnaires. Au cours de ces sessions, un interne en psychiatrie et un professeur en psychiatrie et addictologie ont conçu un questionnaire non validé de 43 questions à choix binaires (oui/non) sur le TUA. Ce

questionnaire avait pour objectif d'évaluer le niveau de connaissance, les attitudes et les pratiques des enquêteurs vis-à-vis de ce trouble. Il a été administré avant et après la formation pour évaluer de façon objective tout changement dans ces trois domaines. Une pré-étude effectuée en mars 2022 dans les deux pays a montré que ce questionnaire a aidé à identifier des aspects clés que les enquêteurs devaient comprendre. Elle a également confirmé l'efficacité de la formation en révélant une amélioration générale des connaissances sur le TUA au Togo comme au Bénin.

VI.2.5.2. Hospitalisation d'un patient

Pour être éligible à notre étude, un individu devait répondre à plusieurs critères : premièrement, il devait présenter un diagnostic de TUA ; deuxièmement, il devait être hospitalisé à la suite d'une demande de sevrage en alcool et remplir les conditions requises pour un sevrage en milieu hospitalier. Dès son admission dans l'unité de soins, le patient cessait immédiatement toute consommation d'alcool. Cela pouvait donner lieu à un sevrage physique qui pouvait entraîner des complications sévères, telles que le delirium tremens ou des problèmes liés à des carences. Le protocole de sevrage inclut généralement l'administration de benzodiazépines à haute dose, ce qui peut affecter les fonctions cognitives du patient lors d'entretiens, comme celui que nous avons prévu dans le cadre de notre étude.

C'est pour cette raison que nous avons décidé de ne commencer l'inclusion des participants qu'au cinquième jour de leur sevrage, afin d'éviter de collecter les données auprès de patients agités et confus ou ensuqués.

VI.2.5.3. Visite de pré-inclusion

Initialement, une présélection a été effectuée parmi les patients répondant aux critères d'éligibilité. Le psychiatre en charge du patient a ensuite confirmé et validé ou non ces critères d'inclusion. L'étude était alors présentée aux patients potentiels par l'investigateur principal ou une personne désignée pour le représenter, comme un investigateur associé, le chef de projet,

du personnel formé ou des infirmiers spécialisés en recherche clinique. Une fiche informative était fournie et détaillée pour chaque patient. Un délai de réflexion d'au moins 24 heures a été laissé pour permettre aux patients de décider s'ils souhaitaient ou non participer à l'étude.

VI.2.5.4. Visite d'inclusion

Durant la visite d'inclusion, un dossier de collecte de données a été initié. Ce dossier contenait d'abord le consentement signé en triple exemplaire par le patient, dont une copie lui était remise. Ensuite, des informations sociodémographiques comme l'âge, le sexe, le statut professionnel, le lieu de résidence, l'environnement de vie (rural ou urbain), le statut familial et la croyance religieuse étaient enregistrées. Le dossier incluait également des données cliniques, telles que les antécédents neurologiques, le nombre d'hospitalisations relatives au TUA, et le nombre de sevrages précédents. Les médicaments psychotropes utilisés, classés par catégories (antidépresseurs, neuroleptiques, anti-craving, etc.), ainsi que les habitudes de consommation d'alcool au cours du dernier mois étaient également recensés. De plus, toute co-addiction ou comorbidité psychiatrique identifiée lors de l'administration du MINI était notée. Enfin, plusieurs échelles psychométriques ont été administrées, incluant l'HDRS, l'HARS, la BREF, l'EVA craving, l'EMIC axé sur les représentations sociales, et l'échelle de stigma.

VI.2.6. Analyses statistiques

Toutes les données collectées durant la visite d'inclusion ont fait l'objet d'une analyse. La normalité des données a été testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Une analyse descriptive a ensuite été effectuée : les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage, tandis que les variables quantitatives ont été exprimées en médianes et intervalles interquartiles.

Ensuite, une comparaison multiple a été conduite entre les trois pays impliqués (France, Togo, Bénin). Selon les conditions d'application des tests, les variables quantitatives ont été examinées via une analyse de variance (ANOVA à un ou deux facteurs ou multifactorielle) ou le test de Kruskal-Wallis. Pour les variables qualitatives, les tests du Chi² de Pearson ou du test exact de Fisher ont été employés pour les comparaisons multiples.

Des analyses post-hoc ont également été menées pour comparer les groupes individuellement. Selon les conditions d'application des tests, nous avons utilisé soit le test post-hoc du Chi², soit l'ANOVA à un facteur suivi du test post-hoc de Bonferroni ou de Kruskal-Wallis. La correction de Bonferroni a été appliquée en conséquence.

Pour tous les tests statistiques effectués, un seuil de significativité de $p < 0,05$ a été adopté. L'ensemble de ces analyses statistiques a été réalisé en utilisant le logiciel IBM SPSS® version 27.0.

VI.3. Résultats

Un ensemble de 182 patients hospitalisés pour un sevrage alcoolique dans le contexte d'un TUA a été recruté : 61 au Togo, 32 au Bénin et 90 en France, dont un a été inclus à tort.

VI.3.1. Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques

Tableau 2 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour un sevrage en France, au Togo et au Bénin

	Total (n=182)	Bénin (n=32)	France (n=89)	Togo (n=61)	P values
(A) Caractéristiques sociodémographiques					
Genre, n (%)					
Homme	153 (84.1)	29 (90.6)	70 (78.7)	54 (88.5)	0.152*
Femme	29 (15.9)	3 (9.4)	19 (21.3)	7 (11.5)	
Sex-ratio	5.28	9.67	3.68	7.71	
Age, Médiane (IQR)	46 (37-53)	38 (33 – 47)	50 (42 – 58)	41 (36 – 50)	<0.001#
Profession, n (%)					
Non actif	58 (31.9)	10 (31.2)	40 (44.9)	8 (13.1)	<0.001*
Actif	124 (68.1)	22 (68.8)	49 (55.1)	53 (86.9)	
Habitat, n (%)					
Collectif	108 (59.4)	20 (62.5)	39 (43.8)	49 (80.3)	<0.001#
Individuel	57 (31.3)	9 (28.1)	38 (42.7)	10 (16.4)	
Individuel isolé	17 (9.3)	3 (9.4)	12 (13.5)	2 (3.3)	
Milieu de vie, n (%)					
Rural	58 (31.9)	5 (15.6)	39 (43.8)	14 (23.0)	0.003*
Urbain	124 (68.1)	27 (84.4)	50 (56.2)	47 (77.0)	
Vie familiale, n (%)					
Seul	50 (27.6)	3 (9.4)	34 (38.6)	13 (21.3)	<0.001#
Seul avec enfant	24 (13.3)	2 (6.3)	14 (15.9)	8 (13.1)	
En couple sans enfant	22 (12.2)	2 (6.3)	16 (18.2)	4 (6.6)	
En couple avec enfant	60 (33.1)	13 (40.6)	19 (21.6)	28 (45.9)	
Chez les parents	25 (13.8)	12 (37.5)	5 (5.7)	8 (13.1)	
Religion, n (%)					
Chrétien	93 (54.1)	25 (78.1)	31 (39.2)	36 (60.0)	

Musulman	10 (5.8)	5 (15.6)	1 (1.3)	4 (6.7)	
Endogène	19 (11.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	18 (30.0)	<0.001‡
Autres	4 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (3.3)	
Athée, n (%)	46 (26.7)	1 (3.1)	45 (57.0)	0 (0.0)	<0.001*
(B) Caractéristiques cliniques					
Antécédents neurologiques, n (%)					
Aucun	141 (78.8)	24 (75.0)	58 (67.4)	59 (96.7)	<0.001*
Oui	38 (21.2)	8 (25.0)	28 (32.6)	2 (3.3)	
Hospitalisations antérieures pour prise en charge TUA, n (%)					
0	64 (35.4)	7 (21.9)	29 (33.0)	28 (45.9)	
Entre 1 et 2	72 (39.8)	22 (68.8)	29 (33.0)	21 (34.4)	<0.001*
Plus de 2	45 (24.9)	3 (9.4)	30 (34.1)	12 (19.7)	
EVA craving					
Médiane (IQR)	5.6 (1.0–8.0)	7.0 (5.0–8.0)	1.0 (0.0–3.4)	8.0 (7.0–10.0)	<0.001†
Alcohol Timeline Followback (sur 31 jours)					
Jours de consommation					
Médiane (IQR)	28 (16-31)	21 (1-25)	31 (25-31)	24 (1-31)	<0.001†
Nombre de verres standard					
Médiane (IQR)	217 (91-423)	164 (8-222)	405 (260-641)	89 (62-122)	<0.001†
(C) Traitements, n (%)					
Antidépresseurs	70 (43.2)	1 (3.8)	60 (67.4)	9 (19.1)	<0.001*
Antipsychotiques	84 (51.9)	17(65.4)	50 (56.2)	17(36.2)	0.036*
Antiépileptiques	28 (17.3)	1 (3.8)	16 (18.0)	11(23.4)	0.089‡
Antalgiques	56 (34.6)	2 (7.7)	52 (58.4)	2 (4.3)	<0.001*
Anti-inflammatoires	8 (4.9)	0 (0.0)	8 (9.0)	0 (0.0)	0.040‡
Anxiolytiques	105(64.8)	20(76.9)	70 (78.7)	15(31.9)	<0.001*
Anti-craving	70 (43.2)	6 (23.1)	39 (43.8)	25(53.2)	0.023*

* χ^2 test.

‡ test exact de Fisher

† Kruskal-Wallis

‡ Analyse post-hoc : test de Bonferroni

Le tableau 2 détaille les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques des patients. Leur âge médian était de 46 ans, avec une prédominance de patients plus âgés en France ($p < 0,001$). Majoritairement masculins (84,1%), leur répartition par sexe ne variait pas significativement entre les pays.

La majorité des patients étaient des travailleurs actifs (68,1%), bien que ce pourcentage variât entre le Togo (86,9%), le Bénin (68,8%) et la France (55,1%). La plupart résidaient en communauté (59,3%), surtout au Bénin et au Togo ($p < 0,001$), tandis qu'en France la répartition était plus équilibrée. La majorité habitait en zone urbaine, surtout au Bénin (84,4%) et au Togo (77%), comparativement à la France (56,2%) ($p = 0,003$).

Des variations familiales significatives ont été notées ($p < 0,001$). Les patients inclus en France étaient souvent seuls (38,6%), tandis qu'au Bénin et au Togo, les patients vivaient plus souvent en famille.

Sur le plan religieux, une majorité étaient chrétiens, particulièrement au Bénin (78,1%) et au Togo (60%), contrairement à la France où la majorité était athée (57%).

Cliniquement, 21,2% avaient des antécédents neurologiques, surtout en France ($p < 0,001$). Le nombre d'hospitalisations antérieures variait aussi significativement ($p < 0,001$). Le craving moyen des sept derniers jours était significativement plus élevé au Togo et au Bénin comparé à la France ($p < 0,001$).

Concernant la consommation d'alcool, des différences significatives ont été observées en termes de jours et de quantité consommés entre les pays ($p < 0,001$).

En matière de traitement, des différences ont été relevées dans la prescription d'antidépresseurs, d'antipsychotiques et d'anxiolytiques entre les pays ($p < 0,001$ pour les antidépresseurs et anxiolytiques, $p = 0,036$ pour les antipsychotiques). Pour les médicaments utilisés dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, 43,2% des patients en utilisaient,

surtout au Togo (53,2%). En ce qui concerne les prescriptions d'antalgiques, elles étaient plus fréquentes en France (58,4%) que dans les autres pays.

VI.3.2. Comorbidités psychiatriques

Tableau 3 : Comorbidités psychiatriques des patients selon le Mini International Neuropsychiatric Interview (DSM-V)

	Total (n = 182)	Bénin (n = 32)	France (n = 89)	Togo (n = 61)	P values
Episode dépressif caractérisé sévère actuel					
n (%)	37 (20.3)	10 (31.3)	20 (22.5)	7 (11.5)	0.036*
Dysthymie					
n (%)	5 (2.8)	0 (0.0)	3 (3.6)	2 (3.3)	0.715‡
Risque suicidaire					
n (%)	62 (34.1)	5 (15.6)	44 (50.6)	13 (21.3)	<0.001*
Sévère	21 (11.5)	1 (3.1)	14 (15.7)	6 (9.8)	0.171‡
Modéré	7 (3.8)	1 (3.1)	5 (5.6)	1 (1.6)	0.603‡
Léger	34 (18.7)	3 (9.4)	25 (28.1)	6 (9.8)	0.007*
Episode maniaque actuel					
n (%)	2 (1.1)	1 (3.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0.433‡
Symptômes hypomaniaques actuels					
n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	.
Trouble du déficit d'attention/hyperactivité					
n (%)	14 (7.7)	4 (12.5)	9 (10.1)	1 (1.6)	0.062‡
Combiné	2 (1.1)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.6)	0.260‡
Inattention +	9 (4.9)	3 (9.4)	6 (6.7)	0 (0.0)	0.046‡
Hyperactivité+	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	0.291‡
Trouble panique actuel					
n (%)	10 (5.5)	2 (6.3)	8 (9.0)	0 (0.0)	0.036‡
Agoraphobie actuelle					
n (%)	7 (3.8)	0 (0.0)	5 (5.6)	2 (3.3)	0.533‡
Anxiété sociale actuelle					
n (%)	7 (3.8)	1 (3.1)	4 (4.5)	2 (3.3)	1‡
Trouble obsessionnel compulsif actuel					

n (%)	8 (4.4)	3 (9.4)	3 (3.4)	2 (3.3)	0.311#
Etat de stress post-traumatique actuel					
n (%)	4 (2.2)	1 (3.1)	3 (3.4)	0 (0.0)	0.391#
TUA actuel, n (%)	182 (100.0)	32 (100.0)	89 (100.0)	61 (100.0)	.
Sévérité, n (%)					
Léger	1 (0.5)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Modéré	10 (5.5)	1 (3.1)	5 (5.6)	4 (6.6)	0.454#
Sévère	171 (94.0)	30 (93.8)	84 (94.4)	57 (93.4)	
Tabac actuel et sévérité					
n (%)	91 (50.0)	11 (34.4)	73 (82.0)	7 (11.5)	<0.001*
Léger	11 (6.0)	1 (3.1)	10 (11.2)	0 (0.0)	
Modéré	17 (9.3)	3 (9.4)	14 (15.7)	0 (0.0)	<0.001#
Sévère	63 (34.6)	7 (21.9)	49 (55.1)	7 (11.5)	
Cannabis actuel et sévérité					
n (%)	14 (7.7)	3 (9.4)	7 (7.9)	4 (6.6)	0.872#
Léger	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	
Modéré	2 (1.1)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.133#
Sévère	9 (4.9)	1 (3.1)	4 (4.5)	4 (6.6)	
Jeux d'argent actuel et sévérité					
n (%)	5 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (6.6)	0.120#
Léger	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Modéré	4 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (4.9)	0.251#
Sévère	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	
Jeux vidéo actuel					
n (%)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1#
Trouble du comportement actuel et sévérité					
n (%)	4 (2.2)	0 (0.0)	4 (4.5)	0 (0.0)	0.175#
Léger	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Modéré	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0.513#
Sévère	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	
Syndrome psychotique actuel					
n (%)	19 (10.4)	7 (21.9)	8 (9.0)	4 (6.6)	0.086#

Trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques actuel					
n (%)	5 (2.7)	1 (3.1)	4 (4.5)	0 (0.0)	0.206‡
Anorexie actuelle					
n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	.
Boulimie actuelle					
n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	.
Trouble lié à un/des aliments actuel					
n (%)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1‡
Hyperphagie actuelle					
n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	.
Trouble anxieux généralisé actuel					
n (%)	17 (9.3)	0 (0.0)	17 (19.1)	0 (0.0)	< 0.001‡
Personnalité antisociale					
n (%)	12 (6.6)	2 (6.3)	7 (7.9)	3 (4.9)	0.921‡

* χ^2 test.

‡ test exact de Fisher

† Kruskal-Wallis

‡ Analyse post-hoc : test de Bonferroni

Le tableau 3 illustre les comorbidités psychiatriques des patients de notre étude. Un total de 94 % des patients avaient un TUA sévère, sans variations notables entre les trois pays. Concernant les troubles psychiatriques et addictologiques évalués par le MINI, 20,3 % des patients présentaient un épisode dépressif caractérisé (EDC) sévère. Cet EDC était particulièrement fréquent au Bénin (31,3 %) par rapport à la France (22,5 %) et au Togo (11,5 %) ($p = 0,036$).

En matière de risque suicidaire, 34,1 % des patients en présentaient un, et ce surtout en France (50,6 %) par rapport au Togo (21,3 %) et au Bénin (15,6 %) ($p < 0,001$). Le niveau de risque était statistiquement plus élevé lorsqu'il était considéré comme léger ($p = 0,007$).

Pour ce qui est des épisodes maniaques et hypomaniaques, aucune différence n'a été notée. Néanmoins, l'hypomanie était présente chez 6,3 % des Béninois, une occurrence unique à ce pays ($p = 0,030$).

En ce qui concerne le TDAH, ou Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité, il était présent chez 7,7 % des patients, sans différences entre les pays. Cependant, le TDAH à dominante inattentive était plus fréquent au Bénin (9,4 %) ($p = 0,046$).

Parmi d'autres troubles anxieux, une prévalence de 9 % a été observée en France (vs 0% Togo et 7% au Bénin) pour le trouble panique ($p=0,036$). Aucune différence significative n'a été trouvée pour l'agoraphobie, l'anxiété sociale, le trouble obsessionnel-compulsif ou l'état de stress post-traumatique entre les pays.

Par rapport aux troubles de la personnalité, 6,6 % des patients avaient une personnalité dyssociale, sans variations notables entre les pays. Enfin, en ce qui concerne l'usage de substances autres que l'alcool, le cannabis et le tabac étaient les plus couramment consommés, surtout le tabac en France (82 %) par rapport au Bénin (34,4 %) et au Togo (11,5 %) ($p<0,001$).

VI.3.3. Les scores aux échelles psychométriques

Tableau 4 : Echelles psychométriques des patients hospitalisés pour sevrage TUA par pays

	Total (n = 182)	Bénin (n = 32)	France (n = 89)	Togo (n = 61)	P values
Batterie rapide d'efficacité frontale (BREF)					
Médiane (IQR)	15 (12 – 16)	13 (9 – 16)	15 (14 – 17)	13 (10 – 15)	<0.001††
Hamilton Depression Rating Scale					
Médiane (IQR)	11 (6 – 16)	8 (5 – 12)	14 (10 – 18)	10 (4 – 13)	<0.001††
Hamilton Anxiety Rating Scale, médiane (IQR)					
Score total	13 (7 – 18)	8 (4 – 10)	16 (10 – 20)	12 (6 – 18)	<0.001††

Anxiété psychique	8 (5 – 12)	6 (4 – 7)	10 (7 – 12)	7 (4 – 11)	<0.001†‡
Anxiété somatique	5 (2 – 7)	1 (0 – 3)	5 (3 – 8)	5 (2 – 8)	<0.001†‡
EMIC					
Médiane (IQR)	22 (18 – 27)	23 (19 – 30)	22 (18 – 26)	22 (20 – 27)	0.564†‡
Interprétation EMIC, n (%)					
Stigma faible	46 (25.3)	7 (21.9)	24 (27.0)	15 (24.6)	
Stigma modéré	51 (28.0)	9 (28.1)	25 (28.1)	17 (27.9)	0.982†‡
Stigma fort	85 (46.7)	16 (50)	40 (44.9)	29 (47.5)	
Stigma scale, médiane (IQR)					
Score total	20 (14 – 23)	20 (14 – 23)	18 (13 – 22)	22 (16 – 24)	0.004†‡
Discrimination	7 (4 – 9)	8 (7 – 9)	6 (3 – 8)	7 (5 – 9)	0.004†‡
Transparence	8 (4 – 10)	8 (5 – 9)	8 (5 – 10)	7 (4 – 9)	0.385†‡
Aspects positifs	5 (3 – 7)	5 (3 – 6)	4 (3 – 6)	7 (5 – 9)	<0.001†‡
Stigma scale, n (%)					
Fort stigma	56 (30.8)	11 (34.4)	16 (18.0)	29 (47.5)	<0.001†‡

* χ^2 test.

‡ test exact de Fisher

† Kruskal-Wallis

‡ Analyse post-hoc : test de Bonferroni

Le tableau 4 expose les scores médians des diverses échelles psychométriques utilisées, répartis par pays. La seule échelle sans différences significatives entre les pays était l'EMIC sous-échelle stigma, avec un score médian général de 22 (IQR 18-27).

Pour l'échelle BREF, les scores médians étaient de 15 (IQR 14-17) en France, 13 (IQR 9-16) au Bénin et 13 (IQR 10-15) au Togo, avec un $p < 0.001$. L'HDRS avait des scores médians de 14 (IQR 10-18) en France, 8 (IQR 5-12) au Bénin, et 10 (IQR 4-13) au Togo, également avec un $p < 0.001$. L'HARS affichait un score médian de 13 (IQR 7-18), décomposé en 16 (IQR 10-20) en France, 8 (IQR 4-10) au Bénin et 12 (IQR 6-18) au Togo, avec un $p < 0.001$. Ses sous-

scores psychique et somatique montraient aussi des différences statistiques entre les pays, tous deux avec un $p < 0.001$. Pour l'anxiété psychique, les scores médians étaient de 10 (IQR 7-12) en France, 6 (IQR 4-7) au Bénin et 7 (IQR 4-11) au Togo. Pour l'anxiété somatique, les scores médians se situaient à 5 (IQR 3-8) en France, 1 (IQR 0-3) au Bénin, et 5 (IQR 2-8) au Togo.

L'échelle Stigma scale présentait un score médian de 20 (IQR 14-23), avec une répartition de 22 (IQR 16-24) au Togo, 20 (IQR 14-23) au Bénin et 18 (IQR 13-22) en France, et un $p = 0.004$. Environ 30,8% de la population étudiée avait un fort stigma, y compris 47,5% des patients au Togo, comparé à 34,4% au Bénin et 18% en France ($p < 0.001$). Enfin, concernant les sous-scores de l'échelle, aucun écart n'a été trouvé en termes de 'transparence' ($p = 0.385$), mais la 'discrimination perçue' avait un score médian de 7 (IQR 4-9) avec un $p = 0.004$, et les 'aspects positifs' un score médian de 5 (IQR 3-7), avec 7 (IQR 5-9) au Togo, 5 (IQR 3-6) au Bénin et 4 (IQR 3-6) en France, $p < 0.001$.

VI.3.4. Les analyses post-hoc

Tableau 5 : Analyses post-hoc selon le test de Bonferroni

	Bénin-Togo p values	Bénin-France p values	Togo-France P values
Age	1.000	<0.001	<0.001
TLFB nombre jours	0.370	<0.001	0.003
TLFB nombre verres	0.341	<0.001	<0.001
EVA craving	0.148	<0.001	<0.001
HDRS	0.430	<0.001	<0.001
HARS total	0.019	<0.001	0.098
HARS psychique	0.353	<0.001	0.010
HARS somatique	0.001	<0.001	1.000
BREF	1.000	0.002	<0.001
Stigma Scale total	0.531	0.649	0.003
Stigma Scale discrimination	0.447	0.004	0.112
Stigma Scale aspects positifs	<0.001	1.000	<0.001

Le tableau 5 met en lumière les analyses post-hoc réalisées sur l'âge et les échelles psychométriques pour identifier précisément où les différences de données étaient situées entre les pays. Une différence d'âge entre les patients des trois pays est notable, la population française étant la plus âgée tandis que l'âge des patients togolais et béninois ne présentait pas de différence significative. Selon le TLFB, les Français se distinguaient par une plus grande consommation d'alcool, sans variation notable entre le Togo et le Bénin. Par ailleurs, les patients africains montraient un niveau de craving moyen supérieur à celui des Français.

Les scores de l'échelle d'Hamilton indiquaient un degré plus élevé de symptômes dépressifs en France comparé au Togo et au Bénin, qui eux n'avaient pas de différences marquées. En ce qui concerne l'anxiété, les scores totaux en France étaient plus élevés, mais comparables à ceux observés au Togo. Le sous-score relatif à l'anxiété psychique en France était significativement plus élevé que ceux du Togo et du Bénin. Le sous-score d'anxiété somatique, quant à lui, était similaire entre les Français et les Togolais, mais différait des scores béninois.

L'échelle BREF révélait un écart significatif entre les scores français et ceux observés au Togo et au Bénin, ces derniers étant comparables entre eux. Quant à l'échelle Stigma Scale, les scores les plus faibles étaient ceux des patients français et les plus élevés ceux des patients du Togo. Une différence significative était présente entre ces deux pays, mais pas avec le Bénin, qui présentait un score médian intermédiaire. Le sous-score 'Discrimination' de cette échelle mettait en avant une différence notable entre les scores les plus bas en France et les scores les plus élevés au Bénin, sans différences par rapport au Togo. Le sous-score 'Aspects positifs' indiquait que les scores médians au Togo étaient significativement plus élevés qu'en France et au Bénin, qui ne montraient pas de différences entre eux.

VI.4. Discussion

L'objectif de cette étude était de mettre en évidence des caractéristiques cliniques spécifiques chez des patients hospitalisés pour un TUA dans trois pays différents : la France, le Bénin et le Togo. Aussi, nous avons cherché à effectuer des comparaisons interpays de ces caractéristiques cliniques et à dresser un profil des patients hospitalisés. Enfin, notre but était également de comparer les représentations sociales liées à cette maladie et la stigmatisation ressentie par les patients dans chacun de ces trois pays.

VI.4.1. Synthèses des principaux résultats selon les pays

VI.4.1.1. Patients français

La grande majorité des patients français sont des hommes âgés de 50 ans souffrant de TUA sévère. Parmi eux, 82% ont également un problème de tabagisme. Un peu plus de la moitié, soit 55,1%, sont des travailleurs actifs, et la plupart se disent athées. Concernant leur historique médical, 34,1% ont été hospitalisés plus de deux fois pour gérer leur TUA. Le niveau moyen de leur craving s'établit à 1 sur 10, et ils consomment en moyenne 405 verres standards en l'espace de 31 jours. Par ailleurs, 32,6% des patients ont des antécédents neurologiques. Sur le plan des comorbidités psychiatriques, 22,5% souffrent d'un épisode dépressif caractérisé sévère, 50,6% présentent un potentiel suicidaire, dont 15,7% avec un risque sévère. En outre, 10,1% affichent un TDAH, 19,1% un Trouble Anxieux Généralisé (TAG), et 7,9% une personnalité antisociale. Ces patients montrent des déficiences dans les fonctions exécutives, avec un score à la BREF de 15 sur 18. Leur perception du TUA est majoritairement négative, avec un score de stigma perçu de 18, et 18% d'entre eux ressentent un niveau élevé de stigmatisation.

VI.4.1.2. Patients béninois

Les patients béninois sont en grande majorité des hommes jeunes (38 ans), avec un emploi et souffrant également d'un TUA sévère. La plupart d'entre eux sont chrétiens, vivent en milieu urbain dans des logements collectifs, et partagent leur vie avec un conjoint et des enfants, ou résident chez leurs parents. Sur le plan hospitalier, 68,8% ont déjà bénéficié d'un séjour en clinique pour leur TUA. Ils affichent un niveau de craving de 7 sur 10 et une consommation de 217 verres standards répartie sur 31 jours. Concernant les comorbidités, 31,3% sont touchés par un EDC sévère et 15,6% présentent un risque suicidaire. De plus, 12,5% d'entre eux souffrent de TDAH. En ce qui concerne les autres substances, 34,4% ont un trouble de l'usage du tabac et 9,4% d'entre eux d'un trouble de l'usage du cannabis. Leur score à la BREF s'établit à 13 sur 18, et leurs scores aux échelles d'Hamilton sont relativement faibles. En matière de stigmatisation, ces patients obtiennent un score de 23 à l'échelle EMIC (témoigne d'un stigma perçu élevé) , et 34,4% d'entre eux ressentent un fort niveau de stigmatisation.

VI.4.1.3. Patients togolais

Les patients au Togo sont majoritairement des hommes dans la quarantaine, atteints de TUA sévère. La plupart sont actifs et vivent en milieu urbain, souvent dans des logements collectifs. Sur le plan religieux, 60% sont chrétiens tandis que 30% adhèrent à des croyances endogènes. Ils présentent un niveau élevé de craving, avec une moyenne de 8 sur 10, et consomment environ 89 verres standards sur une période de 31 jours. Concernant les comorbidités, 11,5% souffrent d'un EDC et 21,3% présentent un risque suicidaire, dont 9,8% sont à risque sévère. Seuls 11,5% ont un trouble du tabac et 6,6% avec le cannabis. Leur score à l'échelle BREF est de 13 sur 18. Sur le plan de la stigmatisation, leurs représentations sociales du TUA sont négatives et près de la moitié, soit 47,5%, ressentent une forte stigmatisation.

VI.4.2. Discussion des résultats de l'étude

Dans cette étude multicentrique initiale, la première observation notable est que la grande majorité des participants sont des hommes d'environ 40 ans atteints de TUA sévère, et ce, dans les trois pays concernés.

Concernant la consommation de tabac, la moitié des participants présentent un trouble lié à l'usage du tabac. En France, cette proportion est particulièrement élevée : 82% des patients sont fumeurs, dont 55,1% souffrent d'un trouble sévère lié à cette consommation. Ce taux est beaucoup plus bas au Togo (11,5%) et au Bénin (34,4%). La consommation simultanée de tabac et d'alcool commence dès l'adolescence en France, et les adolescents fumant un paquet par jour ont trois fois plus de risque de consommer de l'alcool (115). Entre 70 et 100% des personnes ayant un trouble d'usage d'alcool sont également fumeurs selon différentes études (115), et cette prévalence conjointe en milieu hospitalier français est alarmante (116). En comparaison, le taux de tabagisme en Afrique subsaharienne est assez bas, avec seulement 8,4% en 2020 selon l'OMS (117). De plus, le Bénin et le Togo figurent parmi les pays avec la plus faible consommation de tabac dans cette région, indépendamment du genre (118).

Nous avons également été surpris par la faible prévalence du trouble d'usage du cannabis parmi les patients hospitalisés. Les données existantes indiquent que ceux qui ont un trouble lié à l'usage du cannabis sont plus enclins à développer un TUA (119). La dépendance au cannabis augmente également le risque de conséquences durables liées à la consommation d'alcool (120). Par ailleurs, la consommation de cannabis peut augmenter le risque de troubles psychotiques ultérieurs (121).

En ce qui concerne la dépression, elle est l'une des comorbidités psychiatriques les plus fréquemment associées au TUA. Des études ont montré que la coexistence de TUA et de troubles dépressifs est associée à une sévérité accrue et un pronostic défavorable pour les deux troubles. Toutefois, il faut également considérer le syndrome dépressif induit par l'alcool,

qui peut survenir pendant l'intoxication ou le sevrage et disparaître après quelques semaines d'abstinence. Par conséquent, tout trouble dépressif observé pendant une période de sevrage, comme c'est le cas pour nos patients hospitalisés, doit être traité avec prudence car il peut être temporaire.

Nos données indiquent des variations significatives dans la détection de la dépression entre le Bénin (31,3%), la France (22,5%) et le Togo (11,5%) avec un $p=0,036$. Ces différences pourraient s'expliquer par l'influence du contexte socioculturel sur l'expression des troubles mentaux, en particulier les troubles dépressifs, comme l'ont noté diverses études (122). Les symptômes de détresse émotionnelle peuvent varier en fonction des cultures. Par exemple, en Occident, la culpabilité est souvent mise en avant, tandis que les cultures non occidentales, notamment en Afrique et au Maghreb, mettent l'accent sur des symptômes somatiques et des idées de persécution. Paradoxalement, l'HDRS révèle un score plus élevé de symptômes dépressifs en France qu'au Bénin et au Togo, malgré une plus grande détection de dépression sévère au Bénin dans les résultats du MINI.

En France, 19,1% des patients hospitalisés pour un TUA présentaient également un trouble anxieux généralisé, une proportion nettement plus élevée qu'au Bénin et au Togo, où cette comorbidité était absente. Cette observation est cohérente avec la fréquence plus élevée de troubles anxieux tels que l'agoraphobie, le trouble panique et la phobie sociale liés à la consommation de tabac, surtout en France (115). Les données de l'HARS appuient ces constats, avec une différence notable dans les sous-scores somatiques entre le Bénin et le Togo.

Il faut également noter la rareté des troubles du comportement alimentaire en France, et leur absence totale au Bénin et au Togo. Cela est surprenant car des études ont montré que les mécanismes de récompense cérébraux activés dans les troubles du comportement alimentaire sont similaires à ceux des troubles d'usage de substances (123). De plus, des

facteurs de risque comme l'impulsivité et la recherche de nouveauté sont communs aux deux types de troubles (124,125). Une méta-analyse a révélé une prévalence globale de 29% de consommation d'alcool chez les personnes atteintes de troubles du comportement alimentaire et de 16% pour tous les troubles d'usage de substances (126). Notre étude soulève donc la question de savoir si cette comorbidité serait plus fréquente chez des patients polyconsommateurs qui ne seraient pas éligibles à notre étude, ou chez des patients avec un TUA moins sévère nécessitant moins de soins hospitaliers.

En matière de troubles du comportement alimentaire (TCA), l'Afrique, et plus particulièrement l'Afrique subsaharienne, dispose de peu de données épidémiologiques. Néanmoins, les études de cas cliniques dans cette région n'indiquent pas de différences notables dans la manifestation de ces troubles (127). La pauvreté et les famines, plus prononcées que dans les régions occidentales, pourraient également affecter l'apparition de ces troubles. Il convient également de souligner que les TCA touchent majoritairement les femmes, qui sont très peu représentées dans notre étude (128).

Tous les troubles psychiatriques sont associés à un risque suicidaire, mais certains, comme les épisodes dépressifs, la schizophrénie, les états limites et le TUA, sont particulièrement à risque (129). Dans notre échantillon, 34.1% des patients hospitalisés pour TUA présentaient un risque suicidaire, dont 11.5% de manière sévère. En France, ce risque affectait plus d'un patient sur deux (50.6%) (130). Une étude a montré que la prévalence du suicide est différente selon les régions, augmentant de 38% dans les pays à faible et moyen revenu d'Afrique (131).

Quant aux troubles psychotiques, notre étude n'a pas révélé de différences significatives entre les trois pays étudiés. Étant donné que notre protocole excluait les patients présentant des symptômes psychotiques, nous pensons que le questionnaire MINI pourrait surestimer ce type de trouble, ce qui nécessiterait une confirmation clinique.

Parmi les patients hospitalisés pour sevrage d'alcool dans un contexte de TUA, 67.4% des Français étaient sous traitement antidépresseur, comparativement à 19.1% des Togolais et seulement 3.8% des Béninois. En France, les prescriptions d'antidépresseurs sont trois fois plus élevées que les cas d'états dépressifs caractérisés (EDC) sévères. Il est à noter que nous manquons d'information sur les éventuels EDC moins graves dans cette population. Certains antidépresseurs sont également approuvés pour le traitement de divers troubles anxieux en France, ce qui pourrait contribuer à la disparité des prescriptions entre la France, le Togo et le Bénin (132).

Au Bénin, seuls 3.8% des patients étaient sous antidépresseurs alors que le MINI identifie un EDC sévère chez 31.3% d'entre eux. Cela soulève des questions sur le dépistage de la dépression dans cette population. Il convient cependant de tempérer ces chiffres car l'échantillon béninois de 32 patients peut être insuffisant pour tirer des conclusions. De plus, le MINI ne distingue pas les états dépressifs induits par la substance de ceux qui sont indépendants de la substance (133).

Concernant les antipsychotiques, 65.4% des patients béninois en recevaient lors de leur hospitalisation, contre 56.2% en France et 36.2% au Togo. Leur efficacité dans le sevrage alcoolique n'est pas établie et leur utilisation peut être contre-indiquée en raison d'interactions possibles. Leur rôle dans la réduction du craving et des comportements addictifs demeure également sujet à controverse. Les antipsychotiques sont généralement indiqués pour le traitement des troubles psychotiques, des états maniaques et d'autres troubles comportementaux, que nous ne retrouvons pas en nombre significatif dans notre étude. Cela pose la question d'une éventuelle surprescription, en particulier au Bénin et en France.

Concernant les anxiolytiques, 76.9% des patients béninois et 78.7% des patients français étaient sous traitement, contre seulement 31.9% au Togo. Comme indiqué précédemment, les benzodiazépines sont couramment utilisées dans le sevrage alcoolique. Le timing de

l'hospitalisation pourrait expliquer pourquoi certains patients n'étaient pas sous anxiolytiques au moment de l'inclusion dans l'étude.

En ce qui concerne les antalgiques, 58.4% des patients français en recevaient, par rapport à 7.7% au Bénin et 4.3% au Togo. La douleur chronique et la dépendance à l'alcool ont des mécanismes neuronaux partagés (134). De plus, l'alcool est souvent utilisé comme automédication pour la douleur (135). Il serait donc utile de former les professionnels de santé au Bénin et au Togo à identifier ces problèmes chez les patients atteints de TUA.

En France, 43.8% des patients hospitalisés pour sevrage alcoolique étaient sous traitement addictolytique, contre 53.2% au Togo et 23.1% au Bénin. Ce constat pourrait en partie expliquer les différences dans les niveaux de craving observés entre les trois pays (136).

Les scores médians de la BREF étaient plus élevés en France par rapport au Togo et au Bénin. La BREF sert à évaluer les déficits cognitifs exécutifs dans les troubles de l'usage de substances (137). Des variations pourraient également exister en fonction du niveau d'éducation et de l'âge des patients (138).

En termes d'antécédents neurologiques, seuls 3.3% des patients togolais en déclaraient, contre 21.2% au Bénin et 32.6% en France. Cela soulève des questions sur la connaissance par les patients togolais de leurs antécédents médicaux.

L'échelle visuelle analogique pour évaluer le craving montrait des différences notables, avec un craving moyen de 1/10 en France contre 7/10 au Bénin et 8/10 au Togo. Cette divergence entre les populations est une première dans la littérature (139). Une approche multidimensionnelle du craving pourrait être intéressante pour les études futures (140).

D'après les données du TLFB, les patients français consomment nettement plus d'alcool que leurs homologues au Bénin et au Togo, avec également moins de jours d'abstinence en un mois. Ces résultats soulèvent des questions sur la fiabilité des données, surtout quand on

constate que des patients togolais hospitalisés n'auraient consommé de l'alcool qu'un seul jour au cours du mois précédant leur admission. De plus, il est paradoxal de constater que le niveau de craving est le plus bas en France alors que la consommation d'alcool y est la plus élevée, alors que la littérature suggère plutôt une corrélation positive entre ces deux variables (141). Cela pourrait être expliqué par une meilleure efficacité des traitements et une meilleure prise en charge du craving en milieu hospitalier en France.

Concernant le genre, une grande majorité des patients étaient des hommes dans tous les pays étudiés, ce qui est en accord avec les taux de prévalence du TUA rapportés dans le DSM-5 (43). Cela peut également refléter des tabous culturels en Afrique qui pourraient inciter les femmes à dissimuler leur consommation (142).

Les patients français étaient en moyenne plus âgés que ceux au Bénin et au Togo, ce qui pourrait être lié aux différences d'espérance de vie entre les pays (103). Par ailleurs, une plus grande proportion de patients au Bénin et au Togo étaient employés et vivaient en milieu urbain, ce qui pourrait refléter des différences dans l'accès aux soins entre les pays.

En matière de religion, la dimension religieuse était plus présente en Afrique qu'en France, où plus de la moitié des patients étaient athées.

Les scores EMIC indiquent un niveau de stigmatisation significatif associé au TUA dans tous les pays ($p=0.982$). Cette constatation suggère que le stigmate associé au TUA transcende les frontières culturelles et pourrait être influencé davantage par des attitudes sociales généralisées envers la maladie plutôt que par des facteurs culturels spécifiques (143).

Enfin, les scores de stigmate perçu étaient plus élevés en Afrique, en particulier au Togo, qu'en France. Cette différence pourrait refléter un impact culturel sur la perception du stigmate associé au TUA, comme cela a déjà été observé pour d'autres troubles, tels que l'épilepsie

(144). Cette tendance mérite une exploration plus approfondie, notamment parce que le stigmate perçu est négativement associé à l'adhésion au traitement (145).

VI.4.3. Forces et faiblesses de l'étude

VI.4.3.1. Les limites

L'une des limites majeures de notre étude est la taille insuffisante de l'échantillon, notamment au Bénin où les patients doivent payer les frais d'hospitalisation à l'avance. Cette contrainte financière rend l'accès aux soins difficile pour un grand nombre de personnes et soulève des questions sur la disponibilité des soins et la connaissance des options de couverture médicale dans cette population. Au Togo, environ un tiers des participants ont été inclus par erreur en raison d'une mauvaise notation lors du processus d'inclusion, et nous n'avons pas eu la possibilité de corriger cette irrégularité dans le temps imparti pour l'étude. Ces facteurs augmentent le risque que notre échantillon ne soit pas représentatif des populations visées, et nos conclusions doivent donc être considérées avec prudence.

Quant à l'utilisation du MINI pour identifier des troubles psychiatriques chez les patients en sevrage alcoolique dans un contexte de TUA. Une confirmation clinique aurait été utile, d'autant plus que l'étude se déroulait dans des établissements de soins. De plus, le MINI ne permet pas de différencier de manière fiable les troubles induits par la consommation d'alcool de ceux qui sont comorbides à un TUA, limitant ainsi notre capacité à poser des diagnostics précis.

Un biais de prévarication est également envisageable, notamment lors de l'administration du MINI. Les patients, stigmatisés par leur trouble, pourraient délibérément omettre de fournir certaines informations.

VI.4.3.2. Les forces

Cette recherche est la première étude épidémiologique multicentrique à analyser les données de patients hospitalisés pour un sevrage lié à l'alcool en Afrique avec celles en France. Cette exploration environnementale des comorbidités psychiatriques qui rendent le traitement plus complexe ouvre un champ d'étude très peu étudié. Ce travail est bénéfique à la fois pour les cliniciens, en leur offrant une meilleure compréhension du TUA tout en les incitant à détecter d'autres troubles mentaux pour une prise en charge globale, mais aussi pour les politiques de santé publique qui peuvent s'en inspirer pour des interventions bénéfiques aux trois pays. L'étude met également en avant la nécessité de sensibiliser à une utilisation appropriée des psychotropes. De plus, cette recherche fait partie des premières à explorer la stigmatisation liée au TUA en Afrique de l'Ouest, un domaine jusqu'ici peu étudié, permettant ainsi d'initier une lutte contre la stigmatisation du TUA dans ces régions.

VI.5. Conclusion

Dans cette étude, notre objectif était de mettre en lumière les caractéristiques cliniques, sociodémographiques, les perceptions socio-culturelles et le stigma ressenti des patients hospitalisés pour sevrage en lien avec un TUA en France, au Togo et au Bénin.

Cette étude, révèle des divergences entre la France et l'Afrique en ce qui concerne les aspects cliniques, les comorbidités addictives ou psychiatriques, les modes de vie et les perceptions liées à ce trouble. Il semble que le contexte socioculturel ait une influence sur la manière dont certains troubles mentaux se manifestent, ainsi que sur la prévalence de certains troubles psychiatriques au sein de ces populations. Le stigma que ces patients ressentent semble également varier selon leur situation géographique et culturelle.

Ce travail sensibilise à l'importance d'une pratique clinique et thérapeutique adéquate. Il met également en évidence les défis d'accès aux soins, particulièrement au Bénin, et les implications en matière de politique de santé publique qui en découlent.

Chapitre VII. Discussion générale

VII.1. Synthèse des principaux résultats

Grace à ces différentes études, plusieurs caractéristiques du TUA ont pu être évaluées et mesurées au Togo, au Bénin mais aussi en France. Une synthèse des principaux résultats est présentée dans cette prochaine section. Nous présenterons tout d'abord une synthèse épidémiologique du TUA en Afrique sub-saharienne, au Togo et au Bénin. Puis nous aborderons les facteurs associés à la pathologie communs et les différences observées entre les pays. Enfin, nous discuterons du profil clinique des patients souffrant d'un TUA dans les 3 pays (France, Togo et Bénin) et de son implication dans la prise en charge des patients.

VII.1.1. Epidémiologie du TUA en Afrique sub-Saharienne

Au travers de ce travail de thèse, nous avons pu constater qu'il existait une grande disparité de la prévalence du TUA en Afrique sub-Saharienne.

En effet, la prévalence de cette pathologie pourrait varier grandement d'un pays à un autre, passant de 26,5% en Afrique du Sud (146) à 0,1% au Nigeria (147). Mais aussi, la prévalence semble varier grandement à l'intérieur d'un même pays allant de 26,5 (146) à 1,2% (148). Ces études (146–148) avaient exploré le TUA à l'aide des critères du DSM-IV qui investiguaient le TUA avec des critères distincts d'abus et dépendance.

A notre connaissance, aucune étude n'avait à ce jour investigué le TUA à l'aide des critères DSM-5. Nos travaux réalisés en population générale, au Togo et au Bénin, ont permis d'apporter des données nouvelles de cette pathologie en rapportant une prévalence de 12,4% dans une préfecture du Togo et 8,7% dans une préfecture au Bénin. Ces prévalences constituaient les premières données d'Afrique sub-Saharienne utilisant les critères DSM-5.

Des travaux sur le TUA avaient déjà été entrepris au Togo et au Bénin. Au Togo, une enquête STEPWISE menée sur l'ensemble du territoire avait rapporté une consommation nocive de

l'alcool (selon les critères de l'OMS) chez 12,2% des Hommes et 9,9% des Femmes (149). Dans son rapport de l'OMS, l'estimation du TUA pour ce pays était de 9,5% (2). Nos résultats semblent être en accord avec ces différents résultats bien que la zone d'enquête soit plutôt rurale et donc très différente de la préfecture du grand Lomé qui est la plus peuplée du pays et bien plus urbaine.

Au Bénin, une étude menée dans le Nord du pays par Tognon et collaborateurs avait retrouvé une prévalence de 3,9% en employant les critères DSM-IV (150). Les estimations de l'OMS indiquaient une prévalence attendue de 6,4%. Nos résultats se rapprochent de ceux obtenus par l'OMS et différent de ceux obtenus par Tognon et al. En effet, les auteurs justifient une prévalence du TUA moins élevée par la proportion plus importante de musulmans dans la zone où été réalisée l'enquête (Parakou, partie septentrionale du Bénin).

Les données de prévalence que nous avons obtenus au Togo et au Bénin nous indiquent que le TUA est un problème de santé publique dans ces deux pays. La prévalence moyenne du TUA dans la région OMS africaine est de 3,7% (2), nos résultats positionnent le Togo et le Bénin parmi les pays d'Afrique sub-saharienne où le trouble est le plus répandu avec la Côte d'Ivoire (10% de TUA) (2).

Plusieurs travaux montrent que la consommation nocive d'alcool est un problème majeur en Afrique sub-saharienne (2,151–153). Cette consommation d'alcool serait responsable de 6,4% de tous les décès et de 4,7% des DALYs sur tout le continent Africain (154).

Si les prévalences observées dans ces deux pays sont élevées, nous constatons aussi qu'il existait une différence notable entre la prévalence du TUA au Togo et celle observé au Bénin. Des différences socio-culturelles (religion, sexe-ratio etc), environnementales pourrait expliquer cet écart d'un pays à un autre. Nous discuterons de ces différences et des points communs dans la prochaine section.

VII.1.2. Facteurs associés au TUA

VII.1.2.1. Le genre

Les études que nous avons réalisées ont permis de mettre en évidence l'association entre le sexe masculin et le TUA.

Que ce soit au Togo ou au Bénin, nous avons retrouvé le sexe masculin comme facteur associé au TUA (OR=11,3, $p<0,001$ au Togo ; OR= 6,4 $p<0,001$) en population générale. Dans notre étude réalisée en milieu hospitalier, 84,1% des patients souffrant d'un TUA était de sexe masculin. Dans notre revue systématique, parmi les 16 études sélectionnées, 10 d'entre elles avaient mis en évidence cette association (155–164).

Cette association est particulièrement documentée dans la littérature (3,165–168). En effet, les hommes seraient d'avantage sujets à consommer de plus grande quantité d'alcool et développer des troubles de l'usage tandis que les femmes consommeraient de plus petite quantité et seraient plus enclines à rester abstinentes (166). Pour expliquer cette différence de répartition suivant le genre, des travaux évoquent le côté viril de la consommation d'alcool et qu'elle serait un symbole de la masculinité (169). Cependant, plusieurs études montrent que l'écart entre les hommes et les femmes concernant les pathologies liées au mésusage de l'alcool serait en train de se réduire (170,171). Dans notre enquête en population générale ainsi que celle en milieu hospitalier, plus de 80% des personnes souffrant d'un TUA étaient des hommes. Cependant, la stigmatisation importante des femmes souffrant d'un problème de santé mentale, dont le TUA, (172) aurait pu entraîner une sous déclaration lors de l'enquête en porte à porte mais aussi à éviter une prise en charge par un spécialiste. En Afrique du Sud, le phénomène des femmes qui « boivent dans le placard » serait particulièrement répandu et serait un frein à la demande de prise en charge par les femmes (142). D'autres travaux dans les pays Africain, tels que le Togo et le Bénin, pour mesurer l'étendue du problème.

VII.1.2.2. La dépression et le risque suicidaire

En population générale au Togo et au Bénin, le TUA était associé à la présence comorbide de l'épisode dépressif caractérisé (OR=1,2 p<0.001 HDRS au Togo ; OR=21.0 p=0.023 MINI au Bénin). En milieu hospitalier, près de 20% des patients souffrant d'un TUA présentaient une dépression (avec 31,3% au Bénin, et 11,5% au Togo).

Plusieurs études sélectionnées dans notre revue de la littérature avaient aussi identifié la comorbidité dépressive associée au TUA.

La dépression majeure et le TUA figurent parmi les troubles psychiatriques les plus courants, mais ils sont souvent sous-diagnostiqués et insuffisamment pris en charge. Ces troubles sont pourtant d'importantes préoccupations de santé publique à l'échelle mondiale. À eux seuls, ils comptent pour 50,1% des années de vie ajustées sur l'incapacité perdues à l'international (1).

En Europe, la dépression est à l'origine de 6,9% de la charge globale des maladies, tandis que le TUA représente 3,4%. Ces deux affections sont parmi les quatre maladies les plus handicapantes (39). La prévalence de la dépression est estimée à 3,9% au Bénin et au Togo. Par ailleurs, l'Afrique compte pour 9% des cas de dépression à l'échelle mondiale.

Cette interaction entre le TUA et l'EDC a fait l'objet d'une attention particulière au cours des dernières années (173–176). D'autant plus qu'avoir l'un de ces troubles pourrait doubler le risque de développer l'autre (3,4).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette relation.

Ces hypothèses suggèrent que : les troubles dépressifs peuvent accroître la probabilité de développer des TUA. L'autre hypothèse suggère que le TUA peut augmenter le risque de développer des troubles dépressifs. La dernière hypothèse serait que ces deux affections pourraient avoir une physiopathologie commune ou des facteurs de risque similaires (4,174).

Certaines études avancent que les conséquences sociales, économiques et juridiques découlant du TUA pourraient être à l'origine de l'EDC. En effet, ces conséquences incluent non seulement des complications dans les relations familiales et sociales mais aussi des problèmes professionnels et de santé (4,177). Toutefois, des recherches récentes (178,179) ont suggéré que, même en éliminant ces facteurs socio-environnementaux, l'association entre le TUA et l'EDC persiste.

Enfin, des études ont montré que des facteurs génétiques communs pourraient augmenter le risque de développer à la fois l'AUD et la dépression, notamment en ce qui concerne les mutations du gène CRHM2 (180,181). Ce récepteur est impliqué notamment dans la mémoire et la cognition, en fournissant une rétroaction négative sur la libération d'acétylcholine des terminaisons cholinergiques (180).

Les personnes souffrant d'un TUA présentent un risque élevé de suicide et cette association a plusieurs fois été décrite (182–187).

Plusieurs raisons peuvent expliquer cette corrélation. L'abus d'alcool peut augmenter le risque de comportements suicidaires en raison de son effet désinhibiteur, facilitant ainsi le passage à l'acte (186).

Aussi, plusieurs signes neurobiologiques communs ont pu être observés et discutés (188) parmi lesquels nous retrouvons des perturbations dans la transmission de la sérotonine identifiées post-mortem (189) et dans le liquide céphalorachidien des individus ayant fait une tentative de suicide (190). Des dérèglements au niveau du transporteur de sérotonine chez les personnes souffrant d'un TUA ont aussi pu être observés (191). Cette anomalie sérotoninergique, cruciale dans la genèse de la dépression (192), pourrait constituer une voie partagée entre les TUA et les tendances suicidaires, influençant notamment l'impulsivité (193).

VII.1.2.3. Les atteintes cognitives

Comme nous l'avons constaté au cours de nos travaux, le TUA peut aussi s'accompagner d'atteintes cognitives. Les patients que nous avons inclus dans notre étude en milieu hospitalier montrent des atteintes cognitives importantes (score BREF < 16). De plus les individus souffrant d'un TUA en population générale dans les deux pays ont un score à la BREF plus faible que les individus ne souffrant pas de TUA. Ces atteintes sont fréquentes dans la pathologie addictive et ont déjà été rapporté dans la littérature (137,194). En effet, plus de 50% des sujets avec TUA présentaient des altérations cognitives (195).

Les lobes frontaux sont particulièrement vulnérables au TUA et les effets de l'alcool sur ces zones du cerveau est accentué chez le sujet âgés (196,197). Le TUA va donc être responsable d'altérations au niveau des fonctions exécutives (198), de la mémoire épisodique (194), de la cognition sociale (199). De plus, des facteurs nutritionnels, comme une carence en thiamine (vitamine B1), peuvent accentuer la neurotoxicité de l'alcool et intensifier les dommages cérébraux, pouvant être responsable de troubles neurocognitifs en lien avec l'alcool tels que la maladie de Wernicke-Korsakoff ainsi que les encéphalopathies de Gayet-Wernicke et de Marchiafava-Bignami.

De plus, des problèmes de métacognition sont aussi observés dans le TUA. Les patients souffrant d'un TUA présentent un déficit de métamémoire, qui semble résulter d'une altération conjointe des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique. Par ailleurs, ces patients montrent aussi des difficultés dans le traitement émotionnel (200–202).

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer le profil cognitif observé chez les sujets souffrant d'un TUA (203).

Parmi elles nous retrouvons :

- La forte sensibilité de l'hémisphère droit aux effets neurotoxiques de l'alcool (204).

- La deuxième avance que les structures frontales seraient plus susceptibles aux effets de l'alcool, expliquant ainsi que le profil cognitif est marqué par des atteintes exécutives (205).
- Le profil cognitif serait expliqué, grâce aux données neuroanatomiques et neuropsychologiques, par des lésions cérébrales globales (lobe frontale, hémisphère droit mais aussi dans d'autres régions telles que la région subcorticale et medio-temporale) (206).

Il est toutefois important de noter que la restauration, au moins partielle, de ces fonctions cognitives chez les sujets atteints de TUA sont possibles par la mise en place d'un sevrage (207–210).

VII.1.2.4. Les représentations socioculturelles et stigma

Un autre résultat que nous avons observé au cours de nos études est l'impact du stigma perçu et internalisé des patients souffrant de TUA. D'autres études avaient déjà montré que les personnes souffrant de TUA étaient particulièrement stigmatisées par le reste de la population (99,211–213), association aussi explorée en Afrique sub-saharienne (155,214).

Si d'autres pathologies mentales sont aussi très stigmatisées, les personnes souffrant d'un TUA sont exposées à un stigma plus important (143). Ce stigma perçu par les patients souffrant va être un frein considérable à l'accès au soin mais aussi conduire à une forme d'isolement social (problème d'emploi etc) (69,143,215–217).

Des travaux ont aussi montré que le stigma aggraverait la pathologie addictive (218,219), mais aussi qu'un stigma internalisé plus important conduirait à une moins bonne estime de soi et impacterait négativement la prise en charge (219). Au cours de nos travaux, nous avons utilisé qu'une partie de l'EMIC (partie sur le stigma perçu) par soucis de temps. Nous pensons que d'autres recherches devront être réalisées en Afrique sub-saharienne en investiguant la totalité

de l'EMIC pour mieux appréhender les représentations socio-culturelles liées au TUA. L'impact combiné du stigma et des représentations socio-culturelles peut entraver la prise en charge, aggraver la pathologie. Pour aborder ces problèmes, une approche globale qui inclut l'éducation, la sensibilisation au TUA devra être envisagée pour réduire l'impact du stigma en Afrique sub-saharienne.

L'identification de ces facteurs associés au TUA est essentielle afin de minimiser l'impact de ce trouble. Notre étude a permis d'identifier des facteurs spécifiques et communs du TUA en fonction des pays en population générales mais aussi en population hospitalière (que sont le genre, la comorbidité psychiatrique, les atteintes cognitives et une forte stigmatisation perçue).

VII.1.2.5. Recommandations de Prise en Charge des Addictions au Togo et au Bénin

Cependant, Bien qu'étant un problème de santé publique majeur, la grande majorité des pays du continent africain n'a pas encore implémenté les recommandations de l'OMS pour réduire l'impact cette consommation nocive (151) ou seul le Ghana ferait figure d'exception.

Au Togo et au Bénin, la plupart des mesures de recommandations de l'OMS n'ont pas encore été implémentées. Tableaux 6 et 7.

Tableau 6 : Mesures mises en place au Bénin, OMS 2018

POLICIES AND INTERVENTIONS

Written national policy (adopted/revised) / National action plan	Yes (2008/2013) / Yes	National maximum legal blood alcohol concentration (BAC) when driving a vehicle (general / young / professional), in %	0.05 / 0.05 / 0.05
Excise tax on beer / wine / spirits	Yes / Yes / Yes	Legally binding regulations on alcohol advertising / product placement (any)	No / No
National legal minimum age for off-premise sales of alcoholic beverages (beer / wine / spirits)	No / No / No	Legally binding regulations on alcohol sponsorship / sales promotion (any)	No / No
National legal minimum age for on-premise sales of alcoholic beverages (beer / wine / spirits)	No / No / No	Legally required health warning labels on alcohol advertisements / containers (any)	No / No
Restrictions for on-/off-premise sales of alcoholic beverages (any):		National government support for community action (any)	Yes
Hours, days / places, density	No, No / No, No	National monitoring system(s) (any)	No
Specific events / intoxicated persons / petrol stations	No / No / No		

Tableau 7 : Mesures mises en place au Togo, OMS 2018

POLICIES AND INTERVENTIONS

Written national policy (adopted/revised) / National action plan	No / —	National maximum legal blood alcohol concentration (BAC) when driving a vehicle (general / young / professional), in %	No / No / No
Excise tax on beer / wine / spirits	Yes / Yes / Yes	Legally binding regulations on alcohol advertising / product placement (any)	No / No
National legal minimum age for off-premise sales of alcoholic beverages (beer / wine / spirits)	No / No / No	Legally binding regulations on alcohol sponsorship / sales promotion (any)	No / No
National legal minimum age for on-premise sales of alcoholic beverages (beer / wine / spirits)	18 / 18 / 18	Legally required health warning labels on alcohol advertisements / containers (any)	No / No
Restrictions for on-/off-premise sales of alcoholic beverages (any):		National government support for community action (any)	Yes
Hours, days / places, density	No, No / Yes, No	National monitoring system(s) (any)	Yes
Specific events / intoxicated persons / petrol stations	No / No / No		

En Février 2022, nous nous sommes rendus au Togo et au Bénin pour restituer ces résultats aux différents acteurs du programme mais aussi aux autorités sanitaires, ministérielles et

universitaires. Nous avons donc discuté, avec l'ensemble des partenaires, des recommandations sur la prise en charge des addictions.

Au Bénin, les principales propositions étaient :

- Des lois pour lutter contre les addictions déjà existantes au Bénin, comme notamment l'interdiction de vente des produits du tabac dans un rayon de 500 m autour des écoles. Il faudrait aussi que ces dernières soient appliquées à l'alcool.
- Accompagnement des relais de santé communautaires pour la prise en charge des addictions et risques suicidaires.
- La santé mentale doit être prise en compte dans les soins de santé primaire.
- Possibilité de réaliser les sevrages dans les centres de santé.
- Créer un protocole de prise en charge des addictions dans les centres de santé.

Au Togo, les échanges se sont concentrés autour de :

- La possibilité d'étudier les addictions en milieu de travail et en milieu hospitalier.
- La formation des acteurs de Yoto au dépistage de la crise suicidaire : agents de santé communautaire et leaders d'opinion, leaders religieux.
- Intégrer les soins de santé mentale dans les soins de santé primaire au niveau des Unités de Soins Primaires.
- Nécessité du travail de réinsertion des patients soignés.
- Faire une étude ancillaire chez des patients en service d'hépatogastro et inclure l'utilisation du Fibroscan.
- Dépistage de la crise suicidaire ainsi qu'un dépistage de l'usage nocif par le DETA par exemple dans les services de médecine et chirurgie.

- Renforcer les ressources humaines (DES psychiatrie, DU addictologie etc.).
- Pérenniser et intégrer les programmes nationaux de santé mentales.

Ces mesures nous paraissent absolument nécessaire pour tenter de freiner l'impact du TUA sur ces populations. Nous avons pour projet de retourner dans les préfectures d'étude pour réaliser un projet sur les addictions.

VII.1.3. Forces

Ce travail de thèse avait pour but de caractériser le TUA par une approche globale en France, au Togo et au Bénin est un des premiers du genre et comporte plusieurs atouts.

Tout d'abord, notre étude réalisée au Togo et au Bénin a permis d'apporter des données sur la prévalence du TUA et ses facteurs associés en population générale. Pour constituer nos échantillons, nous avons utilisé une méthode d'échantillonnage aléatoire multiple garantissant ainsi une certaine représentativité des départements que nous avons investigués. De plus, grâce à notre revue systématique, nous sommes en mesure d'affirmer que notre étude en population est la première étude multicentrique investiguant le TUA à l'aide des critères DSM-5.

De plus, l'étude multicentrique réalisée en France, au Togo et au Bénin en milieu hospitalier est à notre connaissance la première du genre et permet de comparer les caractéristiques du trouble entre les pays et donc d'explorer l'impact de l'environnement sur cette pathologie. Lors de nos enquêtes en population générale et hospitalière, nous avons pu recueillir des données sur le profil sensoriel des personnes souffrant d'un TUA et celles non atteintes du trouble. Mais aussi nous avons pu collecter des échantillons de sang de toute la population générale et des patients en milieu hospitalier. Ces données sensorielles et biologiques, en cours d'analyse,

ouvrent des perspectives supplémentaires sur les caractéristiques environnementales et biologiques du trouble.

L'ensemble des outils utilisés pour la collecte sont validés en langue française. De plus, tous les enquêteurs du Togo et du Bénin ont pu bénéficier d'une formation de 3 jours en addictologie (avec formation à la passation de l'ensemble des questionnaires), avec mise en place de jeux de rôles et un module sur la passation des questionnaires dans les différentes langues vernaculaires de ces deux pays.

L'ensemble de ces données permettront de mettre en place des actions de santé publique pour lutter activement contre cette pathologie.

VII.1.4. Les limites

Notre étude comporte aussi des limites dont il faut tenir compte pour l'interprétation des résultats.

Tout d'abord, nos études en population générale et hospitalière, de par leur nature transversale, ne nous permettent pas de confirmer un potentiel lien de causalité entre les différents facteurs associés au TUA.

Aussi, une autre limite dans notre étude en milieu hospitalier au Togo et au Bénin est le recrutement des patients. En effet, il était initialement prévu dans cette enquête hospitalière de recruter 90 sujets par pays. Cependant, au Bénin seul 31 patients et 62 au Togo ont pu être inclus dans notre étude. Au Bénin, ce nombre s'explique par la prise en charge des soins en addictologie. Les patients doivent à leur arrivée en service de psychiatrie, avancer les frais d'hospitalisation dès le premier jour (6000 FCFA par jour et doivent y rester au moins 10 jours, soit 60 000 FCFA le premier jour d'hospitalisation). Nos 31 patients béninois étaient majoritairement des fonctionnaires pouvant s'offrir les soins, et il paraît peu vraisemblable que ces patients constituent un échantillon représentatif des patients souffrant d'un TUA au Bénin.

Le fait que nous n'ayons pas pu obtenir le nombre de patients requis dans ces deux pays a très certainement induit une diminution de la puissance statistique.

Nos zones d'enquête en population générale au Togo et au Bénin pourraient ne pas être représentatives de la population générale des deux pays. En effet, il existe des variabilités culturelles, religieuses, urbaines peuvent être observés entre les différents départements des deux pays et pourraient induire des variations de prévalence du TUA selon l'emplacement géographique. Une prévalence du TUA de 3,98% avaient été retrouvée dans le Nord du Bénin (150) contre 8,7% dans la commune de Lalo où nous avons réalisé notre enquête. Au Togo, les prévalences de consommations nocives d'alcool étaient plus importantes dans les régions septentrionales du pays (149). Lors de notre restitution des résultats au Togo et au Bénin, des responsables nous ont prévenu que nous devrions peut-être effectuer une étude du même genre dans les régions où se trouvent les capitales économiques (Lomé et Cotonou) pour que les autorités prennent la mesure du problème.

Enfin, une autre limite du projet est l'absence de psychiatre pour confirmer le diagnostic de TUA en population générale. Si le DSM-5, apportent les critères diagnostic de référence, cela ne remplace pas la confirmation du psychiatre par examen clinique. Bien qu'ayant suivi une formation de plusieurs jours, les enquêteurs ont dû effectuer la passation des questionnaires en traduisant directement les outils n'ayant pas les questionnaires adaptés au dialecte.

VII.2. Perspectives

Ce travail de thèse ouvre plusieurs perspectives et de nombreuses questions restent encore sans réponses.

Les différences observées dans les caractéristiques des patients souffrant de TUA entre les pays laissent supposer l'existence de différences environnementales, sensorielles, biologiques et génétiques qui n'ont pas encore été totalement prise en compte. L'exploration

des représentations socio culturelles en utilisant l'EMIC dans son ensemble pourrait permettre de mieux percevoir les différences de représentations de la maladie. Cette meilleure connaissance des représentations pourrait permettre de mieux comprendre les malades et adapter des actions de santé publique. Si de nombreux facteurs environnementaux et sociétaux sont associés au TUA, la génétique et l'épigénétique pourraient aussi être une piste à explorer pour tenter de comprendre les différences de prévalences, sévérité du trouble etc. entre les populations (49,220). Cette meilleure compréhension des mécanismes génétiques et épigénétiques pourrait permettre de mettre des thérapeutiques spécifiques pour combattre la maladie (identification de nouvelles cibles thérapeutiques, meilleure prévention des individus à haut risque, traitement plus efficace et moins d'effets secondaires).

Que ce soit en population générale ou hospitalière, nous avons collecté des échantillons de sang de toutes les personnes inclus dans les études. De plus, parmi les outils d'évaluation utilisés dans l'étude, nous avons aussi collecté des informations sur le profil sensoriel de l'ensemble des sujets. Nous aborderons dans les parties suivantes les perspectives d'études sur la sensorialité et biologiques de cette thèse.

VII.2.1. Perspectives à propos des données sur la sensorialité.

Comme l'ensemble des troubles mentaux, la survenue de TUA chez une personne peut être déterminée par des facteurs tels que la perception de l'environnement via les sens (capacités d'intégration sensorielle) et les interactions sociales (perception de la maladie et stigmatisation perçue), notamment en influençant les capacités de résilience de l'individu.

Tout être humain chemine dans un univers sensoriel lié à son histoire personnelle, ses attentes, ses appartenances sociales et culturelles (221). Par exemple, les sociétés occidentales accordent une grande importance à la vue qui exerce un ascendant important

sur les autres sens mais des conceptions sensorielles différentes existent dans d'autres cultures (222).

La perception de l'environnement à travers l'étude de la sensorialité est importante pour la compréhension des comportements adaptatifs ou symptomatologiques (par exemple, le repli, l'augmentation du niveau d'activité, la recherche de stimulation etc.). D'un point de vue perceptif, il existe des variations interindividuelles quant au niveau de sensibilité qu'entretient le corps avec l'environnement. Les niveaux de sensibilité déterminent des réponses comportementales adaptatives qui peuvent se manifester par des troubles du comportement.

La capacité à traiter des signaux peut être altérée dans des contextes pathologiques (hors troubles sensoriels), entraînant des hypo ou hyper-réactivités sensorielles qui peuvent affecter ensuite différents canaux sensoriels (223). De ce fait, l'intégration sensorielle est particulièrement étudiée chez les personnes dont les comportements sont souvent difficiles ou atypiques (enfants avec autisme). L'étude du profil sensoriel, c'est-à-dire la détermination des seuils de réactivité neurologiques à des stimuli environnementaux quotidiens, se développe en santé mentale, dans la mesure où ces facteurs représentent des pistes thérapeutiques d'intervention alternative, non médicamenteuses. Cette étude est nécessaire pour comprendre la hiérarchie sensorielle des personnes avec des addictions et comprendre les comportements qui en découlent.

Les rares études concernant le profil sensoriel réalisées en psychiatrie l'ont été chez des sujets en dépression ; elles suggèrent chez ces derniers, entre autres, un effet prédictif de la durée de l'épisode dépressif en cours sur la sensorialité (baisse des capacités d'enregistrement des stimuli, augmentation des stratégies d'évitement par exemple) (224,225). Une étude chez des sujets dépressifs a mis en évidence un seuil plus élevé aux stimuli de l'environnement (enregistrement sensoriel plus faible que des contrôles) assimilé à une hyporéactivité, une faible recherche de sensation. Pourtant, une proportion plus importante de participants

déprimés est aussi observée avec un profil hyper-réactif avec un évitement des sensations plus important, suggérant des troubles de la modulation sensorielle (226).

Les niveaux sensoriels perceptif et intégratif et les stratégies déployées pour compenser une hyposensibilité ou hypersensibilité semblent donc être déterminants. Peuvent en dépendre les répercussions de l'exposition aux facteurs de l'environnement aux niveaux physiologique (axe du stress, inflammation, neuroplasticité) et cérébral, et donc pathogénique notamment pour les troubles dépressifs, anxieux, addictifs. Toutefois, même si la relation entre l'environnement et les comportements a été souvent évoquée et abordée, notamment dans la psychiatrie transculturelle, le profil sensoriel est peu étudié dans le monde, et totalement inconnu pour une population d'Afrique subsaharienne. Cette connaissance pourrait pourtant avoir un impact important à la fois sur l'expression symptomatologique du trouble, sa reconnaissance, et aussi le recours aux soins dans la prise en charge du patient. Le travail d'analyse de ces données est toujours en cours. Ces données feront aussi l'objet d'une publication dans une revue scientifique.

VII.2.2. Perspectives biologiques

Avec l'étude ED-BIO, nous avons montré que chez les individus souffrant d'un EDC qui suivent un nouveau traitement antidépresseur, ainsi que chez les individus en sevrage alcoolique souffrant d'un TUA, il y avait une augmentation des taux de BDNF. Le BDNF et son précurseur le pro-BDNF semblent donc jouer un rôle important dans la plasticité cérébrale ainsi que dans la survie neuronale et sont fortement impliqués dans la physiopathologie du TUA et des EDC. Cette étude est l'une des premières à s'intéresser au rôle de cette neurotrophine dans les mécanismes physiopathologiques de ces pathologies psychiatriques.

Les échantillons de sang que nous avons collectés au Togo et au Bénin nous permettront, à partir du sérum, de quantifier les taux de BDNF et pro-BDNF au sein de la population générale togolaise et béninoise mais aussi de comparer les taux de ces molécules entre les patients

hospitalier des différents pays. A notre connaissance, aucune étude n'a été menée en Afrique concernant ces indicateurs biologiques. Ces données biologiques feront aussi l'objet d'une publication.

Nous espérons que les analyses biologiques du projet ALCOTRANS en milieu hospitalier et population générale permettront de répondre à diverses questions telles que :

- L'existence d'une différence dans les niveaux de BDNF et pro-BDNF entre les patients souffrant d'un TUA entre les pays.
- D'explorer les niveaux de cette neurotrophine en population générale africaine.

Si des différences sont observées, cela signifierait que des mécanismes génétiques et/ou environnementaux sont susceptibles de faire les niveaux de BDNF d'une population à une autre.

Conclusion

Ce travail de thèse avait pour objectif d'identifier chez des personnes atteintes de TUA en France, au Bénin et au Togo, des caractéristiques : socio-démographiques, cliniques, de représentations socio-culturelles et de stigma.

Nous avons d'abord pu constater que le TUA est un problème de santé publique majeur du continent Africain, et qu'il est important d'apporter des données actualisées.

Nos travaux de thèse ont permis d'apporter les premières données de prévalence en population générale, dans deux pays d'Afrique sub-saharienne, sur le TUA à partir des critères DSM-5. Nous avons pu identifier les facteurs associés au TUA spécifiques aux deux pays.

En plus de ces données sur le TUA, nous avons aussi collecté des données épidémiologiques sur tous les troubles psychiatriques explorés par le MINI. Nous espérons que ces résultats permettront de renforcer les plaidoyers auprès des autorités politiques pour que des actions de préventions et de sensibilisations soient mises en œuvre dans ces deux pays d'Afrique sub-saharienne.

Nos travaux de thèse ont également permis d'observer des différences entre les patients admis en milieu hospitalier pour un sevrage en France et ceux au Togo et au Bénin. Que ce soit sur le plan clinique que sur les comorbidités addictives ou psychiatriques, le stigma et les représentations sur ce trouble. Ces données permettront une meilleure compréhension de la variabilité géographique et culturelle des caractéristiques du TUA, en établissant un socle commun de connaissances tant d'un point de vue de la recherche clinique que pour l'identification de potentiel outils permettant un diagnostic différencié.

Nos travaux permettent aussi une meilleure compréhension des troubles d'un point de vue sémiologique, psychopathologique et donc d'envisager des voies d'action thérapeutique non médicamenteuses et des pistes d'intervention en santé publique, pouvant bénéficier aux trois

pays. Les perspectives envisageables par la valorisation des données sur la sensorialité permettraient d'envisager des voies d'action thérapeutique par une approche psychocorporelle. L'approche biologique complémentaire présente l'intérêt d'une possible identification de facteurs de risque ou de facteurs aggravant aux pathologies, en validant ou non les molécules étudiées (BDNF, pro-BDNF) comme associées spécifiquement à la pathologie addictive, ou bien aux capacités d'intégration sensorielle, dans un contexte de comorbidités ou non.

Références bibliographiques

1. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2013 Nov;382(9904):1575–86.
2. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2022 Aug 24]. 450 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274603>
3. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, et al. Prevalence and Co-occurrence of Substance Use Disorders and Independent Mood and Anxiety Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Aug 1;61(8):807–16.
4. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction*. 2011;106(5):906–14.
5. Guertler D, Moehring A, Krause K, Batra A, Eck S, Freyer-Adam J, et al. Copattern of depression and alcohol use in medical care patients: cross-sectional study in Germany. *BMJ Open*. 2020 May 6;10(5):e032826.
6. Understanding Alcohol Use Disorder | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) [Internet]. [cited 2023 Jul 20]. Available from: <https://www.niaaa.nih.gov/publications/brochures-and-fact-sheets/understanding-alcohol-use-disorder>
7. Association AP, DSM-IV APATF on. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®. American Psychiatric Association; 2000. 996 p.
8. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
9. Gazel C, Fatséas M, Auriacombe M. Quels changements pour les addictions dans le DSM-5 ? *Le Courrier des addictions*. 2008;10(4):3-4. 2.
10. Auriacombe M, Serre F, Fatséas M. 6. Le craving : marqueur diagnostique et pronostique des addictions ? In: *Traité d'addictologie* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2016. p. 78–83. (Traités; vol. 2e éd.). Available from: <https://www.cairn.info/traité-d-addictologie--9782257206503-p-78.htm>
11. Serre F, Fatseas M, Swendsen J, Auriacombe M. Ecological momentary assessment in the investigation of craving and substance use in daily life: A systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Mar 1;148:1–20.
12. Sayette MA, Tiffany ST. Peak Provoked Craving: An Alternative to Smoking Cue-Reactivity. *Addict Abingdon Engl*. 2013 Jun;108(6):1019–25.
13. Weiss MG, Ramakrishna J, Somma D. Health-related stigma: Rethinking concepts and interventions. *Psychol Health Med*. 2006 Aug 1;11(3):277–87.

14. Neupane SP. Neuroimmune Interface in the Comorbidity between Alcohol Use Disorder and Major Depression. *Front Immunol*. 2016 Dec 27;7:655.
15. Seo D, Sinha R. Neuroplasticity and Predictors of Alcohol Recovery. *Alcohol Res Curr Rev*. 2015;37(1):143–52.
16. International Classification of Diseases (ICD) [Internet]. [cited 2023 Sep 5]. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
17. Aubin HJ, Auriacombe M, Reynaud M, Rigaud A. Implication pour l'alcoologie de l'évolution des concepts en addictologie. De l'alcoolisme au trouble de l'usage d'alcool. *Alcoologie Addictologie*. 2013 Dec 15;35(4):309–15.
18. Auriacombe M, Fatséas M, Daulouède JP, Tignol J. Le craving et nouvelle clinique de l'addiction : une perspective simplifiée et opérationnelle. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2018 Oct 1;176(8):746–9.
19. Fatseas M, Serre F, Alexandre JM, Debrabant R, Auriacombe M, Swendsen J. Craving and substance use among patients with alcohol, tobacco, cannabis or heroin addiction: a comparison of substance- and person-specific cues. *Addiction*. 2015;110(6):1035–42.
20. Fatséas M, Auriacombe M. 8 - Principes de la thérapeutique et des prises en charge en addictologie. In: Lejoyeux M, Adès J, Aubin HJ, Auriacombe M, Balester-Mouret S, Batel P, et al., editors. *Addictologie* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2009 [cited 2023 Sep 19]. p. 62–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294703164000084>
21. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *Am J Psychiatry*. 2013 Aug;170(8):834–51.
22. Dreher JC. Dysfonctionnements du système de récompense et biais cognitifs chez les joueurs pathologiques. *Bull Académie Natl Médecine*. 2021 Aug 1;205(7):748–60.
23. Nubukpo P. Système opioïde endogène et stratégies thérapeutiques dans la dépendance à l'alcool. *L'Encéphale*. 2014 Dec 1;40(6):457–67.
24. Naassila M. Bases neurobiologiques de l'addiction à l'alcool. *Presse Médicale*. 2018 Jun 1;47(6):554–64.
25. Pius-Sadowska E, Machaliński B. BDNF – A key player in cardiovascular system. *J Mol Cell Cardiol*. 2017 Sep 1;110:54–60.
26. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Developmental origins of adult health and disease: The metabolic role of BDNF from early life to adulthood. *Metabolism*. 2018 Apr 1;81:45–51.
27. Marosi K, Mattson MP. BDNF Mediates Adaptive Brain and Body Responses to Energetic Challenges. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2014 Feb;25(2):89–98.
28. Jo YH, Chua SC. The Brain–Liver Connection Between BDNF and Glucose Control. *Diabetes*. 2013 May;62(5):1367–8.

29. Tanila H. The role of BDNF in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2017 Jan 1;97:114–8.
30. Nubukpo P, Ramoz N, Girard M, Malauzat D, Gorwood P. Determinants of Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor Blood Levels in Patients with Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017;41(7):1280–7.
31. Girard M, Labrunie A, Malauzat D, Nubukpo P. Evolution of BDNF serum levels during the first six months after alcohol withdrawal. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* 2020 Dec;21(10):739–47.
32. Costa MA, Girard M, Dalmay F, Malauzat D. Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Levels in Alcohol-Dependent Subjects 6 Months After Alcohol Withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(11):1966–73.
33. Koshimizu H, Kiyosue K, Hara T, Hazama S, Suzuki S, Uegaki K, et al. Multiple functions of precursor BDNF to CNS neurons: negative regulation of neurite growth, spine formation and cell survival. *Mol Brain.* 2009 Aug 13;2(1):27.
34. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors Chur Switz.* 2004 Sep;22(3):123–31.
35. De Vincenti AP, Ríos AS, Paratcha G, Ledda F. Mechanisms That Modulate and Diversify BDNF Functions: Implications for Hippocampal Synaptic Plasticity. *Front Cell Neurosci.* 2019 Apr 9;13:135.
36. Boonlert W, Benya-Aphikul H, Umka Welbat J, Rodsiri R. Ginseng Extract G115 Attenuates Ethanol-Induced Depression in Mice by Increasing Brain BDNF Levels. *Nutrients.* 2017 Aug 24;9(9):931.
37. Engeroff T, Füzéki E, Vogt L, Fleckenstein J, Schwarz S, Matura S, et al. Is Objectively Assessed Sedentary Behavior, Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness Linked to Brain Plasticity Outcomes in Old Age? *Neuroscience.* 2018 Sep 15;388:384–92.
38. Hirshler Y, Doron R. Neuroplasticity-related mechanisms underlying the antidepressant-like effects of traditional herbal medicines. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017 Oct 1;27(10):945–58.
39. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011 Sep;21(9):655–79.
40. Baxter AJ, Patton G, Scott KM, Degenhardt L, Whiteford HA. Global Epidemiology of Mental Disorders: What Are We Missing? Bhutta ZA, editor. *PLoS ONE.* 2013 Jun 24;8(6):e65514.
41. Clément JP, Nubukpo P. Chapter 17 - Neuropsychiatric Disorders and Addictions. In: Preux P marie, Dumas M, editors. *Neuroepidemiology in Tropical Health* [Internet]. Academic Press; 2018 [cited 2022 Nov 16]. p. 221–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128046074000174>

42. Nubukpo P, Dubreuil CM. Chapter 2 - Sociocultural Factors. In: Preux P marie, Dumas M, editors. *Neuroepidemiology in Tropical Health* [Internet]. Academic Press; 2018 [cited 2022 Nov 16]. p. 15–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128046074000022>
43. Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, Chou SP, Jung J, Zhang H, et al. Epidemiology of *DSM-5* Alcohol Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry*. 2015 Aug 1;72(8):757.
44. Karsenty S. 55. Épidémiologie du mésusage d'alcool. In: *Traité d'addictologie* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2016 [cited 2023 Sep 19]. p. 431–5. (Traités; vol. 2e éd.). Available from: <https://www.cairn.info/traite-d-addictologie--9782257206503-p-431.htm>
45. Laqueille X, Lacombe M, Dervaux A. Aspects épidémiologiques de l'alcoolodépendance. *Presse Médicale*. 2018 Jun 1;47(6):535–46.
46. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. 2013 Aug 1;23(4):588–93.
47. Le Strat Y. 60. Génétique des troubles liés à l'usage d'alcool. In: *Traité d'addictologie* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2016 [cited 2023 Sep 19]. p. 454–7. (Traités; vol. 2e éd.). Available from: <https://www.cairn.info/traite-d-addictologie--9782257206503-p-454.htm>
48. Ramoz N, Gorwood P. Aspects génétiques de l'alcoolodépendance. *Presse Médicale*. 2018 Jun 1;47(6):547–53.
49. Egervari G, Siciliano CA, Whiteley EL, Ron D. Alcohol and the brain: from genes to circuits. *Trends Neurosci*. 2021 Dec;44(12):1004–15.
50. Ramoz N, Gorwood P. Les addictions sous l'angle de la génétique. *Medecine sciences*. 2015 Apr 1;31(4):432–8.
51. Edenberg HJ, McClintick JN. Alcohol dehydrogenases, aldehyde dehydrogenases and alcohol use disorders: a critical review. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018 Dec;42(12):2281–97.
52. Cervera-Juanes R, Wilhelm LJ, Park B, Grant KA, Ferguson B. Alcohol-dose-dependent DNA methylation and expression in the nucleus accumbens identifies coordinated regulation of synaptic genes. *Transl Psychiatry*. 2017 Jan;7(1):e994.
53. Clark RE. Family Costs Associated With Severe Mental Illness and Substance Use. *Psychiatr Serv*. 1994 Aug;45(8):808–13.
54. Swartz MS, Swanson JW, Hiday VA, Borum R, Wagner HR, Burns BJ. Violence and severe mental illness: the effects of substance abuse and nonadherence to medication. *Am J Psychiatry*. 1998 Feb;155(2):226–31.
55. Dickey B, Azeni H. Persons with dual diagnoses of substance abuse and major mental illness: their excess costs of psychiatric care. *Am J Public Health*. 1996 Jul;86(7):973–7.

56. Clark BJ, Keniston A, Douglas IS, Beresford T, Macht M, Williams A, et al. Healthcare Utilization in Medical Intensive Care Unit Survivors with Alcohol Withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Sep;37(9):1536–43.
57. Carton L, Pignon B, Baguet A, Benradia I, Roelandt JL, Vaiva G, et al. Influence of comorbid alcohol use disorders on the clinical patterns of major depressive disorder: A general population-based study. *Drug Alcohol Depend*. 2018 Jun 1;187:40–7.
58. Nubukpo P, Girard M, Sengelen JM, Bonnefond S, Varnoux A, Marin B, et al. A prospective hospital study of alcohol use disorders, comorbid psychiatric conditions and withdrawal prognosis. *Ann Gen Psychiatry*. 2016 Aug 31;15(1):22.
59. Boumendjel M, Benyamina A. 15. Les « pathologies duelles » en addictologie : état des lieux et prise en charge. In: *Traité d'addictologie* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2016 [cited 2023 Sep 1]. p. 139–49. (Traités; vol. 2e éd.). Available from: <https://www.cairn.info/traité-d-addictologie--9782257206503-p-139.htm>
60. Adès J. L'alcoolisme est-il une addiction comme les autres ? *Bull Académie Natl Médecine*. 2021 Aug 1;205(7):761–4.
61. Beck F, Legleye S, Spilka S. Polyconsommation de substances psychoactives (alcool, tabac et cannabis) dans la population générale française en 2005. *Presse Médicale*. 2008 Feb 1;37(2, Part 1):207–15.
62. Shiffman S, Balabanis M. Do Drinking and Smoking Go Together? *Alcohol Health Res World*. 1996;20(2):107–10.
63. Falk DE, Yi H ye, Hiller-Sturmhöfel S. An Epidemiologic Analysis of Co-Occurring Alcohol and Tobacco Use and Disorders. *Alcohol Res Health*. 2006;29(3):162–71.
64. Blair RJR, Bashford-Largo J, Zhang R, Mathur A, Schwartz A, Elowsky J, et al. Alcohol and Cannabis Use Disorder Symptom Severity, Conduct Disorder, and Callous-Unemotional Traits and Impairment in Expression Recognition. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 19];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.714189>
65. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, et al. Gender Differences in Prevalence, Risk, and Clinical Correlates of Alcoholism Comorbidity in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2003 May;160(5):883–9.
66. Khan S, Okuda M, Hasin DS, Secades-Villa R, Keyes K, Lin KH, et al. Gender Differences in Lifetime Alcohol Dependence: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Oct;37(10):1696–705.
67. Klingemann H, Gmel G. Introduction: Social consequences of alcohol — the forgotten dimension? In: Klingemann H, Gmel G, editors. *Mapping the Social Consequences of Alcohol Consumption* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2001 [cited 2023 Sep 19]. p. 1–9. Available from: https://doi.org/10.1007/978-94-015-9725-8_1
68. Menecier P, Fernandez L, Plattier S, Ploton L. L'alcoolisme est-il toujours une maladie au XXIe siècle ? *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2018 Jan 1;176(1):42–7.

69. Room R. Stigma, social inequality and alcohol and drug use. *Drug Alcohol Rev.* 2005;24(2):143–55.
70. Baldwin ML, Marcus SC. The impact of mental and substance-use disorders on employment transitions: mental disorders and employment transitions. *Health Econ.* 2014 Mar;23(3):332–44.
71. Syed IB, Nizar NNA, Hairi FM, Nordin ASA. 14 - Alcohol in religious and cultural food. In: Ali MdE, Nizar NNA, editors. *Preparation and Processing of Religious and Cultural Foods* [Internet]. Woodhead Publishing; 2018 [cited 2023 Sep 19]. p. 279–91. (Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081018927000146>
72. Michalak L, Trocki K, Bond J. Religion and alcohol in the U.S. National Alcohol Survey: How important is religion for abstention and drinking? *Drug Alcohol Depend.* 2007 Mar 16;87(2):268–80.
73. Corrigan PW. Best Practices: Strategic Stigma Change (SSC): Five Principles for Social Marketing Campaigns to Reduce Stigma. *Psychiatr Serv.* 2011 Aug;62(8):824–6.
74. Karila L, Zarmadini R, Lejoyeux M. [Delirium tremens]. *Rev Prat.* 2014 Dec;64(10):1349–52.
75. Delirium Tremens (DTs): Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 2022 Jul 7 [cited 2023 Oct 22]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/166032-overview?form=fpf>
76. Witkiewitz K, Litten RZ, Leggio L. Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Sci Adv.* 2019 Sep 25;5(9):eaax4043.
77. Pinto E. 26. Si on a été alcoolique, on ne pourra jamais plus consommer d'alcool sans risquer une rechute ? In: *L'alcool en questions* [Internet]. Wavre: Mardaga; 2020 [cited 2023 Oct 20]. p. 124–6. (Santé en soi). Available from: <https://www.cairn.info/l-alcool-en-questions--9782804708177-p-124.htm>
78. Sliedrecht W, de Waart R, Witkiewitz K, Roozen HG. Alcohol use disorder relapse factors: A systematic review. *Psychiatry Res.* 2019 Aug 1;278:97–115.
79. Owen P, Marlatt GA. Should Abstinence Be the Goal for Alcohol Treatment? *Am J Addict.* 2001;10(4):289–95.
80. Rehm J, Zatonksi W, Taylor B, Anderson P. Epidemiology and alcohol policy in Europe. *Addiction.* 2011;106(s1):11–9.
81. Michel L, Morel A. 12. Alcool et réduction des risques. In: *L'aide-mémoire de la réduction des risques en addictologie* [Internet]. Paris: Dunod; 2012 [cited 2023 Oct 22]. p. 186–95. (Aide-Mémoire). Available from: <https://www.cairn.info/l-aide-memoire-de-la-reduction-des-risques--9782100582150-p-186.htm>
82. Gelle T, Samey RA, Plansont B, Bessette B, Jauberteau-Marchan MO, Lalloué F, et al. BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression: Evolution after

- antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Jul 13;109:110229.
83. Cranford JA, Nolen-Hoeksema S, Zucker RA. Alcohol Involvement as a Function of Co-Occurring Alcohol Use Disorders and Major Depressive Episode: Evidence from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Sep 1;117(2–3):145–51.
 84. Yang B, Ren Q, Zhang J c, Chen QX, Hashimoto K. Altered expression of BDNF, BDNF pro-peptide and their precursor proBDNF in brain and liver tissues from psychiatric disorders: rethinking the brain–liver axis. *Transl Psychiatry*. 2017 May;7(5):e1128.
 85. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;n71.
 86. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
 87. Denis C, Alexandre JM, Serre F, Auriacombe M, Fatséas M. 38. Outils d'évaluation pour les addictions. In: *Traité d'addictologie* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2016. p. 321–7. (Traités; vol. 2e éd.). Available from: <https://www.cairn.info/traites-d-addictologie--9782257206503-p-321.htm>
 88. Young, N. K., Nakashian, M., Yeh, S., & Amatetti, S. Screening and Assessment for Family Engagement, Retention, and Recovery (SAFERR). DHHS Pub. No. 0000. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2006. :320.
 89. Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry*. 1974 Oct;131(10):1121–3.
 90. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, De La Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction*. 1993 Jun;88(6):791–804.
 91. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan KH, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry*. 1997;12(5):224–31.
 92. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic Instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Dec;45(12):1069–77.
 93. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [Internet]. [cited 2022 Aug 25]. Available from: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

94. Lejoyeux M, Marinescu M. [Alcohol dependence and abuse and psychiatric disorders]. *Rev Prat*. 2006 May 31;56(10):1081–5.
95. Wohl M, Ades J. [Depression and addictions: links and therapeutic sequence]. *Rev Prat*. 2009 Apr 20;59(4):484–7.
96. Suter M, Strik W, Moggi F. Depressive symptoms as a predictor of alcohol relapse after residential treatment programs for alcohol use disorder. *J Subst Abuse Treat*. 2011 Oct 1;41(3):225–32.
97. Robinson EAR, Cranford JA, Webb JR, Brower KJ. Six-Month Changes in Spirituality, Religiousness, and Heavy Drinking in a Treatment-Seeking Sample*. *J Stud Alcohol Drugs*. 2007 Mar;68(2):282–90.
98. Beraldo L, Gil F, Ventriglio A, Andrade AG de, Silva AG da, Torales J, et al. Spirituality, Religiosity and Addiction Recovery: Current Perspectives. *Curr Drug Res Rev*. 11(1):26–32.
99. Keyes KM, Hatzenbuehler ML, McLaughlin KA, Link B, Olfson M, Grant BF, et al. Stigma and Treatment for Alcohol Disorders in the United States. *Am J Epidemiol*. 2010 Dec 15;172(12):1364–72.
100. Abuhammad S, Al-Natour A. Mental health stigma: the effect of religiosity on the stigma perceptions of students in secondary school in Jordan toward people with mental illnesses. *Heliyon*. 2021 May 6;7(5):e06957.
101. INSEED – Institut National de la Statistique et des Etudes Économiques et Démographiques [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://inseed.tg/>
102. National Profiles | World Religion [Internet]. [cited 2023 Aug 22]. Available from: <https://www.thearda.com/world-religion/national-profiles?REGION=0&u=24c&u=221c>
103. World Bank Group - International Development, Poverty, & Sustainability [Internet]. World Bank. [cited 2023 Jul 17]. Available from: <https://www.worldbank.org/en/home>
104. INStAD - Institut National de la Statistique et de la Démographie [Internet]. [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://instad.bj/>
105. KoboToolbox [Internet]. KoboToolbox. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.kobotoolbox.org/>
106. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56–62.
107. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959 Mar;32(1):50–5.
108. Weiss MG, Doongaji DR, Siddhartha S, Wypij D, Pathare S, Bhatwadekar M, et al. The Explanatory Model Interview Catalogue (EMIC). Contribution to cross-cultural research methods from a study of leprosy and mental health. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1992 Jun;160:819–30.

109. King M, Dinos S, Shaw J, Watson R, Stevens S, Passetti F, et al. The Stigma Scale: development of a standardised measure of the stigma of mental illness. *Br J Psychiatry*. 2007 Mar;190(3):248–54.
110. Morandi S, Gibellini Manetti S, Zimmermann G, Favrod J, Chanachev A, Monnat M, et al. Mesurer la stigmatisation perçue chez les personnes souffrant de troubles psychiques : traduction française, validation et adaptation de la Stigma Scale. *L'Encéphale*. 2013 Dec;39(6):408–15.
111. Système de financement de la santé au Togo [Internet]. OMS | Bureau régional pour l'Afrique. 2023 [cited 2023 Sep 20]. Available from: <https://www.afro.who.int/fr/publications/systeme-de-financement-de-la-sante-au-togo>
112. 10 psychiatres pour 8 millions d'habitants [Internet]. République Togolaise. [cited 2023 Sep 20]. Available from: <https://www.republicoftogo.com/toutes-les-rubriques/sante/10-psychiatres-pour-8-millions-d-habitants>
113. World Social Protection Report 2017-19: Universal social protection to achieve the Sustainable Development Goals [Internet]. 2017 Nov [cited 2023 Sep 20]. Available from: http://www.ilo.org/global/publications/books/WCMS_604882/lang--en/index.htm
114. Lettre du Bénin | Cairn.info [Internet]. [cited 2023 Oct 22]. Available from: <https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2017-10-page-811.htm>
115. Karila L. « Alcoolisme et tabagisme ne font pas bon ménage. ». In: *Idées reçues sur l'addiction à l'alcool* [Internet]. Paris: Le Cavalier Bleu; 2018 [cited 2023 Sep 21]. p. 95–105. (Idées reçues; vol. 2e éd.). Available from: <https://www.cairn.info/idees-recues-sur-l-addiction-a-l-alcool--9791031802671-p-95.htm>
116. Thiercelin N, Lechevallier ZR, Rusch E, Plat A. Les consommations d'alcool et de tabac restent élevées en population hospitalière. *Presse Médicale*. 2011 Mar;40(3):e129–38.
117. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, fourth edition [Internet]. [cited 2023 Sep 21]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240039322>
118. Tobacco harm reduction in Sub-Saharan Africa [Internet]. Global State of Tobacco Harm Reduction. [cited 2023 Sep 21]. Available from: <https://gsth.org/resources/briefing-papers/tobacco-harm-reduction-in-sub-saharan-africa/>
119. Stinson FS, Ruan WJ, Pickering R, Grant BF. Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and co-morbidity. *Psychol Med*. 2006 Oct;36(10):1447–60.
120. Copeland W, Angold A, Shanahan L, Dreyfuss J, Dlamini I, Costello EJ. Predicting persistent alcohol problems: A prospective analysis from the Great Smoky Mountain Study. *Psychol Med*. 2012 Sep;42(9):1925–35.
121. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jørgensen P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry*. 2005 Dec;187(6):510–5.

122. Pewzner-Apeloig E. [Depression, culture and evil]. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1994 Apr;152(4):229–34.
123. Fladung AK, Schulze UME, Schöll F, Bauer K, Grön G. Role of the ventral striatum in developing anorexia nervosa. *Transl Psychiatry*. 2013 Oct 22;3(10):e315–e315.
124. Minhas M, Murphy CM, Balodis IM, Samokhvalov AV, MacKillop J. Food addiction in a large community sample of Canadian adults: prevalence and relationship with obesity, body composition, quality of life and impulsivity. *Addiction*. 2021 Oct;116(10):2870–9.
125. Gearhardt AN. Commentary on Minhas *et al* .: Food addiction—the role of substance and environmental factors. *Addiction*. 2021 Oct;116(10):2880–1.
126. Devoe DJ, Dimitropoulos G, Anderson A, Bahji A, Flanagan J, Soumbasis A, et al. The prevalence of substance use disorders and substance use in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis. *J Eat Disord*. 2021 Dec 11;9(1):161.
127. Mbassa Menick D, Moukouta CS. Quand manger n'est plus manger... Une clinique émergente en Afrique ? *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 2016 Jan 1;64(1):22–30.
128. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The Prevalence and Correlates of Eating Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2007 Feb 1;61(3):348–58.
129. Le Strat Y, Gorwood P. Alcool-dépendance et risque suicidaire. In: *Suicides et tentatives de suicide [Internet]*. Cachan: Lavoisier; 2010 [cited 2023 Sep 22]. p. 137–44. (Psychiatrie). Available from: <https://www.cairn.info/suicides-et-tentatives-de-suicide--9782257203984-p-137.htm>
130. Organisation mondiale de la Santé. Prévention du suicide : l'état d'urgence mondial [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2014 [cited 2023 Sep 22]. 89 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/131801>
131. Lawrence RE, Oquendo MA, Stanley B. Religion and Suicide Risk: A Systematic Review. *Arch Suicide Res*. 2016 Jan 2;20(1):1–21.
132. Recommandations Trouble anxieux généralisé [Internet]. VIDAL. [cited 2023 Sep 22]. Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/trouble-anxieux-generalise-2546.html>
133. Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farré M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2005 Apr 4;78(1):1–22.
134. Zale EL, Maisto SA, Ditte JW. Interrelations between Pain and Alcohol: An Integrative Review. *Clin Psychol Rev*. 2015 Apr;37:57–71.
135. Brousse G, Authier N, De Chazeron I. Alcool et douleur. *Douleur Analgésie*. 2012 Jun;25(2):72–7.

136. Morgane GL, Delphine LG, Guillaume K, Yves LRJ. The Place of Pharmacotherapy in Alcohol Use Disorder Management in Family Practice - A Systematic Review. *Curr Pharm Des.* 2021 Sep 9;27(23):2737–45.
137. Cunha PJ, Nicastrì S, De Andrade AG, Bolla KI. The frontal assessment battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming, and cognitive flexibility. *Addict Behav.* 2010 Oct;35(10):875–81.
138. Appollonio I, Leone M, Isella V, Piamarta F, Consoli T, Villa ML, et al. The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci.* 2005 Jun;26(2):108–16.
139. Sinha R. Modeling stress and drug craving in the laboratory: implications for addiction treatment development. *Addict Biol.* 2009 Jan;14(1):84–98.
140. Tiffany ST, Wray JM. The clinical significance of drug craving: Tiffany & Wray. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Feb;1248(1):1–17.
141. Murphy CM, Stojek MK, Few LR, Rothbaum AO, MacKillop J. Craving as an Alcohol Use Disorder Symptom in DSM-5: An Empirical Examination in a Treatment-seeking Sample. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2014 Feb;22(1):43–9.
142. Pretorius L, Naidoo A, Reddy SP. “Kitchen Cupboard Drinking”: A Review of South African Women’s Secretive Alcohol Addiction, Treatment History, and Barriers to Accessing Treatment. *Soc Work Public Health.* 2009 Feb 19;24(1–2):89–99.
143. Schomerus G, Lucht M, Holzinger A, Matschinger H, Carta MG, Angermeyer MC. The Stigma of Alcohol Dependence Compared with Other Mental Disorders: A Review of Population Studies. *Alcohol Alcohol.* 2011 Mar 1;46(2):105–12.
144. Nubukpo P., Preux P.M., Clement J.P., Houinato D., Tuillas M., Aubretton C. et al. Comparaison des représentations socioculturelles des épilepsies en Limousin (France), au Togo et au Bénin (Afrique). *Méd. Trop.*, 2003, 63, 143-150.
145. Livingston JD, Boyd JE. Correlates and consequences of internalized stigma for people living with mental illness: A systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med.* 2010 Dec 1;71(12):2150–61.
146. Andersson LMC, Twum-Antwi A, Staland-Nyman C, van Rooyen DR. Prevalence and socioeconomic characteristics of alcohol disorders among men and women in the Eastern Cape Province, South Africa. *Health Soc Care Community.* 2018 Jan;26(1):e143–53.
147. Gureje O, Degenhardt L, Olley B, Uwakwe R, Udofia O, Wakil A, et al. A descriptive epidemiology of substance use and substance use disorders in Nigeria during the early 21st century. *Drug Alcohol Depend.* 2007 Nov;91(1):1–9.
148. Williams DR, Herman A, Stein DJ, Heeringa SG, Jackson PB, Moomal H, et al. Twelve-month mental disorders in South Africa: prevalence, service use and demographic correlates in the population-based South African Stress and Health Study. *Psychol Med.* 2008 Feb;38(2):211–20.

149. Agoudavi K, Dalmay F, Legleye S, Kumako K, Preux PM, Clément JP, et al. Epidemiology of alcohol use in the general population of Togo. *Addict Behav Rep*. 2015 Dec;2:1–5.
150. Tognon-Tche gnonsi F, Adoukonou T, Djidonou A, Ire ti EA, Gandaho P, Tognon-Tche gnonsi F, et al. Prevalence of mental disorders in an rural community in Northern Benin: A door-to-door survey. *Ann Med Psychol (Paris)*. 2020;178(9):908–12.
151. World Health Organization. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2023 Aug 11]. 116 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255336>
152. Ferreira-Borges C, Parry C, Babor T. Harmful Use of Alcohol: A Shadow over Sub-Saharan Africa in Need of Workable Solutions. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Mar 27;14(4):346.
153. Gore FM, Bloem PJ, Patton GC, Ferguson J, Joseph V, Coffey C, et al. Global burden of disease in young people aged 10–24 years: a systematic analysis. *The Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2093–102.
154. Ferreira-Borges C, Rehm J, Dias S, Babor T, Parry CDH. The impact of alcohol consumption on African people in 2012: an analysis of burden of disease. *Trop Med Int Health*. 2016;21(1):52–60.
155. Zewdu S, Hanlon C, Fekadu A, Medhin G, Teferra S. Treatment gap, help-seeking, stigma and magnitude of alcohol use disorder in rural Ethiopia. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2019 Dec;14(1):4.
156. Kebede D, Alem A. The epidemiology of alcohol dependence and problem drinking in Addis Ababa, Ethiopia. *Acta Psychiatr Scand*. 1999 Apr;100:30–4.
157. Alem A, Kebede D, Kullgren G. The epidemiology of problem drinking in Butajira, Ethiopia. *Acta Psychiatr Scand*. 1999 Apr;100:77–83.
158. Legas G, Asnakew S, Belete A, Beyene GM, Wubet GM, Bayih WA, et al. Magnitude and correlates of alcohol use disorder in south Gondar zone, northwest Ethiopia: A community based cross-sectional study. Tesfaye M, editor. *PLOS ONE*. 2021 Sep 30;16(9):e0257804.
159. Takahashi R, Wilunda C, Magutah K, Mwaura-Tenambergen W, Wilunda B, Perngparn U. Correlates of alcohol consumption in rural western Kenya: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2017 Dec;17(1):175.
160. Jenkins R, Othieno C, Onger L, Kiima D, Sifuna P, Kingora J, et al. Alcohol consumption and hazardous drinking in western Kenya—a household survey in a health and demographic surveillance site. *BMC Psychiatry*. 2015 Dec;15(1):230.
161. Brisibe S, Ordinioha B. Socio-demographic characteristics of alcohol abusers in a rural Ijaw community in Bayelsa State, South-South Nigeria. *Ann Afr Med*. 2011 Apr 1;10(2):97.

162. Mbatia J, Jenkins R, Singleton N, White B. Prevalence of Alcohol Consumption and Hazardous Drinking, Tobacco and Drug Use in Urban Tanzania, and Their Associated Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2009 Jul 16;6(7):1991–2006.
163. Peltzer K, Davids A, Njuho P. Alcohol use and problem drinking in South Africa: findings from a national population-based survey. *Afr J Psychiatry* [Internet]. 2011 Apr 14 [cited 2022 Aug 23];14(1). Available from: <http://www.ajol.info/index.php/ajpsy/article/view/65466>
164. Lien L, Hauff E, Martinez P, Eide AH, Swarts L, Ayazi T. Alcohol use in South Sudan in relation to social factors, mental distress and traumatic events. *BMC Public Health*. 2016 Dec;16(1):937.
165. Hahm BJ, Cho MJ. Prevalence of alcohol use disorder in a South Korean community. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2005 Feb 1;40(2):114–9.
166. Wilsnack RW, Vogeltanz ND, Wilsnack SC, Harris TR. Gender differences in alcohol consumption and adverse drinking consequences: cross-cultural patterns.
167. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the WHO World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jul;66(7):785–95.
168. Holmila M, Raitasalo K. Gender differences in drinking: why do they still exist? *Addiction*. 2005;100(12):1763–9.
169. Lemle R, Mishkind ME. Alcohol and masculinity. *J Subst Abuse Treat*. 1989 Jan 1;6(4):213–22.
170. Slade T, Chapman C, Swift W, Keyes K, Tonks Z, Teesson M. Birth cohort trends in the global epidemiology of alcohol use and alcohol-related harms in men and women: systematic review and metaregression. *BMJ Open*. 2016 Oct 1;6(10):e011827.
171. White A, Castle IJP, Chen CM, Shirley M, Roach D, Hingson R. Converging Patterns of Alcohol Use and Related Outcomes Among Females and Males in the United States, 2002 to 2012. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(9):1712–26.
172. Meyers SA, Earnshaw VA, D'Ambrosio B, Courchesne N, Werb D, Smith LR. The Intersection of Gender and Drug Use-Related Stigma: A Mixed Methods Systematic Review and Synthesis of the Literature. *Drug Alcohol Depend*. 2021 Jun 1;223:108706.
173. Schuckit MA. Alcohol, Anxiety, and Depressive Disorders. *Alcohol Health Res World*. 1996;20(2):81–5.
174. McHugh R. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Res Curr Rev*. 2019;40(1):arcr.v40.1.01.
175. Lynskey MT. The comorbidity of alcohol dependence and affective disorders: treatment implications. *Drug Alcohol Depend*. 1998 Nov 1;52(3):201–9.

176. Jane-Llopis E, Matytsina I. Mental health and alcohol, drugs and tobacco: a review of the comorbidity between mental disorders and the use of alcohol, tobacco and illicit drugs. *Drug Alcohol Rev.* 2006;25(6):515–36.
177. Foster JH, Powell JE, Marshall EJ, Peters TJ. Quality of life in alcohol-dependent subjects--a review. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 1999 May;8(3):255–61.
178. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Mar;66(3):260–6.
179. Sihvola E, Rose RJ, Dick DM, Pulkkinen L, Marttunen M, Kaprio J. Early-onset depressive disorders predict the use of addictive substances in adolescence: a prospective study of adolescent Finnish twins. *Addict Abingdon Engl.* 2008 Dec;103(12):2045–53.
180. Luo X, Kranzler HR, Zuo L, Wang S, Blumberg HP, Gelernter J. CHRM2 gene predisposes to alcohol dependence, drug dependence and affective disorders: results from an extended case-control structured association study. *Hum Mol Genet.* 2005 Aug 15;14(16):2421–34.
181. Wang JC, Hinrichs AL, Stock H, Budde J, Allen R, Bertelsen S, et al. Evidence of common and specific genetic effects: association of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene with alcohol dependence and major depressive syndrome. *Hum Mol Genet.* 2004 Sep 1;13(17):1903–11.
182. Darvishi N, Farhadi M, Haghtalab T, Poorolajal J. Alcohol-Related Risk of Suicidal Ideation, Suicide Attempt, and Completed Suicide: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015 May 20;10(5):e0126870.
183. Edwards AC, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K, Kendler KS. Alcohol Use Disorder and Risk of Suicide in a Swedish Population-Based Cohort. *Am J Psychiatry.* 2020 Jul 1;177(7):627–34.
184. Hasin DS. Alcohol Use Disorder and Suicide Risk: A Fresh and Closer Look. *Am J Psychiatry.* 2020 Jul 1;177(7):572–3.
185. Hawton K, Fagg J, McKeown SP. Alcoholism, alcohol and attempted suicide. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* 1989;24(1):3–9.
186. Blairy S. 15. L'alcool favorise-t-il le passage à l'acte suicidaire ? In: *L'alcool en questions* [Internet]. Wavre: Mardaga; 2015 [cited 2023 Sep 26]. p. 77–81. (PSY-Émotion, intervention, santé). Available from: <https://www.cairn.info/l-alcool-en-questions--9782804702724-p-77.htm>
187. Hufford MR. Alcohol and suicidal behavior. *Clin Psychol Rev.* 2001 Jul;21(5):797-811
188. Rizk MM, Herzog S, Dugad S, Stanley B. Suicide Risk and Addiction: The Impact of Alcohol and Opioid Use Disorders. *Curr Addict Rep.* 2021;8(2):194–207.
189. van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry.* 2014 Jun 1;1(1):63–72.

190. Pihl RO, Lemarquand D. Serotonin and aggression and the alcohol-aggression relationship. *Alcohol Alcohol*. 1998 Jan 1;33(1):55–65.
191. Underwood MD, Mann JJ, Arango V. Serotonergic and noradrenergic neurobiology of alcoholic suicide. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 May;28(5 Suppl):57S-69S.
192. Coppen A. The Biochemistry of Affective Disorders. *Br J Psychiatry*. 1967 Nov;113(504):1237–64.
193. Nautiyal KM, Hen R. Serotonin receptors in depression: from A to B. *F1000Research*. 2017 Feb 9;6:123.
194. Ihara H, Berrios G, London M. Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Jun;68(6):731–7.
195. Bernardin F, Maheut-Bosser A, Paille F. Cognitive Impairments in Alcohol-Dependent Subjects. *Front Psychiatry*. 2014 Jul 16;5:78.
196. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, Adalsteinsson E, Lim KO, Moseley M. In Vivo Detection and Functional Correlates of White Matter Microstructural Disruption in Chronic Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24(8):1214–21.
197. Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Lim KO, Pfefferbaum A. Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology*. 2000 Apr;14(2):178–88.
198. Verdejo-García A, Pérez-García M. Ecological assessment of executive functions in substance dependent individuals. *Drug Alcohol Depend*. 2007 Sep 6;90(1):48–55.
199. Taieb O, Corcos M, Loas G, Speranza M, Guilbaud O, Perez-Diaz F, et al. [Alexithymia and alcohol dependence]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2002 May;153(3 Suppl):1S51-60.
200. Vabret F, Lannuzel C, Cabe N, Ritz L, Boudehent C, Eustache F, et al. Troubles cognitifs liés à l'alcool : nature, impact et dépistage. *Presse Médicale*. 2016 Dec;45(12):1124–32.
201. Le Berre AP, Pinon K, Vabret F, Pitel AL, Allain P, Eustache F, et al. Study of metamemory in patients with chronic alcoholism using a feeling-of-knowing episodic memory task. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34(11):1888–98.
202. Kornreich C, Philippot P, Foisy ML, Blairy S, Raynaud E, Dan B, et al. Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 2002;37(4):394–400.
203. Oscar-Berman M, Marinković K. Alcohol: Effects on Neurobehavioral Functions and the Brain. *Neuropsychol Rev*. 2007 Sep;17(3):239–57.
204. Ratti MT, Bo P, Giardini A, Soragna D. Chronic alcoholism and the frontal lobe: which executive functions are impaired?: Alcoholism and the frontal lobe. *Acta Neurol Scand*. 2002 Apr;105(4):276–81.

205. Uekermann J, Daum I, Schlebusch P, Wiebel B, Trenckmann U. Depression and cognitive functioning in alcoholism. *Addiction*. 2003;98(11):1521–9.
206. Stavro K, Pelletier J, Potvin S. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addict Biol*. 2013;18(2):203–13.
207. Pitel AL, Rivier J, Beaunieux H, Vabret F, Desgranges B, Eustache F. Changes in the Episodic Memory and Executive Functions of Abstinent and Relapsed Alcoholics Over a 6-Month Period. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(3):490–8.
208. Segobin SH, Chételat G, Le Berre AP, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, et al. Relationship Between Brain Volumetric Changes and Interim Drinking at Six Months in Alcohol-Dependent Patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(3):739–48.
209. Bartsch AJ, Homola G, Biller A, Smith SM, Weijers HG, Wiesbeck GA, et al. Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain*. 2006 Nov 21;130(1):36–47.
210. Gazdzinski S, Durazzo TC, Meyerhoff DJ. Temporal dynamics and determinants of whole brain tissue volume changes during recovery from alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2005 Jun 1;78(3):263–73.
211. Corrigan PW, Watson AC. The Stigma of Psychiatric Disorders and the Gender, Ethnicity, and Education of the Perceiver. *Community Ment Health J*. 2007 Oct 1;43(5):439–58.
212. Hammarlund R, Crapanzano K, Luce L, Mulligan L, Ward K. Review of the effects of self-stigma and perceived social stigma on the treatment-seeking decisions of individuals with drug- and alcohol-use disorders. *Subst Abuse Rehabil*. 2018 Nov 23;9:115–36.
213. West ML, Yanos PT, Smith SM, Roe D, Lysaker PH. Prevalence of Internalized Stigma among Persons with Severe Mental Illness. *Stigma Res Action*. 2011 Jan 1;1(1):3–10.
214. Kakuma R, Kleintjes S, Lund C, Drew N, Green A, Flisher A. Mental Health Stigma: What is being done to raise awareness and reduce stigma in South Africa? *Afr J Psychiatry [Internet]*. 2010 May 11 [cited 2022 Aug 26];13(2). Available from: <http://www.ajol.info/index.php/ajpsy/article/view/54357>
215. Carrieri P, Barré T, Bureau M, Marcellin F, Mourad A. Stigma and care avoidance in people with unhealthy alcohol use: A call for research and action. *J Hepatol*. 2022 Oct 1;77(4):1221–2.
216. Mekonen T, Chan GCK, Connor J, Hall W, Hides L, Leung J. Treatment rates for alcohol use disorders: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2021;116(10):2617–34.
217. Luoma JB, Twohig MP, Waltz T, Hayes SC, Roget N, Padilla M, et al. An investigation of stigma in individuals receiving treatment for substance abuse. *Addict Behav*. 2007 Jul 1;32(7):1331–46.

218. Link BG, Struening EL, Rahav M, Phelan JC, Nuttbrock L. On stigma and its consequences: evidence from a longitudinal study of men with dual diagnoses of mental illness and substance abuse. *J Health Soc Behav.* 1997 Jun;38(2):177–90.
219. Rodrigues S, Serper MR, Novak S, Corrigan PW, Hobart M, Ziedonis M, et al. Self-Stigma, Self-Esteem, and Co-occurring Disorders. *J Dual Diagn [Internet].* 2013 May 3 [cited 2023 Sep 12]; Available from: <https://repository.escholarship.umassmed.edu/handle/20.500.14038/46105>
220. Awofala AA. Molecular and Genetic Determinants of Alcohol Dependence. *J Addict Dis.* 2013 Jul 1;32(3):293–309.
221. Letonturier É, Munier B. Introduction. La sensorialité, une communication paradoxale. *Hermès Rev.* 2016;74(1):17–24.
222. Gélard ML. L'anthropologie sensorielle en France. *L'Homme Rev Fr D'anthropologie.* 2016 Feb 25;(217):91–107.
223. Brown C, Tollefson N, Dunn W, Cromwell R, Filion D. The adult sensory profile: measuring patterns of sensory processing. *Am J Occup Ther.* 2001 Feb 1;55(1):75–82.
224. Engel-Yeger B, Gonda X, Muzio C, Rinosi G, Pompili M, Amore M, et al. Sensory processing patterns, coping strategies, and quality of life among patients with unipolar and bipolar disorders. *Braz J Psychiatry.* 2016 May 17;38(3):207–15.
225. Serafini G, Engel-Yeger B, Vazquez GH, Pompili M, Amore M. Sensory Processing Disorders are Associated with Duration of Current Episode and Severity of Side Effects. *Psychiatry Investig.* 2017 Jan;14(1):51–7.
226. Paquet A, Calvet B, Lacroix A, Girard M. Sensory processing in depression: Assessment and intervention perspective. *Clin Psychol Psychother.* 2022;29(5):1567–79

Annexes

Annexe 1. Avis des comités d'éthique des différents pays.	208
Annexe 1.1. Avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) pour l'étude ED-Bio, Sud-Est VI, France	208
Annexe 1.2. Avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) pour l'étude ALCOTRANS, Ile de France IV, France.	209
Annexe 1.3. Avis du Comité de Bioéthique pour la Recherche en Santé (CBRS) pour l'étude ALCOTRANS, Lomé, Togo	209
Annexe 1.4. Avis du Comité Local d'Ethique pour la Recherche Biomédicale (CLERB-UP) pour l'étude ALCOTRANS, Université de Parakou, Bénin.	213
Annexe 2. Formulaire de récolte de données.....	214

Annexe 1. Avis des comités d'éthique des différents pays.

Annexe 1.1. Avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) pour l'étude ED-Bio, Sud-Est VI, France



Clermont Ferrand, le 19 janvier 2018

Titre de l'essai :	Marqueurs périphériques sériques de plasticité et altérations cellulaires lors de l'amélioration clinique de sujets présentant une dépression caractérisée		
Promoteur	Centre Hospitalier Esquirol – Limoges		
Investigateur	Mme Murielle GIRARD		
Réf. CPP	AU 1387		
Réf. ID-RCB	2017-A03066-47	Catégorie	2
Réf. Promoteur	--	Acronyme	EDbio

Documents examinés :	Numéro et date de version
Courrier de réponse du	08 décembre 2017
Courriel de complément d'information du	19 janvier 2018
CV des investigateurs	--
Information / Consentement « groupe de personnes malades »	Version n°3 du 08 décembre 2017
Information / Consentement « groupe de personnes contrôles »	Version n°3 du 08 décembre 2017
Information / Consentement « sous-collection biologique »	Version n°3 du 08 décembre 2017
Protocole	Version n°3 du 08 décembre 2017

Le Comité a été saisi le : **13 novembre 2017**

par : **Mme Michelle BOUCHARAYCHAS**
représentant le promoteur : **Centre Hospitalier Esquirol – Limoges**

d'une demande d'avis pour un projet de recherche ci-dessus référencé.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet essai lors de sa séance du :
1^{er} décembre 2017, et le projet revu à sa demande comportant certaines modifications.

Ont participé à la délibération :

Premier Collège		Deuxième Collège	
Dr. Xavier DURANDO (T)	Médecin Oncologue	Mme Axelle VAN LANDER (T)	Psychologue clinicien
Dr. Daniel TERRAL (S)	Pédiatre	M. Pascal DESSENNE (S)	Psychologue clinicien
M. Fabrice KWIATKOWSKI (S)	Biostatisticien	M. David LUGEZ (T)	Educateur spécialisé
Dr. Sylvaine BŒUF-GIBOT	Médecin Généraliste	Mme Rose-Marie BORGES (S)	Maitre de Conf. en droit privé
Mme Catherine COUDERT (S)	Pharmacien hospitalier	Pr. Christiane FORESTIER (T)	Représentant l'ADAPEI 63
M. Franck HENTZ (S)	Cadre Sup. de Santé	M. Daniel VIGIER (S)	Représentant l'ASDA

Le Comité a adopté la délibération suivante : **AVIS FAVORABLE**

La Présidente,
Axelle VAN LANDER

CPP Sud-Est VI - C.H.U. - Administration Centrale - 58 rue Montalembert - BP. 69 - 63003 CLERMONT FERRAND Cedex 1
Tel. 04.73.75.10.73 - Fax. 04.73.75.10.69. - Courriel cpp-sudest6@chu-clermontferrand.fr
Numéro IRB : IRB00008526 - www.cppsudest6.jimdo.com

AU 1387

Annexe 1.2. Avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) pour l'étude ALCOTRANS, Ile de France IV, France.

**Comité de
Protection
des
Personnes
Ile de France IV**
Institutional Review
Board Agreement of US
Department of Health and
Human Services
N°IRB 00003835

Hôpital Saint-Louis
Porte 5 du carré Historique
1 avenue Claude Vellefaux
75475 Paris Cedex 10

Responsable
administrative
Mme I. SCAGLIA
Tél. : 01.42.38.92.88
cpp.iledefrance4@orange.fr

Président
Dr Shahnaz KLOUCHE
Vice-président
Mme M. BERNARD
Secrétaire générale
Mme B. LEHMANN
Trésorier
Pr O. CHASSANY
Trésorière Adjointe
Mme C. MASCRET

Membres du Comité
Collège I
Médecins et chercheurs
E. CAROSELLA
O. CHASSANY
M.-H. DIZIER
D. DREYFUSS
J. FRIJA-MASSON
S. KLOUCHE
B. PAPP
A. NICOLAS-ROBIN
J. DUMURGIER
Pharmacien hospitalier
B. LEHMANN
Infirmière
C. DELETOILLE-LANDRE
M. DJOUADOU
Collège II
Questions éthiques
H. CORNILLE-COMBEY
V. MARTIN-SCHMETS
Psychologue
A.S VAN DOREN
Travailleur social
M. BORAND
R. DEMBELE
Compétence juridique
C. MASCRET
P. A. DUMAS
J. VASSEUR
*Associations de malades et
d'usagers*
M. BERNARD-HARLAUT
M. TROUGOUBOFF
M. E. FLACKS

Paris, le 15 septembre 2021

CENTRE HOSPITALIER ESQUIROL LIMOGES
Mme Aude PAQUET
15 rue du Dr Marcland
87 025 LIMOGES CEDEX

Réf. du CPP : 2021/68	Réf. du Promoteur : 21.01849.000025
ID-RCB: 2021-A02013-38	N° EudraCT :
Promoteur : CHU DE LIMOGES	Investigateur : Dr NUBUKPO

Le Comité a bien reçu votre courrier concernant le projet de recherche intitulé :
« *Caractérisation du Trouble de l'Usage de l'Alcool : Approche bio-psycho-sociale* » *Catégorie 2*

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 02 septembre 2021 par conférence téléphonique et a émis une demande motivée d'informations complémentaires

Membres présents : Dr S. Klouche (I), Dr J. Dumurgier (I), Mme M. Trougouboff (II), M M. Borand (II), Mme M. Bernard (II), M V. Martin-Schmets (II), Pr D. Dreyfuss (I), Dr E. Carosella (I), Mme M-H Dizier (I), Mme R. Dembele (II), Mme J. Vasseur (II), Mme B. Lehmann (I), Mme H Cornille-Combey (I), M E Flacks (II), M B. Papp (I), Dr J. Frija-Masson (I)

Les informations complémentaires ayant été fournies le Comité émet un avis favorable en date du 15 septembre 2021


Dr Shahnaz KLOUCHE
Présidente

- le courrier de demande d'avis du 20/07/2021
- un formulaire demande initiale d'avis CPP du 22/07/2021
- un document additionnel CPP du 13/07/2021
- le numéro d'enregistrement RCB du 19/07/2021
- une attestation d'assurance du 19/07/2021
- une attestation méthodologie de référence MR001 du 13/09/2018
- une justification de l'adéquation des moyens du 13/07/2021
- liste des investigateurs version 1 du 06/07/2021
- CVs datés et signés des investigateurs
- le protocole de recherche (version 1 du 06/07/2021)
- le résumé de la recherche (version 1 du 06/07/2021)
- document de recueil des données (CRF) version 1 du 06/07/2021
- attestations BPC
- le courrier de réponse du 15/09/2021
- les notices d'information et formulaires de consentement fusionnés (version 2 du 13 septembre 2021)

1

Annexe 1.3. Avis du Comité de Bioéthique pour la Recherche en Santé (CBRS) pour l'étude ALCOTRANS, Lomé, Togo



EVALUATION DE PROTOCOLE DE RECHERCHE

TITRE DU PROJET : « Caractérisation du Trouble de l'Usage de l'Alcool : approche bio-psycho-sociale – ALCOTRANS »

Date du protocole : Version n° 1 du 06/07/2021 Numéro ID-RCB : 2021-A02013-38

Promoteur : Centre Hospitalier ESQUIROL, 15 rue du Dr Marcland 87025 Limoges Cedex, France

Investigateur Principal :

- **Pr NUBUKPO Philippe**, PU-PH, chef de Pôle Pôle Universitaire de psychiatrie de l'Adulte, de l'Agé et d'Addictologie (PUP3A) CH Esquirol 15 rue du Dr Marcland 87025 Limoges Email : philippe.nubukpo@9online.fr

Investigateur principal pour le Togo :

- **Pr Didier EKOUEVI**, Médecin épidémiologiste

Investigateur associé :

- **Dr DASSA Kolou**, Psychiatre Chef du service de psychiatrie CHU Campus Lomé, Togo
- **Dr BAGNY Aklesso Yves**, Gastro-Entérologue Chef du service du service de gastro-entérologie du CHU Campus Lomé, Togo

AVIS N° 052/2021/CBRS du 18 novembre 2021

Le Comité de Bioéthique pour la Recherche en Santé (CBRS) s'est réuni le 18 novembre 2021 pour évaluer le protocole de recherche relatif à l'étude suivante : « Caractérisation du Trouble de l'Usage de l'Alcool : approche bio-psycho-sociale – ALCOTRANS ».

A l'issue de la mise en commun des rapports d'étude présentés par des personnes ressources, le CBRS s'est prononcé sur :

- 1- La présentation du dossier**
 - Documents du protocole d'étude : les documents sont bien présentés.
 - Les outils de collecte de données sont disponibles.

- 2. La validité scientifique du dossier**



Conception scientifique :

La compréhension des pathologies mentales de façon globale et du **Trouble de l'Usage de l'Alcool (TUA)** de façon spécifique passe par une approche globale incluant divers aspects, notamment l'étude de déterminants environnementaux et biologiques. En effet, la compréhension des interactions des individus avec leur environnement, et donc les comportements adaptatifs ou symptomatologiques (par exemple, le repli, l'augmentation du niveau d'activité, la recherche de stimulation etc.), est déterminante pour la connaissance des pathologies. La capacité à comprendre et organiser les informations sensorielles issues de l'environnement est propre à chacun, et correspond à un profil sensoriel déterminé pouvant être spécifique à la pathologie. Le questionnaire AASP (adolescent/adult sensory profile) permet de classer les sujets selon leur seuil de sensibilité neurologique et la réponse comportementale adoptée (faible enregistrement et passivité ; faible enregistrement et recherche de sensation ; sensibilité sensorielle élevée et passivité ; sensibilité sensorielle élevée et évitement de sensations). Les spécificités d'interaction avec l'environnement social et culturel des sujets malades, sont également déterminants dans la façon de s'adapter au milieu ambiant. Très peu de données existent sur ces aspects du TUA en France. Si les perceptions sensorielles s'appuient sur la sensibilité individuelle, socialement et culturellement façonnée, la perception de la maladie s'appuie également sur les représentations personnelles influencées par un système social et culturel. Ainsi, les représentations sociales de leur maladie par les patients présentant un trouble mental, sont déterminantes pour comprendre leurs interactions avec l'environnement social, et en comprendre les enjeux affectifs (image de soi, estime de soi), ainsi que mieux comprendre les interactions avec les systèmes de soin.

Hypothèse : La problématique est bien définie.

Méthodologie : La méthodologie est bien décrite.

Faisabilité : Ce protocole est réalisable.

Objectifs : Les objectifs sont bien définis.

Intérêt de l'étude : L'intérêt de ce travail est indéniable.

Références scientifiques : Les références sont assez fournies.

3. L'acceptabilité éthique

La notice d'information des participants et le formulaire de consentement sont disponibles.



4. La conclusion

Le CBRS, à l'unanimité de ses membres présents, a émis un **AVIS FAVORABLE** pour l'exécution au Togo du protocole d'étude suivant : « **Caractérisation du Trouble de l'Usage de l'Alcool : approche bio-psycho-sociale – ALCOTRANS** ».

NB : A la fin de l'étude le promoteur devra déposer au secrétariat du CBRS le rapport final en 5 exemplaires.

Fait à Lomé, le 18 novembre 2021

Le Rapporteur :


ALEZA Mazabalo


La Présidente
Professeur
Mireille PRINCE-DAVID

Annexe 1.4. Avis du Comité Local d’Ethique pour la Recherche Biomédicale (CLERB-UP) pour l’étude ALCOTRANS, Université de Parakou, Bénin.



UNIVERSITE DE PARAKOU
COMITE LOCAL D'ETHIQUE POUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE
(CLERB-UP)

Parakou le 27 janvier 2022

REF: 0503/CLERB-UP/P/SP/R/SA

AVIS ETHIQUE

Le COMITE LOCAL D'ETHIQUE POUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE de l'Université de Parakou (CLERB-UP) s'est réunie en sa session du 27 janvier 2022. Il a étudié le dossier du projet d'étude « **Caractérisation du Trouble de l'Usage de l'Alcool : Approche bio-psycho-sociale 'ALCOTRANS'** ».

Ledit projet d'étude est soumis par Mr **Thibaut GELLE** doctorant Sciences, Biologie et Santé.

Après étude et clarification, ledit projet tel que présenté est conforme et respecte les principes éthiques fondamentaux (respect de la dignité et de la liberté des personnes, respect du principe de bienfaisance et de non malfaisance).

En conséquence le CLERB-UP déclare que ce projet respecte les principes éthiques et en donne un avis favorable.



Pour le CLERB-UP, le Secrétaire Permanent, P.O.
Professeur Thierry ADOUKONOU

NOTE IMPORTANTE : Les avis du CLERB-UP ne constituent que des avis et la responsabilité du CLERB-UP ne peut nullement être engagée dans le déroulement et la conduite des projets qui lui sont soumis. Cet avis n'est valable que pour ce projet.

COMITE LOCAL D'ETHIQUE POUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE DE L'UNIVERSITE DE PARAKOU (CLERB-UP), BP 173 Parakou, Faculté de Médecine

Réponse nécessaire à tous les critères

Participant en population générale

Critères d'inclusion :

Age > 18 ans

oui

non

Si un « non » coché, ne pas compléter la suite

Critères de non inclusion : aucune case « oui » ne doit être cochée

Difficulté de compréhension de l'étude et des questionnaires	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Maladie grave engageant le pronostic vital	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Mesure de protection (curatelle, tutelle, sauvegarde de justice)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Etat d'agitation (alcoolisation, démences etc)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Femme enceinte	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

Si une case « oui » cochée, ne pas poursuivre le remplissage du dossier

Date Investigateur

Signature de l'investigateur



Données socio-démographique

Age I _ I _ I

Sexe F M

Profession Actif
 Non actif

Niveau d'étude : Non instruit
 Primaire
 Collège
 Lycée
 Université (précisez le plus haut diplôme obtenu) :

Habitat : Collectif
 Individuel
 Individuel isolé

Milieu de vie : Urbain
 Rural

Situation familiale : Chez les parents ou famille
 Seul
 Seul avec enfant(s)
 En couple sans enfant
 En couple avec enfant(s)
 Sans information

Religion : Catholique
 Protestant
 Musulmans
 Judaïsme
 Bouddhiste
 Autre (précisez) :

Données paracliniques

Antécédents neurologiques (Exemple : AVC, trauma crâniens, épilepsie) :

Poids :

Taille :

IMC :

DONNEES BIOLOGIQUES

Prélèvement biologique réalisé : Oui Non par : le :

Consentement biologique Oui Non

Données cliniques

EVA Craving : L'Echelle Visuelle Analogique pour le craving Date de passation :

Score I _ I _ I

HARS : Hamilton Anxiety Rating Scale Date de passation :

Score Total I _ I _ I < 20 absence de symptôme
 ≥ 20 anxiété significative

Score Anxiété psychique I _ I _ I

Score Anxiété somatique I _ I _ I

HDRS : Hamilton Depression Rating Scale Date de passation :

Score I _ I _ I absence de dépression probable (≤ 19)
 présence de dépression (≥ 20)

BREF: Echelle Rapide d'efficience frontal Date de passation :

Similitudes I _ I

Evocation lexicale I _ I

Comportement de préhension I _ I

Séquences motrices I _ I

Consignes conflictuelles I _ I

Go – No Go I _ I

AASP: Adult/Adolescent Sensory Profile Date de passation :

Score Low registration I _ I _ I -- - = + ++ *

Score Sensation Seeking I _ I _ I -- - = + ++ *

Score Sensory Sensitivity I _ I _ I -- - = + ++ *

Score Sensation Avoiding I _ I _ I -- - = + ++ *

EMIC : Explanatory Model Interview Catalogue Date de passation :

Score de l'évaluation du stigma social perçu I _ I _ I

ISMIS : Internalized Stigma of Mental Illness Scale Date de passation :

Score I _ I _ I

Discrimination (questions 5, 6 et 7) =

Transparence (questions 2, 4 et 9) =

Aspects positifs (questions 1, 3 et 8) =

Entretien structuré pour les diagnostics psychiatriques du DSM

pour

LE DSM-5

Ce questionnaire est inspiré de la version du M.I.N.I. (version 5.0.0, Sheehan DV et Lecrubier Y.) et adapté aux critères du DSM-5 par l'Equipe Addiction du laboratoire SANPSY CNRS USR 3413, qui a donné l'autorisation d'utilisation par l'équipe INSERM 1094 NET et ses collaborateurs. Ce document ne doit être reproduit, tout ou partie, ou transmis, quelque soit la forme, y compris les photocopies, ni stocké sur système informatique sans une autorisation.

CLAUSE DE NON-RESPONSABILITÉ

L'objectif de cet outil est d'aider à l'évaluation et au dépistage des patients avec davantage d'efficacité et de précision. Avant toute exploitation, les données recueillies et traitées par ce programme doivent être revues et interprétées par un clinicien diplômé.

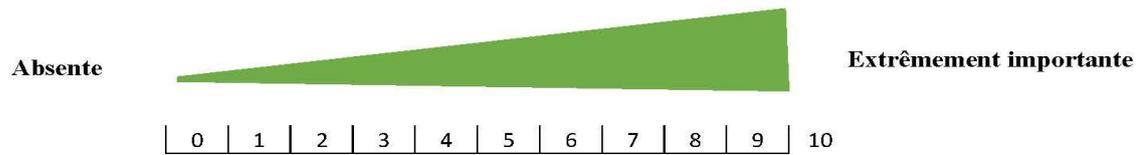
Ce programme n'est pas conçu pour, ni ne vise à remplacer une évaluation médicale et psychiatrique complète par un médecin-psychiatre diplômé compétent. Il vise seulement à être un outil pour faciliter le recueil précis et le traitement adéquat de données sur des symptômes mis en évidence par un personnel formé. Ceci n'est pas un test diagnostique.

1

M.I.N.I. –Adaptation à partir de la version 5.0.0,
Equipe Addiction SANPSY CNRS USR 3413 – version du 1 août 2019

MODULES	PÉRIODES	CODE CIM-10
A. Épisode dépressif majeur	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/> Récurrent <input type="checkbox"/>	F32
B. Dysthymie	Actuelle <input type="checkbox"/>	F34.1
C. Risque suicidaire	Léger <input type="checkbox"/> Moyen <input type="checkbox"/> Elevé <input type="checkbox"/>	
D. Episode maniaque	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F31.9
Episode hypomaniaque	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/> Non exploré <input type="checkbox"/>	F31.9
Symptômes hypomaniaques	Passés <input type="checkbox"/> Actuels <input type="checkbox"/> Non exploré <input type="checkbox"/>	F31.9
D'. Déficit de l'attention/hyperactivité	Inattention <input type="checkbox"/> Hyperactivité/impulsivité <input type="checkbox"/> Combinée <input type="checkbox"/>	F90
E. Trouble panique	Vie entière <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F41.0
F. Agoraphobie	Passée <input type="checkbox"/> Actuelle <input type="checkbox"/>	F40.0
G. Phobie sociale	Passée <input type="checkbox"/> Actuelle <input type="checkbox"/>	F40.1
H. Trouble obsessionnel compulsif	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F42
I. Etat de stress post-traumatique	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F43.1
J. Trouble de l'usage de l'alcool	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F10.2
Trouble de l'usage des opiacés	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F11.2
Trouble de l'usage de la cocaïne	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F14.2
Trouble de l'usage du cannabis	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F12.2
Trouble de l'usage des sédatifs	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F13.2
Trouble de l'usage des stimulants	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F15.2
Trouble de l'usage des hallucinogènes	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F16.2
Trouble de l'usage des inhalants	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F18.2
Trouble de l'usage du tabac	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F17.2
Trouble de l'usage des jeux d'argent	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F63.0
Trouble de l'usage des jeux vidéos	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F63.9
Trouble de l'usage d'un comportement	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F63.9
K. Syndrome psychotique	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F23
Trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F23
L. Anorexie mentale	Passée <input type="checkbox"/> Actuelle <input type="checkbox"/>	F50.0
M. Boulimie	Passée <input type="checkbox"/> Actuelle <input type="checkbox"/>	F50.2
J. Trouble lié à un/des aliments	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F50.9
MB. Hyperphagie boulimique	Passée <input type="checkbox"/> Actuelle <input type="checkbox"/>	F50.4
N. Trouble de l'anxiété généralisée	Passé <input type="checkbox"/> Actuel <input type="checkbox"/>	F41.1
P. Personnalité antisociale	Vie entière <input type="checkbox"/>	F60.2

Echelle d'évaluation du craving



HARS Hamilton Anxiety Rating Scale	Date :
---	--------

Cotation : 0=rien 1=faible 2=modérée 3=forte 4=très forte

	0	1	2	3	4
1 HUMEUR ANXIEUSE Inquiétude - Attente du pire - Appréhension (anticipation avec peur) - Irritabilité	<input type="checkbox"/>				
2 TENSION Sensations de tension - Fatigabilité - Impossibilité de se détendre - Réactions de sursaut - Pleurs faciles - Tremblements - Sensations d'être incapable de rester en place	<input type="checkbox"/>				
3 PEURS Du noir - Des gens qu'on ne connaît pas - D'être abandonné seul - Des gros animaux, etc. - De la circulation - De la foule	<input type="checkbox"/>				
4 INSOMNIE Difficultés d'endormissement - Sommeil interrompu - Sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil - Rêves pénibles - Cauchemars - Terreurs nocturnes	<input type="checkbox"/>				
5 FONCTIONS INTELLECTUELLES (COGNITIVES) Difficultés de concentration - Mauvaise mémoire	<input type="checkbox"/>				
6 HUMEUR DEPRESSIVE Perte des intérêts - Ne prend plus plaisir à ses passe-temps - Dépression - Insomnie du matin - Variations de l'humeur dans la journée	<input type="checkbox"/>				
7 SYMPTOMES SOMATIQUES GENERAUX (MUSCULAIRES) Douleurs et courbatures dans les muscles - Raideurs musculaires - Sursauts musculaires - Secousses cloniques - Grincements des dents - Voix mal assurée	<input type="checkbox"/>				
8 SYMPTOMES SOMATIQUES GENERAUX (SENSORIELS) Tintement d'oreilles - Vision brouillée - Bouffées de chaleur ou de froid - Sensations de faiblesse - Sensations de picotements	<input type="checkbox"/>				
9 SYMPTOMES CARDIOVASCULAIRES Tachycardie - Palpitations - Douleurs dans la poitrine - Battements des vaisseaux - Sensations syncopales - Extrasystoles	<input type="checkbox"/>				
10 SYMPTOMES RESPIRATOIRES Poïds sur la poitrine ou sensation de constriction - Sensations d'étouffement - Soupirs - Dyspnée	<input type="checkbox"/>				
11 SYMPTOMES GASTRO-INTESTINAUX Difficultés pour avaler - Vents - Dyspepsie - Douleur avant/après le repas - Sensations de brûlure - Ballonnements - Pyrosis - Nausées - Vomissements - Creux à l'estomac - Coliques abdominales - Borborygmes - Diarrhée - Perte de poids - Constipation	<input type="checkbox"/>				
12 SYMPTOMES GENITO-URINAIRES Aménorrhée - Ménorragies - Apparition d'une frigidité - Mictions fréquentes - Urgence de la miction - Ejaculation précoce - Absence d'érection - Impuissance	<input type="checkbox"/>				
13 SYMPTOMES DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME Bouche sèche - Accès de rougeur - Pâleur - Tendance à la sudation - Vertiges - Céphalée de tension - Horripilation	<input type="checkbox"/>				
14 COMPORTEMENT LORS DE L'ENTRETIEN (GENERAL) : Tendru, non à son aise - Agitation nerveuse des mains - Tripote ses doigts - Serre les poings - Tics - Serre son mouchoir - Instabilité va-et-vient - Tremblement des mains - Front plissé - Faciès tendu - Augmentation du tonus musculaire - Respiration haletante - Pâleur faciale (PHYSIOLOGIQUE) : Avale sa salive - Eructations - Tachycardie au repos - Rythme respiratoire à plus de 20/mm - Réflexes tendineux vifs - Tremblement - Dilatation pupillaire - Exophtalmie - Sudation - Battements des paupières	<input type="checkbox"/>				

HDRS - Echelle de dépression dr Hamilton
traduction française révisée par j.d. guelfi

INSTRUCTIONS : Pour chacun des 21 items choisir la définition qui caractérise le mieux le malade et écrire dans la case la note correspondante.

1 - Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)		1	
▪ Absent	<input type="checkbox"/>		0
▪ Ces états affectifs ne sont signalés que si on interroge le sujet	<input type="checkbox"/>		1
▪ Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément	<input type="checkbox"/>		2
▪ Le sujet communique ces états affectifs non verbalement par ex. par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer.	<input type="checkbox"/>		3
▪ Le sujet ne communique PRATIQUEMENT QUE ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales	<input type="checkbox"/>		4
2 - Sentiments de culpabilité		2	
▪ Absent	<input type="checkbox"/>		0
▪ S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens	<input type="checkbox"/>		1
▪ Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables	<input type="checkbox"/>		2
▪ La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité	<input type="checkbox"/>		3
▪ Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes	<input type="checkbox"/>		4
3 - Suicide		3	
▪ Absent	<input type="checkbox"/>		0
▪ A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue	<input type="checkbox"/>		1
▪ Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même	<input type="checkbox"/>		2
▪ Idées ou geste de suicide	<input type="checkbox"/>		3
▪ Tentatives de suicide (coter 4 toute tentative sérieuse)	<input type="checkbox"/>		4
4 - Insomnie du début de la nuit		4	
▪ Pas de difficulté à s'endormir	<input type="checkbox"/>		0
▪ Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir ; par ex. de mettre plus d'un demi-heure	<input type="checkbox"/>		1
▪ Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir	<input type="checkbox"/>		2
5 - Insomnie du milieu de la nuit		5	
▪ Pas de difficulté	<input type="checkbox"/>		0
▪ Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit	<input type="checkbox"/>		1
▪ Il se réveille pendant la nuit (coter 2 toutes les fois où le malade se lève du lit - sauf si c'est pour uriner)	<input type="checkbox"/>		2
6 - Insomnie du matin		6	
▪ Pas de difficulté	<input type="checkbox"/>		0
▪ Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort	<input type="checkbox"/>		1
▪ Incapable de se rendormir s'il se lève	<input type="checkbox"/>		2
7 - Travail et activités		7	
▪ Pas de difficulté	<input type="checkbox"/>		0
▪ Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente	<input type="checkbox"/>		1
▪ Perte d'intérêt pour les activités professionnelle ou de détente - ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque).	<input type="checkbox"/>		2
▪ Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. A l'hôpital : coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités - aide aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle).	<input type="checkbox"/>		3
▪ A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle. A l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé	<input type="checkbox"/>		4
8 - Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage ; baisse de la faculté de concentration ; baisse de l'activité motrice)		8	
▪ Langage et pensée normaux	<input type="checkbox"/>		0
▪ Léger ralentissement à l'entretien	<input type="checkbox"/>		1
▪ Ralentissement manifeste à l'entretien	<input type="checkbox"/>		2
▪ Entretien difficile	<input type="checkbox"/>		3
▪ stupeur	<input type="checkbox"/>		4
9 - Agitation		9	
▪ Aucune	<input type="checkbox"/>		0
▪ Crispations, secousses musculaires	<input type="checkbox"/>		1
▪ Joue avec ses mains, ses cheveux, etc...	<input type="checkbox"/>		2
▪ Bouge, ne peut rester assis tranquille	<input type="checkbox"/>		3
▪ Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres	<input type="checkbox"/>		4
10 - Anxiété psychique		10	
▪ Aucun trouble	<input type="checkbox"/>		0
▪ Tension subjective et irritabilité	<input type="checkbox"/>		1
▪ Se fait du souci à propos de problèmes mineurs	<input type="checkbox"/>		2
▪ Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage	<input type="checkbox"/>		3
▪ Peurs exprimées sans qu'on pose de questions	<input type="checkbox"/>		4

11 - Anxiété somatique Concomitants physiques de l'anxiété tels que : Gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations) ; Cardiovasculaires (palpitations, céphalées) ; Respiratoires (hyperventilation, soupirs) ; Pollakiurie ; Transpiration <ul style="list-style-type: none"> ▪ Absente ▪ Discrète ▪ Moyenne ▪ Grave ▪ Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	11	0 1 2 3 4
12 - Symptômes somatiques gastro-intestinaux <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun ▪ Perte d'appétit mais mange sans y être poussé par les infirmières. Sentiment de lourdeur abdominale. ▪ A des difficultés à manger en l'absence d'incitations du personnel. Demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	12	0 1 2
13 - Symptômes somatiques généraux <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun ▪ Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité ▪ Coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	13	0 1 2
14 - Symptômes génitaux : symptômes tels que : perte de libido, troubles menstruels <ul style="list-style-type: none"> ▪ Absents ▪ Légers ▪ Graves 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	14	0 1 2
15 - Hypochondrie <ul style="list-style-type: none"> ▪ Absente ▪ Attention concentrée sur son propre corps ▪ Préoccupations sur sa santé ▪ Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc ▪ Idées délirantes hypochondriaques 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	15	0 1 2 3 4
16 - Perte de poids - coter A (d'après les dires du malade) ou B (appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque des modifications actuelles de poids sont évaluées) <div style="text-align: center; margin: 5px 0;">A</div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de perte de poids ▪ Perte de poids probable liée à la maladie actuelle ▪ Perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet) <div style="text-align: center; margin: 5px 0;">B</div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Moins de 500 g de perte de poids par semaine ▪ Plus de 500 g de perte de poids par semaine ▪ Plus de 1 Kg de perte de poids par semaine 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	16	0 1 2 0 1 2
17 - Prise de conscience <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reconnaît qu'il est déprimé et malade ▪ Reconnaît qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc ▪ Nie qu'il est malade 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	17	0 1 2
TOTAL			

Batterie Rapide d'Évaluation Frontale (BREF) *Dubois et Pillon*

1 Similitudes (élaboration conceptuelle)	
<p>En quoi se ressemblent :</p> <p>▶ Une banane et une orange <i>aider le patient en cas d'échec total</i> : « elles ne se ressemblent pas » <i>ou partiel</i> : « elles ont toutes les deux une peau », <i>en disant</i> : « une orange et une banane sont toutes les deux des... » ; ne pas aider le patient pour les 2 items suivants</p> <p>▶ une table et une chaise ?</p> <p>▶ une tulipe, une rose et une marguerite ?</p>	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1
SCORE	<input style="width: 40px;" type="text"/> /3
<p><u>cotation</u> : Seules les réponses catégorielles (fruits, meubles, fleurs) sont considérées comme correctes.</p> <p style="text-align: right;">3 réponses correctes = 3 2 réponses correctes = 2 1 réponse correcte = 1 aucune réponse correcte = 0</p>	

2 Evocation lexicale (flexibilité mentale)	
<p>▶ Nommez le plus possible de mots différents, par exemple des animaux, des plantes, des objets, mais ni prénoms, ni noms propres, commençant par la lettre « S »</p> <p>▶ Si le patient ne donne aucune réponse pendant les 5 premières secondes, lui dire : « par exemple serpent ». Si le patient fait des pauses de plus de 10 secondes, le stimuler après chaque pause en lui disant « n'importe quel mot commençant par la lettre S ».</p>	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0
SCORE	<input style="width: 40px;" type="text"/> /3
<p><u>cotation</u> Le temps de passation est de 60 secondes ; les répétitions de mots, les variations sur un même mot (sifflet, sifflement), les noms et prénoms ne sont pas comptés comme des réponses correctes.</p> <p style="text-align: right;">Plus de 10 mots = 3 de 6 à 10 mots = 2 de 3 à 5 mots = 1 moins de 3 mots = 0</p>	

3 Comportement de préhension (autonomie environnementale)	
<p>▶ L'examineur est assis en face du patient dont les mains reposent sur les genoux, paumes ouvertes vers le haut</p> <p>▶ L'examineur approche doucement les mains et touche celles du patient, pour voir s'il va saisir spontanément</p> <p>▶ Si le patient les prend, lui demander : « maintenant, ne prenez plus mes mains »</p>	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0
SCORE	<input style="width: 40px;" type="text"/> /3
<p><u>cotation</u></p> <p style="text-align: right;">Le patient ne prend pas les mains de l'examineur = 3 Le patient hésite ou demande ce qu'il doit faire = 2 Le patient prend les mains sans hésitation = 1 Le patient prend les mains de l'examineur, après que celui-ci lui ait demandé de ne pas le faire = 0</p>	

4 Séquences motrices (programmation)		
<p>► « Regardez attentivement ce que je fais » L'examinateur assis en face du patient exécute seul trois fois avec sa main gauche la séquence de Luria « tranche-poing-paume »</p> <p>► « Maintenant, vous allez exécuter avec votre main droite cette séquence, d'abord en même temps que moi, puis seul »</p> <p>► L'examinateur effectue alors trois fois la séquence avec sa main gauche en même temps que le patient, puis lui dit : « continuez ».</p>		
<u>cotation</u>	<p>Le patient exécute seul 6 séquences consécutives correctes = 3</p> <p>Le patient exécute seul au moins 3 séquences consécutives correctes = 2</p> <p>Le patient exécute seul mais exécute 3 séquences consécutives correctes en même temps que l'examinateur = 1</p> <p>Le patient ne peut exécuter 3 séquences consécutives correctes, même avec l'examinateur = 0</p>	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0
SCORE		/3

5 Consignes conflictuelles (sensibilité à l'interférence)		
<p>► « Lorsque je tape une fois, vous devez taper deux fois » Pour s'assurer que le patient a bien compris la consigne, l'examinateur lui fait réaliser une séquence de trois essais : 1-1-1</p> <p>► « Lorsque je tape deux fois, vous devez taper une fois » Pour s'assurer que le patient a bien compris la consigne, l'examinateur lui fait réaliser une séquence de trois essais : 2-2-2. La séquence proposée est la suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p>		
<u>cotation</u>	<p>Aucune erreur = 3</p> <p>1 ou 2 erreurs = 2</p> <p>plus de 2 erreurs = 1</p> <p>= 0</p> <p>Le patient tape le même nombre de coups que l'examinateur au moins 4 fois consécutives</p>	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0
SCORE		/3

6 Go – No Go (contrôle inhibiteur)		
<p>► « Lorsque je tape une fois, vous devez taper une fois » Pour s'assurer que le patient a bien compris la consigne, l'examinateur lui fait réaliser une séquence de trois essais : 1-1-1</p> <p>► « Lorsque je tape deux fois, vous ne devez pas taper » Pour s'assurer que le patient a bien compris la consigne, l'examinateur lui fait réaliser une séquence de trois essais : 2-2-2. La séquence proposée est la suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p>		
<u>cotation</u>	<p>Aucune erreur = 3</p> <p>1 ou 2 erreurs = 2</p> <p>plus de 2 erreurs = 1</p> <p>= 0</p> <p>Le patient tape le même nombre de coups que l'examinateur au moins 4 fois consécutives</p>	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0
SCORE		/3

TOTAL		/18
--------------	--	------------

Evaluation des représentations sociales des Troubles de l'usage de l'Alcool

Questionnaire EMIC adapté (Explanatory Model Interview Catalogue)

(cochez la case correspondant)

		oui				non
1	Avez-vous souffert d'un trouble de l'usage de l'alcool ?	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
2	Un de vos proches souffre-t-il ou a-t-il déjà souffert d'un trouble de l'usage de l'alcool ?	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
		oui	peut-être les deux (O/N)	non	ne sais pas	
3	Une personne souffrant de trouble de l'usage de l'alcool est-elle autant respectée que tout autre personne de la communauté ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4	Le fait d'être en contact avec une personne souffrant de trouble de l'usage de l'alcool pourrait-il avoir des effets négatifs pour soi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5	Pensez-vous qu'on puisse avoir un contact normal avec une personne souffrant de trouble de l'usage de l'alcool ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6	Peut-on accepter d'entrer dans la maison d'une personne souffrant de trouble de l'usage de l'alcool ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7	Les personnes souffrant de trouble de l'usage de l'alcool sont-elles aussi appréciées que les autres personnes dans l'entourage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8	Les enfants de personnes souffrant de trouble de l'usage de l'alcool sont-ils aussi respectés que tout autre personne dans la communauté ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9	Si vous étiez marié avec une personne souffrant de trouble de l'usage de l'alcool, resteriez-vous avec elle ? La soutiendriez-vous au cours de sa maladie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10	Si vous étiez marié avec une personne souffrant de trouble de l'usage de l'alcool, refuseriez-vous d'avoir des relations sexuelles avec elle du fait de ce problème ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11	Si vous étiez marié avec une personne souffrant de trouble de l'usage de l'alcool, pensez-vous que l'alcoolisme vous causerait des problèmes conjugaux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12	Accepteriez-vous de vous marier ou qu'un de vos enfants se marie avec un membre de la famille d'une personne souffrant de trouble de l'usage de l'alcool ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13	Demanderiez-vous à une personne souffrant de trouble de l'usage de l'alcool de se tenir à l'écart des autres personnes de la communauté (quartier) ou des personnes au travail ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14	Pensez-vous qu'une personne souffrant de trouble de l'usage de l'alcool se mettrait d'elle-même à l'écart ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
15	Pensez-vous que les personnes souffrant de trouble de l'usage de l'alcool ont d'autres problèmes de santé du fait de la consommation d'alcool ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16	Si une personne de votre famille souffrait de trouble de l'usage de l'alcool, lui apporteriez-vous du soutien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
17	Si le conjoint de votre enfant souffrait de trouble de l'usage de l'alcool, lui apporteriez-vous du soutien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Echelle de stigmatisation en 9 items, (Morandi et al., 2013)

	Tout à fait d'accord	D'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
D'avoir eu un problème de santé psychique m'a rendu plus compréhensif					
Je crains de dire aux gens que je bénéficie d'un traitement psychologique					
Mes problèmes de santé psychique m'ont rendu plus tolérant(e) vis-à-vis des autres gens					
J'ai peur de la réaction des gens s'ils découvrent mes problèmes de santé psychique					
Je suis fâché(e) de la manière dont les gens ont réagi à mes problèmes de santé psychique					
Des gens m'ont évité en raison de mes problèmes de santé psychique					
Des gens m'ont insulté en raison de mes problèmes de santé psychique					
Avoir eu des problèmes de santé psychique m'a rendu(e) plus solide					
Je trouve difficile de dire aux gens que j'ai des problèmes de santé psychique					

Informations relatives à l'échelle de stigmatisation

Sous-échelles :

Discrimination : questions 5, 6 et 7

Transparence : questions 2, 4 et 9

Aspects positifs : questions 1, 3 et 8

Cotation : 4=« tout à fait d'accord », 3=« d'accord », 2=« ni d'accord ni pas d'accord », 1=« pas d'accord » et 0=« pas du tout d'accord » Pour les questions 1, 3 et 8, la cotation est inversée (0=« tout à fait d'accord », 4=« pas du tout d'accord »)

Caractérisation du Trouble de l'Usage de l'Alcool : Une approche transculturelle bio-psycho-sociale en France, au Bénin et au Togo

L'alcool a des effets néfastes sur la santé, engendrant une significative morbidité ainsi que des conséquences économiques et sociales. Les troubles de sa consommation comptent parmi les principales causes d'incapacité à travers le monde. Cependant, les données épidémiologiques concernant le Trouble de l'Usage de l'Alcool (TUA) en Afrique subsaharienne sont encore insuffisantes. Cette thèse cherche à caractériser le TUA en France, au Bénin, et au Togo pour optimiser les stratégies de prévention et de traitement. D'abord, une revue systématique a révélé que seulement 16 études ont été menées auprès de la population générale africaine, sans que l'une d'elles n'utilise les critères DSM-5. La prévalence dans cette région fluctue entre 0,1% et 33,2%, soulignant un majeur problème de santé publique. Ensuite, une enquête en population générale au Togo et au Bénin utilisant les critères DSM-5 a été effectuée. Au Togo, la prévalence du TUA était de 12,4% (IC 95% : 9,5-15,7) et de 8,7% au Bénin (IC 95% : 6,4-11,7). Les comorbidités principales au Togo sont le risque suicidaire, la dépression, l'addiction aux jeux et le tabagisme, avec le genre masculin et certains scores comme facteurs de risque. Au Bénin, les troubles principaux sont le risque suicidaire, le tabagisme, et le syndrome psychotique. Enfin, une enquête en milieu hospitalier en France, Togo, et Bénin a été menée. En France, la majorité des patients TUA sont des hommes de 50 ans, 82% étant fumeurs. Au Bénin, il s'agit surtout de jeunes hommes chrétiens vivant en ville. Au Togo, ce sont des hommes d'une quarantaine d'années, travaillant en ville. Par ailleurs, une étude a été menée pour explorer les variations de BDNF et Pro-BDNF chez les patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé et de TUA.

Mots-clés : Alcool, Epidémiologie, Afrique, Comorbidités, Facteurs de Risques

Characterization of Alcohol Use Disorder: A Biopsychosocial Transcultural Approach in France, Benin, and Togo.

Alcohol has detrimental effects on health, leading to significant morbidity as well as economic and social consequences. Disorders related to its consumption rank among the leading causes of disability worldwide. However, epidemiological data on Alcohol Use Disorder (AUD) in sub-Saharan Africa remains scarce. This thesis aims to characterize AUD in France, Benin, and Togo to optimize prevention and treatment strategies. Initially, a systematic review found that only 16 studies have been conducted in the general African population, none of which used the DSM-5 criteria. The prevalence in this region ranges from 0.1% to 33.2%, highlighting a major public health issue. Subsequently, a survey using DSM-5 criteria was conducted in the general populations of Togo and Benin. In Togo, the AUD prevalence was 12.4% (CI 95%: 9.5-15.7) and 8.7% in Benin (CI 95%: 6.4-11.7). The primary comorbidities in Togo are suicidal risk, depression, gambling addiction, and smoking, with male gender and certain scores as risk factors. In Benin, the main disorders are suicidal risk, smoking, and psychotic syndrome. Lastly, a survey was carried out in hospitals in France, Togo, and Benin. In France, the majority of AUD patients are 50-year-old men, with 82% being smokers. In Benin, AUD patients are mostly young Christian men living in urban areas. In Togo, AUD patients are men in their forties working in cities. Additionally, a study was conducted to explore variations in BDNF and Pro-BDNF in patients suffering from major depressive episodes and AUD.

Keywords : Alcohol, Epidemiology, Africa, Comorbidities, Risk Factors

