

12

Questionnaires et marqueurs biologiques d'alcoolisation

Les troubles liés à l'alcool sont probablement encore largement sous-estimés par la population générale et par les professionnels de santé. Pourtant l'entretien dirigé permettant l'évaluation de la consommation d'alcool en quantité, situation et fréquence, l'emploi de questionnaires validés et l'utilisation réfléchie des marqueurs biologiques d'alcoolisation doivent permettre une estimation correcte des conduites d'alcoolisation.

L'utilisation d'un marqueur biologique et/ou d'un questionnaire en alcoologie nécessite de se poser la question préalable de ce que l'on en attend (tableau 12.1). La passation d'un questionnaire, la proposition d'un dosage, le choix du marqueur, la fréquence des évaluations sont guidés par ce préalable indispensable.

Tableau 12.1 : Intentionnalité de l'utilisation des marqueurs biologiques et des questionnaires en alcoologie

Repérage	Repérage des sujets dont les habitudes d'alcoolisation feraient courir le risque de développer un trouble lié à l'alcool (troubles liés à l'utilisation d'alcool : abus et dépendance, troubles induits par l'alcool)
	Repérage des sujets dont les habitudes d'alcoolisation feraient courir le risque de développer une alcoolopathie somatique
	Repérage de l'alcoolisation dans l'enquête étiologique d'un trouble somatique ou psychiatrique aigu ou chronique
	Repérage des sujets dont les habitudes d'alcoolisation pourraient être à l'origine d'une incapacité à effectuer certaines tâches : aptitude
	Repérage des personnes présentant un abus ou une dépendance à l'alcool
Prise en charge	Élément de <i>feedback</i> motivationnel dans la prise en charge
	Élément d'évaluation du maintien de l'abstinence chez l'alcoolodépendant
	Évaluation de la gestion de la consommation en cas de consommation à risque
Expertise médico-légale	Évaluation des stratégies thérapeutiques employées, notamment de nouvelle thérapeutique
	Accidentologie
	Criminologie

Questionnaires

Les outils de recueil et de suivi de la consommation d'alcool (Société française d'alcoologie, 2001) et les questionnaires font partie des méthodes de repérage des personnes présentant ou en voie de présenter des problèmes avec l'alcool, ainsi que de celles qui justifient une évaluation plus avant de leur mode de consommation (Bohn et coll., 1995). Idéalement, ces méthodes ne doivent pas identifier uniquement les personnes présentant un syndrome d'abus ou de dépendance mais également les personnes en amont de ces troubles liés à l'utilisation de l'alcool, afin qu'elles bénéficient d'interventions précoces. Deux questionnaires sont largement utilisés en France : l'AUDIT (*Alcohol use disorders test*) et le DETA (diminuer, entourage, trop, alcool). Un troisième, le SMAST (*Short Michigan alcoholism screening test*), l'est moins. L'analyse de la littérature, quant à la pertinence de l'utilisation des questionnaires, est difficile parce que de nombreuses publications font référence à une terminologie alcoologique non validée (*alcoholism, alcohol problems, heavy drinkers, chronic alcohol abuse, excessive alcohol consumption, alcoholics, alcohol consumption, problems drinking*). Nous ne rendons compte dans ce qui suit que des travaux utilisant la terminologie employée par le *National institute on alcohol abuse and alcoholism* (NIAAA), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'*American psychiatric association* (APA) (tableau 12.II).

Tableau 12.II : Catégories et définitions des modalités de consommation d'alcool (d'après Fiellin et coll., 2000)

Catégories	Sources	Définition
Usage modéré	NIAAA	Homme : consommation inférieure ou égale à 2 verres par jour Femme : consommation inférieure ou égale à 1 verre par jour Si âge > 65 ans : consommation inférieure ou égale à 1 verre par jour
Usage à risque	NIAAA	Homme : consommation supérieure à 14 verres par semaine ou à 4 verres par occasion Femme : consommation supérieure à 7 verres par semaine ou à 3 verres par occasion
Hazardous drinking (usage à risque)	OMS	Consommation à risque de complications
Harmful drinking (usage à problèmes)	OMS	La consommation est responsable de dommages physiques ou psychologiques

AUDIT

L'AUDIT (Saunders et coll., 1993) a été développé par l'Organisation mondiale de la santé à partir d'une population de 2 000 sujets. Il a été validé aussi bien en population générale qu'en populations spécifiques. L'AUDIT (tableau 12.III) explore les douze derniers mois de la vie de l'individu. Les

personnes dont le mode de consommation risque de causer des dommages dans le futur, tant au plan de la santé physique que de la santé mentale, ainsi que celles présentant un pattern de consommation déjà responsable de problèmes (Allen et coll., 1997). En effet, dans l'esprit des auteurs de l'AUDIT, les *early-stage problem drinkers* peuvent être appréhendés selon deux groupes. Le premier est fait des « *hazardous* » drinkers qui n'ont pas encore de problèmes avec leur consommation d'alcool mais qui ont un mode de consommation à risque de problèmes. Le second est composé de ceux qui présentent déjà des troubles liés à leur consommation d'alcool, sans pour autant être dépendants.

L'AUDIT est le plus souvent utilisé comme instrument de dépistage à 1 facteur (score des 10 items de 0 à 40). L'OMS a retenu qu'un score supérieur ou égal à 8 chez l'homme et à 7 chez la femme est évocateur d'un mésusage actuel d'alcool. Bien évidemment, un seuil plus élevé donne une meilleure spécificité, au détriment de la sensibilité. Certains suggèrent qu'un score supérieur à 12 chez l'homme et supérieur à 11 chez la femme serait en faveur d'une dépendance à l'alcool (Société française d'alcoologie, 2001). À ce propos, il faut souligner que la proposition d'utiliser un score de l'AUDIT pour dépister la dépendance ne doit pas conduire à un détournement de l'usage de l'outil. Certes évocateur, le diagnostic doit être confirmé par des outils construits à cet effet (critères DSM, par exemple). L'utilisation de l'AUDIT comme instrument de dépistage à 1 facteur est rendue possible du fait de la consistance et de la cohérence interne de l'outil. Néanmoins, trois dimensions sensiblement différentes sont explorées par ce questionnaire :

- la première est une évaluation de la fréquence et de la quantité consommée, sorte de « consommation déclarée d'alcool » (questions 1, 2, 3). Une version abrégée du questionnaire, l'AUDIT C, ne retient que cette dimension. Pour Gordon et coll. (2001), les trois premières questions de l'AUDIT sont suffisantes si l'objectif est de repérer les buveurs d'alcool à risque sur un plan quantitatif (16 verres et plus chez les hommes ; 12 verres et plus chez les femmes par semaine) ;
- la seconde est une évaluation de la dépendance (questions 4, 5, 6) ;
- les quatre dernières questions (questions 7, 8, 9, 10) concernent les problèmes rencontrés du fait de la consommation d'alcool.

Validation en population générale

L'AUDIT a été validé aussi bien en population générale (Fiellin et coll., 2000 ; Aertgeerts et coll., 2001) qu'en populations spécifiques.

Fiellin et coll. (2000) ont établi une revue des études sur le dépistage par questionnaires, publiées entre 1966 et 1998, auprès de la population de médecine générale. Pour les auteurs, l'AUDIT est le questionnaire le plus pertinent dans l'identification des sujets présentant une alcoolisation à risque avec une sensibilité comprise entre 51 % et 97 % et une spécificité comprise entre 78 % et 96 %, alors que le DETA est plus adapté dans le repérage de

Tableau 12.III : Questionnaire AUDIT

Questions	Score				
	0	1	2	3	4
1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?	Jamais	Une fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	Au moins 4 fois par semaine
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?		3 ou 4	5 ou 6	7 ou 8	10 ou plus
3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque
9. Avez-vous été blessé ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année
10. Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	Non		Oui, mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année
Total					

l'abus et de la dépendance. Aertgeerts et coll. (2001) ont complété, auprès de 1 992 patients consultants de médecine générale, le *Composite international diagnostic interview* permettant le diagnostic d'abus ou de dépendance, selon les critères du DSM-III-R. Des questionnaires, notamment l'AUDIT et le CAGE (DETA), et des dosages biologiques (GGT, VGM, ASAT, ALAT et acide urique) ont été réalisés. Les auteurs concluent que les questionnaires, et notamment l'AUDIT, sont tout à fait adaptés au dépistage des personnes présentant des troubles liés à l'alcool, tout en donnant l'opportunité de nouer un dialogue avec les patients sur leur consommation d'alcool. En revanche, les tests de laboratoire ne sont pas conseillés comme tests de dépistage de l'abus et de la dépendance.

Validation en populations spécifiques

L'AUDIT a été également testé en populations spécifiques.

- Chez les jeunes, Aertgeerts et coll. (2000) retrouvent 14,1 % de troubles liés à l'utilisation de l'alcool, selon les critères du DSM-IV, dans une population de jeunes gens âgés en moyenne de 18 ans : l'AUDIT, avec un *cut off* à 6, a une sensibilité de 80 % et une spécificité de 78 %. Chung et coll. (2000) retrouvent, avec un *cut off* à 4, une sensibilité de 94 % et une spécificité de 80 % chez l'adolescent.
- En prévention routière, Conley (2001) auprès d'une population de 126 multirécidivistes de conduite sous l'emprise de l'alcool (*Driving under the influence*), montre que l'AUDIT, avec un *cut off* à 8, est capable d'identifier 80 % de la population ayant un problème avec l'alcool.
- Dans la population des malades mentaux, Dawe et coll. (2000) ont montré que l'AUDIT, avec un *cut off* à 8, a une sensibilité de 87 % et une spécificité de 90 % dans la détection des troubles liés à l'utilisation de l'alcool chez 71 schizophrènes (32,4 % de troubles liés à l'utilisation de l'alcool et 23,9 % de dépendance). Karno et coll. (2000) discutent de l'utilité d'interpréter l'AUDIT dans ses versions à 1, 2 ou 3 facteurs (différenciant ainsi le niveau de consommation, la dépendance et les problèmes rencontrés par la consommation d'alcool) dans ce type de population.
- Chez la femme enceinte, une étude de la littérature de 1966 à 1997 (Bradley et coll., 1998) montre que l'AUDIT est susceptible de repérer les femmes enceintes présentant une conduite d'alcoolisation à risque (plus de deux verres par jour selon les critères des auteurs) et les femmes présentant un syndrome d'abus ou de dépendance à l'alcool.

DETA

Traduction française du questionnaire CAGE (*Cut off, Annoyed, Guilty, Eye opener*) proposé par Ewing (1984), le DETA (acronyme de « diminuer, entourer, trop et alcool ») comprend quatre questions résolument orientées vers la recherche d'un mésusage d'alcool et explore la vie entière du sujet (tableau 12.IV). La revue de Fiellin et coll. (2000) suggère que le CAGE est

adapté à la détection des troubles liés à l'utilisation de l'alcool (dépendance ou abus), avec une sensibilité comprise entre 43 % et 94 % et une spécificité comprise entre 70 % et 97 %, sa performance dans la détection d'alcoolisation à risque en population générale étant moindre que celle de l'AUDIT. Cette dernière observation a été également faite chez le sujet âgé (Adams et coll., 1996), chez l'adolescent (Aertgeerts et coll., 2000) ainsi que par l'étude européenne en population générale de Aertgeerts et coll., 2001. Le questionnaire DETA, qui est peu coûteux en temps, simple d'application et très largement validé, semble donc mieux adapté au repérage de l'abus et de la dépendance que de l'alcoolisation à risque (Fiellin et coll., 2000). La version française de ce questionnaire a été validée en 1988 à l'hôpital Beaujon (Ramirez et coll., 1990).

Tableau 12.IV : Questionnaire DETA

1. Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?
 2. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?
 3. Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?
 4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?
-

Le CAGE a été modifié pour son utilisation en populations spécifiques, notamment les jeunes et les femmes enceintes :

- chez les jeunes, Aertgeerts et coll. (2000) suggèrent de remplacer la question 2 du questionnaire CAGE : « Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ? », par une question dérivée directement d'un des critères DSM-IV de l'abus : « Avez-vous souvent été sous l'emprise de l'alcool dans des situations telles que conduire une bicyclette, une automobile, un bateau ou travailler sur une machine ? », plus adaptée à ce type de population. Ce faisant, et dans ce type de population, le CAGE modifié (CUGE, acronyme de : *Cut down, under influence, guilty feelings, eye opener*) aurait des potentialités de détection supérieures au CAGE. Cette moindre sensibilité du questionnaire CAGE dans ses potentialités de dépistage des problèmes liés à l'alcool chez l'adolescent a été également rapportée par Chung et coll. (2000) qui soulignent la supériorité de l'AUDIT. Les auteurs s'interrogent néanmoins sur la nécessité de développer des questionnaires spécifiques en direction des adolescents et des adultes jeunes, rejoignant en cela les préoccupations d'Aertgeerts et coll. (2000) ;
- chez les femmes enceintes, le CAGE a montré sa faible sensibilité de repérage de l'abus et de la dépendance (Bradley et coll., 1998). Une version modifiée du CAGE a été proposée dans laquelle la question « Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ? » a été remplacée par une question concernant la tolérance à l'alcool : « Combien de verres vous faut-il pour ressentir les effets de l'alcool ? » (« *How many drinks does it take to make you feel high ?* »). Il s'agit du questionnaire T-ACE (Sokol et coll., 1989).

Autres questionnaires

SMAST

Cette version abrégée (*s = short*) du questionnaire MAST (*Michigan alcoholism screening test*) existe dans des versions en 25 ou 13, voire 10 items (tableau 12.V). Elle est donc beaucoup plus difficile à utiliser en médecine courante. Ce questionnaire possède de bonnes capacités à repérer les malades de l'alcool, en particulier les alcoolodépendants.

Tableau 12.V : Questionnaire SMAST

	Score des réponses	
	Oui	Non
Pensez-vous que vous consommez de l'alcool en quantité plus que la normale ?	0	2
Vos proches vous ont-ils déjà fait des reproches au sujet de votre consommation d'alcool ?	1	0
Vous êtes-vous déjà senti coupable au sujet de votre consommation d'alcool ?	1	0
Est-ce que vos amis et vos proches parents pensent que vous êtes un buveur normal ?	0	2
Arrivez-vous toujours à stopper votre consommation d'alcool quand vous le voulez ?	0	2
Avez-vous déjà assisté à une réunion d'anciens buveurs pour un problème d'alcool ?	5	0
Est-ce que l'alcool a déjà créé des problèmes entre vous et votre conjoint(e) ?	2	0
Avez-vous déjà eu des problèmes professionnels à cause de votre consommation d'alcool ?	2	0
Avez-vous déjà négligé vos obligations, votre famille ou votre travail, pendant deux jours de suite et plus en raison de votre consommation d'alcool ?	2	0
Avez-vous demandé de l'aide ou conseil à autrui au sujet de votre consommation ?	5	0
Avez-vous déjà été hospitalisé en raison de votre consommation d'alcool ?	5	0
Avez-vous déjà été arrêté, ne serait-ce que quelques heures en raison d'un état d'ivresse ?	2	0
Avez-vous déjà été inculpé d'ivresse au volant ?	2	0
Total		

T-ACE et TWEAK

La majorité des publications concernant le dépistage des conduites d'alcoolisation à risque chez les femmes enceintes n'ont pas été traduites ni *a fortiori* validées en France. Pourtant, pour nombre d'auteurs, dont Chang et coll. (1999), l'amélioration du repérage des grossesses à risque du fait d'une alcoolisation passe en partie par l'utilisation de tels questionnaires. Deux d'entre eux, le T-ACE et le TWEAK, s'avèrent particulièrement pertinents chez les femmes enceintes. Ils n'existent pas en langue française.

Le T-ACE est un questionnaire à 4 items (*Tolerance, Annoy, Cut down, Eye opener*) développé spécifiquement pour la pratique obstétricale (Sokol et coll., 1989), et qui aborde de manière indirecte la consommation d'alcool puisqu'il

s'enquiert de la tolérance aux effets de l'alcool, des conséquences psychologiques de la consommation et de l'avis de l'entourage concernant cette consommation. Plusieurs études (Chang, 2001 ; Russel et coll., 1994 et 1996) ont confirmé, auprès d'une large population, l'intérêt de l'utilisation du T-ACE dans le repérage de l'alcoolisation des femmes enceintes. Dans une étude auprès d'un large échantillon de 4 743 femmes enceintes, Russel et coll. (1994) attribuent au T-ACE une sensibilité de 83 % et une spécificité de 75 % pour un *cut off* à 1, et une sensibilité de 70 % et une spécificité de 85 % pour un *cut off* à 2. Notons la pertinence du critère tolérance du T-ACE dans sa capacité à repérer les conduites d'alcoolisation potentiellement dommageables. Dans ses recommandations concernant la consommation d'alcool durant la grossesse, le *Royal college of obstetricians and gynaecologists* (1996) considère que le questionnaire T-ACE est la manière la plus efficace de détecter une consommation excessive d'alcool. Pour les auteurs, un *cut off* à 2 points est susceptible de détecter 70 % des buveuses excessives durant la grossesse, ce qui fait de cette méthode un moyen de repérage supérieur aux marqueurs biologiques. La valeur de ce questionnaire, comparée au MAST et au CAGE par Chang (2001), est présentée dans le tableau 12.VI.

Tableau 12.VI : Comparaison du T-ACE, du CAGE et du MAST dans l'identification de la consommation à risque (1 verre ou plus par jour) durant la grossesse (d'après Chang, 2001)

Instrument	<i>Cut off</i>	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
T-ACE	2	69	89
CAGE	2	38	92
MAST	5	36	96

Le développement du questionnaire TWEAK aurait également montré sa supériorité sur le CAGE quant à la détection des femmes à risque d'alcoolisation dommageable (Chang et coll., 1998), mais n'apporte pas d'amélioration dans la détection par rapport au T-ACE. Ce questionnaire qui comporte cinq questions formant l'acronyme TWEAK (*Tolerance, Worried, Eye opener, Amnesia (K) cut down*) inclut des items du MAST, du CAGE et du T-ACE. Il a été développé pour évaluer les risques de consommation d'alcool chez les femmes enceintes. Dans l'étude précédemment citée de Russel et coll. (1994), incluant 4 743 femmes afro-américaines d'un niveau socio-économique bas, la sensibilité et la spécificité du TWEAK sont respectivement évaluées à 79 % et 83 %, dans son aptitude à repérer une consommation de 14 verres au cours d'une semaine normale avant la grossesse.

En ce qui concerne les outils disponibles pour le clinicien français, il semble que le CAGE et le DETA français soient moins sensibles que le T-ACE en l'absence d'un item de tolérance (Chang et coll., 1998). L'AUDIT, quant à lui,

nécessite d'aménager à la baisse la valeur du *cut off* pour améliorer sa sensibilité (Bradley et coll., 1998). La large diffusion du questionnaire AUDIT laisse penser qu'il devrait, dans un proche avenir, faire partie des stratégies d'évaluation courante en médecine. Il conviendrait alors de travailler à la définition de la valeur du score prédictif de l'AUDIT chez la femme enceinte (Chang, 2001), avant de penser au développement de nouveaux outils.

Marqueurs biologiques

De nombreux paramètres biologiques ont été proposés comme marqueurs de l'alcoolisation. Certains sont utilisés très couramment (tableau 12.VII) : le dosage d'alcool dans le sang et dans l'air expiré, le dosage de la gamma-glutamyltransférase (GGT), les transaminases ASAT, ALAT, le ratio ASAT/ALAT et le volume globulaire moyen (Allen et Litten, 2001). L'introduction du dosage de la transferrine désialylée (*carbohydrate-deficient transferrin* : CDT) dans les pratiques en France est plus récente, bien que proposée depuis 25 ans (Stibler et coll., 1978). L'utilisation de la mesure GGT associée à celle du VGM est fréquente en France et donne une meilleure efficacité du dépistage que l'utilisation d'un seul marqueur.

Certains marqueurs font l'objet de recherches (Bean et coll., 2001 ; Schellenberg et Nalpas, 2001). Il s'agit du dosage des adduits formés entre l'acétaldéhyde et les protéines sériques (*Whole blood associated acetaldehyde* – WBAA), des auto-anticorps anti-adduits circulants, de l'hémoglobine acétaldéhydée (HbAch), de l'acétate sanguin, de l'aspartate aminotransférase mitochondriale (ASTm), de l'acide hyaluronique, du 5-hydroxytryptophol, de la bêta-hexosaminidase et du score EDAC (*Early detection of alcohol consumption score*). L'EDAC est un score composite qui s'appuie sur le regroupement et le traitement informatique de 36 constantes biologiques de dosage courant habituellement modifiées par la consommation d'alcool. Les marqueurs biologiques sont des marqueurs d'alcoolisation et, bien évidemment, ce ne sont en aucun cas des marqueurs de dépendance. Ils peuvent éventuellement être considérés comme des marqueurs d'usage à risque, voire d'abus, dans la mesure où la modification de certains d'entre eux ne se produit que lorsque la consommation d'alcool est supérieure à la quantité encore considérée comme sans risque, ou lorsque la modification des marqueurs témoigne déjà d'une alcoolopathie.

Un autre score composite a été proposé par Sillanaukee et Olsson (2001) : le G-CDT. La prescription du dosage d'un marqueur biologique de l'alcoolisation peut répondre à plusieurs intentions (tableau 12.VII). La majorité des auteurs estiment que leur emploi en aveugle, dans une optique de dépistage ou de détermination d'aptitude non intégrée à une démarche globale de prise en charge, est globalement de peu d'utilité (Aertgeerts et coll., 2001). À

Tableau 12.VII : Marqueurs biologiques de la consommation importante d'alcool (d'après Allen et Litten, 2001)

	Avantages	Inconvénients	Cut off	Coût
CDT <i>Carbohydrate deficient transferrin</i>	Sensibilité de modérée à haute* Marqueur de rechute Excellente spécificité Demi-vie de 15 jours	Faible sensibilité chez la femme et l'adolescent Test coûteux Méthodologie sophistiquée	Variable selon la méthode : 6 % CDT en RIA**	Élevé
GGT Gamma-glutamyltransférase	Sensibilité de modérée à haute* Mise en œuvre facile Bonne acceptabilité	Nombreux faux positifs Mauvais indicateur de rechute	50 UI/L	Faible
ASAT Aspartate aminotransférase	Demi-vie de 2 à 3 semaines Dosage facile Bonne acceptabilité	Faible sensibilité Nombreux faux positifs	45 UI/L	Faible
ALAT Alanine aminotransférase	Demi-vie de 2 à 3 semaines Dosage facile Bonne acceptabilité	Faible sensibilité Nombreux faux positifs	50 UI/L	Faible
VGM Volume globulaire moyen	Faible coût Bonne acceptabilité	Faible sensibilité Beaucoup de faux positifs Longue demi-vie (plusieurs mois)	98 %	Faible

* dans la capacité à distinguer les alcooliques des abstinents et des buveurs sociaux modérés ; ** *radio-immunoassay*

l'inverse, leur utilisation fait partie des stratégies de prise en charge alcoolique (Allen et Litten, 2001) en tant qu'éléments de *feedback* motivationnel, d'éléments d'évaluation du maintien de l'abstinence chez l'alcoolodépendant (Borg, 1996) et de la gestion de la consommation chez le buveur à risque. Leur emploi en évaluation des stratégies thérapeutiques employées, notamment en cas d'évaluation de nouvelle thérapeutique, semble également pertinent (Allen et coll., 1997).

Indicateurs d'une alcoolisation récente

Plusieurs méthodes permettent le dépistage d'une consommation récente d'alcool, chacune présentant ses propres avantages.

Méthodes enzymatiques et chromatographiques

La prise d'alcool peut être confirmée par le dosage de l'éthanol dans les liquides biologiques (sang, urine, air expiré, salive), par des méthodes enzymatiques ou chromatographiques (Deveaux, 1998). En clinique, le dosage de l'éthanol se fait en utilisant des méthodes dites enzymatiques, ces méthodes étant rapides, automatisables et bon marché. Ces méthodes mesurent la formation du NADH à partir du NAD, sous l'action d'une alcool déshydrogénase (Malandain et coll., 1997). L'exactitude, la sensibilité et surtout la

spécificité de ces méthodes ne sont pas toutes identiques et sont réservées au diagnostic clinique. Elles ne sont pas utilisées dans un cadre médico-légal (circulation routière, autopsies). Dans ce cas, seule la chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (CPG/DIF) est utilisable : cette méthode est officielle depuis 1986 (Journal officiel, 1986) et c'est la méthode de référence acceptée internationalement (Deveaux, 1999).

Dosage de l'éthylglucuronide

La conjugaison de l'acétaldéhyde (premier métabolite de l'éthanol) avec l'acide glucuronique conduit à la formation d'un métabolite mineur, l'éthylglucuronide, que l'on retrouve dans le sérum, l'urine et les cheveux (Schmitt et coll., 1997). L'éthylglucuronide est encore détectable dans le sang 6 à 18 heures après la dernière ingestion de boisson alcoolique.

Mesure du ratio 5-HTOL/5-HIAA

Le 5-hydroxytryptophol (5-HTOL) urinaire, catabolite de la sérotonine, a été proposé comme marqueur de la consommation récente d'alcool (Voltaire et coll., 1992). À l'état basal dans le sang, le taux de 5-HTOL est de 1 % à 5 % de celui de l'acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA). Dans l'urine, il atteint moins de 1 % de celui de 5-HIAA (Schellenberg et Nalpas, 2001). Les taux de 5-HTOL et de 5-HIAA augmentent de manière très importante après consommation d'aliments riches en sérotonine. C'est pourquoi, dans le dépistage de l'alcoolisation, les résultats sont préférentiellement exprimés par le rapport 5-HTOL/5-HIAA. En effet, lors de la consommation d'alcool, le rapport 5-HTOL/5-HIAA augmente du fait d'une baisse du 5-HIAA et d'une augmentation du 5-HTOL. Le mécanisme physiopathologique suggéré qui sous-tend ces modifications est une compétition entre l'acétaldéhyde et le 5-HIAL (5-hydroxyindole-3-acétique) pour la formation de 5-HIAA et l'induction enzymatique de l'alcool déshydrogénase (ADH), par l'augmentation du rapport NADH/NAD. L'intérêt du rapport 5-HTOL/5-HIAA est qu'il reste élevé dans les urines jusqu'à 20 heures après la dernière prise d'alcool et alors que la détection de l'alcool ne se fait plus dans le sang ou l'urine. Ainsi, pour certains, la mesure du ratio 5-HTOL/5-HIAA est une voie intéressante dans le dépistage d'une consommation récente d'alcool, alors que celui-ci n'est plus détectable dans les liquides biologiques (Jones et Helander, 1999 ; Kroke et coll., 2001). Notons que le traitement par disulfirame augmente de manière importante le rapport par inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase.

Indicateurs d'une alcoolisation continue

Plusieurs marqueurs biologiques sont reconnus comme pertinents pour détecter des conduites d'alcoolisation.

Gamma-glutamyltransférase sérique

La gamma-glutamyltransférase (Whitfield, 2001) sérique est le marqueur biologique d'alcoolisation dont le dosage est le plus prescrit en France. Cette glycoprotéine enzymatique est impliquée dans le passage transmembranaire d'acides aminés qui intervient dans le métabolisme du glutathion. La consommation d'alcool, soit par le biais d'une induction de la synthèse de la gamma-glutamyltransférase (GGT), soit par la libération sérique du contenu des hépatocytes, notamment en cas de cytolyse, est susceptible de conduire à une augmentation du taux de GGT sérique. Ce taux de GGT ne peut en aucun cas être corrélé avec une estimation d'alcoolisation. De plus, faire la part entre une simple alcoolisation et une alcoolopathie, notamment une hépatopathie constituée, nécessite de s'entourer d'autres examens des fonctions hépatiques (cliniques, biologiques, morphologiques). Le dosage de la GGT est parfaitement standardisé (une variété de kits commerciaux employant des méthodes colorimétriques en cinétique ou en point final sont disponibles) et de faible coût.

Le problème principal de l'utilisation de la GGT, dans une optique de repérage de conduites d'alcoolisation, est sa faible spécificité (Sillanaukee et Olsson, 2001). En effet, de nombreuses conditions sont susceptibles d'augmenter le taux de l'enzyme circulant. Il en est ainsi de toute hépatopathie d'autre cause que l'alcoolisation, de pathologie des voies biliaires, de la prise de médicaments inducteurs enzymatiques, de la stéatose induite par l'obésité, le diabète ou l'hypertriglycémie. Mais l'enzyme peut également voir son taux augmenter en cas de trouble extra-hépatique : pathologie thyroïdienne, notamment hyperthyroïdie, maladies pancréatiques, affections cardiaques et broncho-pulmonaires, polyarthrite rhumatoïde... De plus, certains sujets présentent un taux de GGT élevé sans qu'aucune étiologie, y compris l'alcoolisation, ne soit retrouvée. La fréquence, la durée et le profil de l'alcoolisation requis pour provoquer une augmentation des concentrations de GGT ne sont toujours pas bien établis, même s'il est habituellement convenu qu'une alcoolisation quotidienne supérieure à 80 g par jour durant au moins trois semaines est nécessaire pour augmenter le taux de GGT sérique (Société française d'alcoologie, 2001). Hoeksema et De Bock (1993), ayant sélectionné des études publiées entre 1984 et 1993 sur une population rencontrant des problèmes avec l'alcool, attribuent à la GGT une sensibilité comprise entre 39 % et 90 % et une spécificité comprise entre 37 % et 94 %. La vulnérabilité individuelle et notamment hépatique à l'alcoolisation est un facteur crucial à prendre en compte dans l'interprétation des résultats. Néanmoins, puisque la GGT est un indicateur de souffrance hépatique, son dosage peut répondre à un certain nombre de demandes du prescripteur. Le considérer comme marqueur d'aptitude ou indicateur biologique « d'alcoolisme » dans le cadre médico-légal est abusif et inadéquat, en l'absence d'autres paramètres cliniques et biologiques.

Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT)

L'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALAT) sont également utilisées comme marqueurs biologiques d'une alcoolisation chronique. Les concentrations sériques de ces enzymes augmentent en cas d'alcoolisation et sont plus volontiers considérées comme un indice de souffrance hépatique et notamment de cytolyse. Le rapport ASAT/ALAT peut être utilisé pour distinguer une hépatopathie liée à l'alcool d'une autre hépatopathie. Comme la valeur de l'ASAT est souvent plus grande que le valeur de l'ALAT dans les hépatopathies alcooliques, un rapport supérieur à 1 suggère que l'alcool pourrait être à l'origine de l'hépatopathie (Allen et Litten, 2001). Hoeksema et De Bock (1993), sur la base d'études publiées entre 1984 et 1993 et portant sur des populations rencontrant des problèmes avec l'alcool, attribuent à l'ASAT une sensibilité comprise entre 48 % et 69 % et une spécificité comprise entre 68 % et 91 %. Ils attribuent au rapport ASAT/ALAT une sensibilité comprise entre 69 % et 87 % et une spécificité comprise entre 46 % et 85 %, quand il est supérieur à 1, et une sensibilité à 19 % et une spécificité à 99 % quand il est supérieur à 2. Des kits commerciaux sont utilisés pour déterminer la valeur de ces enzymes et sont basés sur la détermination colorimétrique ou ultraviolette du produit de la réaction, la formation de celui-ci étant proportionnelle à l'activité de l'enzyme.

Volume globulaire moyen

La détermination de la taille des globules rouges se fait avec des techniques de cytométrie de flux, mesurant facilement et de manière peu coûteuse le volume globulaire moyen (VGM). L'augmentation du volume globulaire moyen se rencontre dans les myélodysplasies, les déficiences en folates et en vitamine B12 et dans l'hypothyroïdie. Mais la cause la plus fréquente de l'augmentation du VGM est l'alcoolisation, probablement du fait de l'action directe de l'alcool sur la maturation des érythroblastes. Une macrocytose sans anémie est évocatrice d'étiologie alcoolique. Compte tenu de la demi-vie longue du globule rouge (40 jours), le VGM n'est pas très sensible aux changements significatifs de la conduite d'alcoolisation (Sharpe, 2001). Cependant, avec un *cut off* à 98, c'est un des marqueurs pertinents de l'alcoolisation au long cours (Allen et Litten, 2001). Hoeksema et De Bock (1993) attribuent au VGM une sensibilité comprise entre 25 % et 87 % et une spécificité comprise entre 60 % et 99 %.

Dosage de la CDT

Stibler et coll. (1978) ont rapporté l'existence d'une bande protéique anormale, identifiée comme étant une fraction de transferrine partiellement désialylée, dans le liquide céphalorachidien et dans le sérum de sujets alcooliques. Le dosage de la CDT (*Carbohydrate-Deficient Transferrin*) a ainsi été proposé comme examen de repérage de l'alcoolisation. La transferrine est une bêtaglycoprotéine de 80 000 daltons présentant plusieurs niveaux d'hétérogénéité. Si l'alcool ne semble pas affecter la synthèse de la chaîne

polypeptidique, il affecte sa glycosylation en diminuant l'activité des enzymes responsables de celle-ci (mannosyl transférase, galactosyl transférase et sialyl transférase) et en augmentant l'activité sialidase (Xin et coll., 1995). La CDT reflète plutôt la consommation d'alcool des deux dernières semaines. Chez les alcooliques (pour revue Schellenberg et Murray, 2000) en début de traitement, la sensibilité moyenne est de 72 % contre 59 % pour la GGT. Avec des seuils de consommation de 24 g à 80 g/jour, la GGT et la CDT ont des sensibilités voisines peu élevées, de l'ordre de 0,43. La CDT apparaît plus sensible que la GGT chez les sujets jeunes (Sillanaukee et coll., 1998). La sensibilité de la CDT apparaît meilleure, à seuil de consommation alcoolique identique, chez les sujets alcooliques que chez les sujets abuseurs asymptomatiques. La spécificité moyenne de la CDT est 92 % pour les sujets dont la consommation varie de 5 g à 60 g par jour. Elle est supérieure à 85 % quand le seuil de consommation est inférieur à 40 g/jour. Au cours des maladies hépatiques, la spécificité de la CDT reste élevée, avec une valeur de 91 %, alors que celle de la GGT est basse (36 %).

Il a également été montré que la variation de la valeur de la CDT, à la différence de celle de la GGT, est un bon témoin de la consommation d'alcool chez les sujets en bonne santé et chez les sujets alcooliques. La CDT détecte mieux les sujets à consommation irrégulière et la GGT, ceux à consommation régulière (consommation moyenne quotidienne de 80 g). La littérature avance qu'une exposition de 50 g à 80 g/jour durant 15 jours augmente le taux de CDT chez 81 % à 94 % des sujets. Pour la GGT, une exposition supérieure à 80 g/jour pendant plusieurs semaines est nécessaire. On souligne néanmoins l'extrême variabilité individuelle de modification de ces marqueurs à l'exposition. La décroissance de la CDT au cours du sevrage est observée chez tous les patients ayant une CDT initiale élevée et la majorité de ceux dont la valeur de CDT est inférieure à la valeur seuil (Planche et coll., 1997). La normalisation s'effectue en 2 à 4 semaines (Sillanaukee et coll., 1999).

Détermination de scores composites

La détermination de scores composites a également été proposée. La diminution du taux de l'urée et du nombre de plaquettes, et l'augmentation du taux des triglycérides et de la bilirubine conduisent à évoquer la prise d'alcool en cas d'anomalies. Un score composite a été proposé dans la détection des conduites d'alcoolisation (EDAC : *Early detection of alcohol consumption score*) à partir d'examens biologiques usuels (Bean et coll., 2001). Ce modèle permet de distinguer 98 % des sujets ayant une forte consommation et 95 % des sujets à consommation plus faible. Sillanaukee et Olsson (2001) ont proposé un score composé des résultats de CDT et de GGT, sur la base de ces paramètres. Ce modèle est appelé G-CDT et défini ainsi : $G\text{-CDT} = 0,8 \ln(GGT) + 1,3 \ln(CDT)$. Les sensibilités et spécificités moyennes de ce modèle sont de 75 % et 93 % pour la G-CDT, 58 % et 94 % pour la CDT, et 55 % et 90 % pour la GGT, concernant les hommes. Elles sont de 68 % et 96 % pour la G-CDT, 40 % et 94 % pour la CDT et 52 % et 96 % pour la GGT, en ce qui

concerne les femmes. Ce nouveau marqueur est donc simple à prendre en compte. Il différencie les sujets à forte consommation des sujets à consommation occasionnelle.

Indicateurs chez les femmes enceintes

Tous les marqueurs ne présentent pas la même fiabilité.

GGT et VGM

La GGT et le VGM restent des marqueurs de référence. Sarkola et coll. (2000) comparent l'utilité de la CDT, du ratio CDT/transferrine, de l'hémoglobine acétaldéhyde, du VGM et de la GGT dans le suivi de femmes consommatrices d'alcool durant la grossesse. L'étude inclut 44 femmes consommant de l'alcool et/ou des drogues, parmi lesquelles 13 femmes consommant plus de 8 verres/semaines, vues pendant la 8^e et la 24^e semaine de gestation, et 62 femmes non consommatrices comme témoins. Cette étude met en évidence que 8 consommatrices sur 13 ont donné naissance à un enfant porteur de FAE (*Fœtal alcohol effects*). Le VGM et l'activité de la GGT sont plus élevés chez les femmes consommant plus de 8 verres par semaine que chez les femmes consommant moins de 8 verres par semaine. Le VGM et l'activité de la GGT sont également plus élevés chez les femmes donnant naissance à des enfants porteurs de FAE, comparativement aux femmes ayant donné naissance à des enfants apparemment sains.

CDT et transferrine acétaldéhyde

La CDT et la transferrine acétaldéhyde ne sont pas corrélées avec la consommation d'alcool et l'apparition de FAE. De plus, elles sont augmentées par la grossesse, alors que le ratio CDT/transferrine diminue, la valeur de référence de la CDT étant beaucoup plus élevée durant la grossesse (33 U/l) que chez les femmes non enceintes (26 U/l) (Sarkola et coll., 2000). Cette limite dans l'utilisation de la CDT durant la grossesse a été également relevée par Stauber et coll. (1996), Grimsrud (1997), suggérant l'utilisation du % CDT chez les femmes enceintes. Dans une récente revue de la littérature concernant les marqueurs biologiques de l'alcoolisation des femmes enceintes du *National institute on alcohol abuse and alcoholism* (Bearer, 2001), l'auteur conclut à l'utilité du développement de nouveaux marqueurs biologiques.

Il apparaît que les marqueurs biologiques classiques sont susceptibles de dépister avec les mêmes sensibilité et spécificités qu'en population générale les conduites d'alcoolisation chez les femmes enceintes. En revanche, les consommations d'alcool déjà potentiellement dangereuses ne peuvent pas être détectées.

Nouvelles méthodes de détection

Les potentialités de liaison de l'acétaldéhyde avec les protéines intra- et extracellulaires ont conduit au développement d'hypothèses physiopathologiques concernant la toxicité de l'éthanol *via* son premier métabolite, et à de nouvelles méthodes de détection de la consommation. La détection des auto-anticorps anti-adduits appartient encore au domaine de la recherche, et serait le témoin d'alcoolopathie potentielle ou actuelle (Viitala et coll., 2000). La liaison de l'acétaldéhyde avec l'hémoglobine a conduit à proposer le dosage de l'hémoglobine acétaldéhydée (HbAch) (Sillanaukee et coll., 1991), par analogie avec l'hémoglobine glycosylée. Le WBAA mesure quant à lui les adduits présents dans le sang total (Bean et coll., 2001). Ces méthodes ne sont pas disponibles pour une pratique courante en France. L'utilisation d'un marqueur biologique de l'alcoolisation nécessite en préalable de se poser la question de ce que l'on attend du dosage : dépistage d'une alcoolisation masquée potentiellement dangereuse pour l'individu et/ou la société ? dépistage d'une alcoolopathie potentielle ou constituée ? outil de prise en charge en tant que *feedback* motivationnel et d'évaluation du soin ? La proposition d'un dosage, le choix du marqueur, la fréquence des évaluations seront guidés par ce préalable indispensable.

En conclusion, l'utilisation d'un marqueur biologique de l'alcoolisation nécessite au préalable de se poser la question de ce que l'on attend du dosage : dépistage d'une alcoolisation masquée potentiellement dangereuse pour l'individu et/ou la société ? dépistage d'une alcoolopathie potentielle ou constituée ? outil de prise en charge en tant que *feedback* motivationnel et d'évaluation du soin ? La proposition d'un dosage, le choix du marqueur, la fréquence des évaluations seront guidés par ce préalable indispensable, le problème crucial en matière de consommation d'alcool étant de pouvoir nouer un dialogue quant à son mode d'utilisation. L'alcool étant un produit de distribution et d'usage courants, un certain nombre de règles d'utilisation peuvent être énoncées, de risques encourus évalués et de dommages induits repérés. La fonction majeure des questionnaires standardisés et des marqueurs biologiques est la promotion de ce dialogue autour de la consommation d'alcool, dans une relation d'aide au sujet consommateur.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMS WL, BARRY KL, FLEMING MF. Screening for problem drinking in older primary care patients. *Jama* 1996, **25** : 1964-1967

AERTGEERTS B, BUNTINX F, BANDE-KNOPS J, VANDERMEULEN C, ROELANTS M et coll. The Value of CAGE, CUGE, and AUDIT in screening for alcohol abuse and dependence among college freshmen. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 53-57

- AERTGEERTS B, BUNTINX F, ANSOMS S, FEVERY J. Screening properties of questionnaires and laboratory tests for the detection of alcohol abuse or dependence in a general practice population. *Br J Gen Pract* 2001, **51** : 206-217
- ALLEN JP, LITTEN RZ, FERTIG JB, BABOR T. A Review of research on the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 613-619
- ALLEN JP, LITTEN RZ. The Role of laboratory tests in alcoholism treatment. *J Subst Abuse Treat* 2001, **20** : 81-85
- BEAN P, HARASYMIW J, PETERSON CM, JAVORS M. Innovative technologies for the diagnosis of alcohol abuse and monitoring abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 309-316
- BEARER CF. Markers to detect drinking during pregnancy. *Alcohol Res Health* 2001, **25** : 210-218
- BOHN MJ, BABOR TF, KRANZLER HR. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) : validation of a screening instrument for use in medical settings. *J Stud Alcohol* 1995, **56** : 423-432
- BORG S. Treatment of alcohol dependence : experiences of using biological markers in monitoring and prevention of relapse. *Alcohol Alcohol* 1996, **31** : 621-624
- BRADLEY KA, BOYD-WICKIZER J, POWELL SH, BURMAN ML. Alcohol screening questionnaires in women : a critical review. *Jama* 1998, **280** : 166-171
- CHANG G. Alcohol-screening instruments for pregnant women. *Alcohol Res Health* 2001, **25** : 204-209
- CHANG G, WILKINS-HAUG L, BERMAN S, GOETZ MA, BEHR H, HILEY A. Alcohol use and pregnancy : improving identification. *Obstet Gynecol* 1998, **91** : 892-898
- CHANG G, GOETZ MA, WILKINS-HAUG L, BERMAN S. Identifying prenatal alcohol use : screening instruments versus clinical predictors. *Am J Addict* 1999, **8** : 87-93
- CHUNG T, COLBY SM, BARNETT NP, ROHSENOW DJ, SPIRITO A, MONTI PM. Screening adolescents for problem drinking : performance of brief screens against DSM-IV alcohol diagnoses. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 579-587
- CONLEY TB. Construct validity of the MAST and AUDIT with multiple offender drunk drivers. *J Subst Abuse Treat* 2001, **20** : 287-295
- DAWE S, SEINEN A, KAVANAGH D. An Examination of the utility of the AUDIT in people with schizophrenia. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 744-750
- DEVEAUX M. Alcool éthylique. In : Toxicologie et pharmacologie médicolégales. KINTZ P ed, Elsevier Option/Bio, Paris 1998 : 111-126
- DEVEAUX M. L'alcool. In : Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile. MURA P ed, Elsevier Option/Bio, Paris 1999 : 3-19
- EWING JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *Jama* 1984, **252** : 1905-1907
- FIELLIN DA, REID MC, O'CONNOR PG. Screening for alcohol problems in primary care : a systematic review. *Arch Intern Med* 2000, **160** : 1977-1989

GORDON AJ, MAISTO SA, MCNEIL M, KRAEMER KL, CONIGLIARO RL, KELLEY ME, COMGLIARO J. Three questions can detect hazardous drinkers. *J Fam Pract* 2001, **50** : 313-320

GRIMSRUD K. Increased carbohydrate-deficient transferrin during pregnancy and relation to sex hormones : %CDT will not yield false positive results. *Alcohol Alcohol* 1997, **32** : 537-538

HOEKSEMA HL, DE BOCK GH. The value of laboratory tests for screening and recognition of alcohol abuse in primary care patients. *J Fam Pract* 1993, **37** : 268-276

JONES AW, HELANDER A. Time course and reproducibility of urinary excretion profiles of ethanol, methanol, and the ratio of serotonin metabolites after intravenous infusion of ethanol *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1921-1926

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE. Arrêté du 6 mars 1986 relatif à la technique de la recherche et du dosage d'alcool dans le sang, 16 mars 1986 : 4365

KARNO M, GRANHOLM E, LIN A. Factor structure of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in a mental health clinic sample. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 751-758

KROKE A, KLIPSTEIN-GROBUSCH K, HOFFMANN K, TERBECK I, BEING H, HELANDER A. Comparison of self-reported alcohol intake with the urinary excretion of 5-hydroxytryptophol : 5-hydroxyindole-3-acetic acid, a biomarker of recent alcohol intake. *Br J Nutr* 2001, **85** : 621-627

MALANDAIN H, BOURDON JH, CANO Y, CAPOLAGHI B, DAVID P et coll. Etude multicentrique du dosage automatisé de l'éthanolémie par méthode enzymatique *Toxicorama* 1997, **3** : 157-69

PLANCHE F, HOURCADE F, ALBUISSON E, MEUNIER MN, PLANCHE R, REYNAUD M. Dosage de la carbohydrate deficient transferrin : diagnostic des patients alcooliques dépendants à gamma GT normales. *Alcoologie* 1997, **19** : 407-412

RAMIREZ D, DARNE B, LOMBRAIL P, ATHUIL L, CRNAC J et coll. Prévalence des maladies alcooliques dans un hôpital universitaire de la banlieue parisienne. *Presse Med* 1990, **19** : 1571-1575

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. Alcohol consumption and pregnancy. *RCOG guideline* n° 9, 1996

RUSSELL M, MARTIER SS, SOKOL RJ, MUDAR P, BOTTOMS S, JACOBSON S, JACOBSON J. Screening for pregnancy risk-drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 1156-1161

RUSSELL M, MARTIER SS, SOKOL RJ, MUDAR P, JACOBSON S, JACOBSON J. Detecting risk drinking during pregnancy : a comparison of four screening questionnaires. *Am J Public Health* 1996, **86** : 1435-1439

SARKOLA T, ERIKSSON CJ, NIEMELA O, SILLANAUKEE P, HALMESMAKI E. Mean cell volume and gamma-glutamyl transferase are superior to carbohydrate-deficient transferrin and hemoglobin-acetaldehyde adducts in the follow-up of pregnant women with alcohol abuse. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000, **79** : 359-366

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.

- SCHMITT G, DROENNER P, SKOPP C, ADERJAN R. Ethyl glucuronide concentration in serum of human volunteers, teetotalers, and suspected drinking drivers. *J Forensic Sci* 1997, **42** : 1099-1102
- SCHELLENBERG F, MOURRAY H. La transferrine déficiente en hydrates de carbone : quoi de neuf 20 ans plus tard ? *Ann Biol Clin* 2000, **58** : 298-309
- SCHELLENBERG F, NALPAS B. Marqueurs périphériques, perspectives d'avenir. *Pathol Biol* 2001, **49** : 775-780
- SHARPE PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Ann Clin Biochem* 2001, **38** : 652-654
- SILLANAUKEE P, SEPPA K, KOIVULA T. Effect of acetaldehyde on hemoglobin : HbA1ach as a potential marker of heavy drinking. *Alcohol* 1991, **8** : 377-381
- SILLANAUKEE P, AALTO M, SEPPA K. Carbohydrate-deficient transferrin and conventional alcohol markers, as indicators for brief intervention among heavy drinkers in primary health care. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 892-896
- SILLANAUKEE P, PONNIO M, SEPPA K. Sialic acid : new potential marker of alcohol abuse. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1039-1043
- SILLANAUKEE P, OLSSON U. Improved diagnostic classification of alcohol abusers by combining carbohydrate-deficient transferrin and G-glutamyl transferase. *Clin Chem* 2001, **47** : 681-685
- SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ALCOOLOGIE. Recommandations pour la pratique clinique. Les conduites d'alcoolisation. Lecture critique des classifications et définitions. Quel objectif thérapeutique ? Pour quel patient ? Sur quels critères ? *Alcoologie et addictologie* 2001, **23** suppl. 4
- SOKOL RJ, MARTIER SS, AGER JW. The T-ACE questions : practical prenatal detection of risk drinking. *Am J Obstet Gynecol* 1989, **160** : 863-868 ; discussion 868-870
- STAUBER RE, JAUK B, FICKERT P, HAUSLER M. Increased carbohydrate-deficient transferrin during pregnancy : relation to sex hormones. *Alcohol Alcohol* 1996, **31** : 389-392
- STIBLER H, ALLGULANDER C, BORG S, KJELLIN KG. Abnormal microheterogeneity of transferrin in serum and cerebrospinal fluid in alcoholism. *Acta Med Scand* 1978, **204** : 49-56
- VOLTAIRE A, BECK O, BORG S. Urinary 5-hydroxytryptophol : a possible marker of recent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1992, **16** : 281-285
- VIITALA K, MAKKONEN K, ISRAEL Y, LEHTIMAKI T, JAAKKOLA O et coll. Autoimmune responses against oxidant stress and acetaldehyde-derived epitopes in human alcohol consumers. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1103-1109
- WHITFIELD JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001, **38** : 263-355
- XIN Y, LASKER SM, LIEBER CS. Serum carbohydrate-deficient transferrin : mechanism of increase after chronic alcohol intake. *Hepatology* 1995, **22** : 1462-1468