

Réduction des risques et des dommages appliquée à l'alcool: une expertise INSERM et des questions pratiques

Pierre Poloméni, Guillaume Airagnes

▶ To cite this version:

Pierre Poloméni, Guillaume Airagnes. Réduction des risques et des dommages appliquée à l'alcool : une expertise INSERM et des questions pratiques. Politiques des drogues, 2022, 2, pp.25-33. hal-03621508

HAL Id: hal-03621508 https://cnam.hal.science/hal-03621508v1

Submitted on 28 Mar 2022

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.

RÉDUCTION DES RISQUES ET DES DOMMAGES APPLIQUÉE À L'ALCOOL : UNE EXPERTISE INSERM ET DES QUESTIONS PRATIQUES

Pierre Polomeni et Guillaume Airagnes médecins psychiatres-addictologues

La Réduction des Risques et des Dommages (RDRD) s'est développée depuis les années 80, comme technique ou postulat afin de limiter ou d'éviter une altération de la santé des usagers du fait de leur consommation de drogues. Plusieurs concepts ont été développés, tels que le gradualisme, qui construit un pont entre les différentes postures de prise en charge; « L'approche gradualiste est un enrichissement mutuel entre l'abstinence et la RDRD en mettant l'accent sur les forces respectives et la complémentarité de ces deux paradigmes » (Marlatt, 1996; Kellogg, 2003).

L'approche gradualiste se conçoit comme des interventions tout au long du comportement de consommation, ce qui implique des adaptations et des méthodes différentes selon les temps de vie de l'usager : elle construit des attitudes en faisant alliance avec les compétences et les besoins des usagers (*Harm Reduction Therapy*, Denning, 1998). Elle évite des attitudes stigmatisantes ou moralistes, pour se rapprocher de l'usager-citoyen respecté dans sa manière de vivre.

La loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 dite de Modernisation du Système de Santé renforce ce principe en dépassant la question du risque infectieux chez les usagers de drogues par voie intraveineuse pour élargir le périmètre de la RDRD à l'ensemble des substances psychoactives et des modalités d'usage.

Réductions des dommages liés à l'alcool

En matière d'alcool, la RDRD s'est imposée plus tardivement, d'abord en opposition avec l'abstinence, puis en cohérence avec elle depuis qu'il est établi que les risques et les dommages liés à la consommation d'alcool sont dose-dépendants (Maremmani et coll., 2015).

Cet « usage moins nocif de l'alcool », faisant écho à « l'injection à moindre risque » a été accompagné par la reconnaissance d'un certain nombre de postures soignantes et d'outils, médicamenteux ou non, susceptibles d'améliorer la qualité de vie des personnes ayant un usage d'alcool à risque ou une dépendance

à l'alcool (Sobell, 1973). Parallèlement, dénoncer les actions marketing des alcooliers visant à recruter de nouveaux consommateurs et renforcer la Loi Évin ont également été identifiées comme des actions de réduction des risques (recommandations Inserm 2021).

Dans le cadre de la stratégie gouvernementale de lutte contre les drogues et les conduites addictives 2013-2017, la MILDECA et le ministère en charge de la Santé ont sollicité l'Inserm pour la réalisation d'une expertise collective afin d'actualiser les connaissances scientifiques sur l'alcool, ses effets sur la santé, les niveaux et modalités d'usages associés à sa consommation en France ainsi que les stratégies de prévention efficaces. Ce rapport, paru en 2021, a permis aux auteurs d'émettre des recommandations d'actions et de recherches qui pourront contribuer à l'amélioration des connaissances des effets sociaux et sanitaires de la consommation d'alcool dans l'objectif de renforcer la prévention auprès de la population à différents niveaux.

Une partie de ce rapport est consacrée à l'approche « clinique » de la RDRD et à une analyse des stratégies de prise en charge des différents types de consommateurs. L'expertise distingue trois types de consommation et adopte les terminologies suivantes : consommation à faible risque, consommation à risque (sans dépendance) et dépendance (parmi les consommateurs à risque).

Sur le plan clinique, la RDRD vise plusieurs objectifs :

- Faciliter l'accès aux soins à un usager acteur de sa santé. En effet, il existe un défaut majeur d'accès aux soins des patients dépendants à l'alcool car seulement 10 % d'entre eux bénéficieraient de soins addictologiques. Contrairement aux idées reçues, le déficit motivationnel à changer ses comportements vis-à-vis de l'alcool n'est pas la seule explication pour rendre compte de cette situation. En effet, environ la moitié des patients se rendent à une consultation d'addictologie qui leur a été préconisée à l'occasion de leur passage dans un service d'accueil des urgences.
- Réduire les dommages liés à l'usage d'alcool. Une réduction des consommations montre en effet, dans de multiples travaux scientifiques, son rôle déterminant dans la réduction des dommages.
- Proposer une alternative à une approche « zéro tolérance » et promouvoir l'accès à des soins addictologiques adaptés aux attentes et aux besoins des patients. Environ la moitié des patients dépendants ne souhaitent pas arrêter totalement l'usage de l'alcool. Il apparaît alors comme prioritaire de faciliter leur entrée dans les soins, avec des objectifs thérapeutiques pragmatiques en fonction de ce que le

sujet est prêt à accepter. Pour ces patients, un objectif initial de réduction plutôt que d'arrêt de l'usage est donc à proposer. La réduction de la consommation a effectivement montré de nombreux avantages parmi lesquels la possibilité d'effectuer des entretiens motivationnels destinés à favoriser la motivation à des objectifs plus ambitieux, la prise en charge des comorbidités sociales, somatiques, psychiatriques et addictologiques et la réduction des risques et des dommages.

Partir des besoins et des compétences des personnes

Ce « principe de santé » exige d'aller vers des usagers, de tenir compte de leurs compétences et de leurs choix. Différentes stratégies thérapeutiques complémentaires sont utilisées en fonction du stade de la prise en charge. « *Start where the client is* » impose d'accepter l'autre tel qu'il est et de construire avec lui une réponse à ses besoins (Vakharia et Little, 2017).

Ainsi, avoir une vision « chronologique du parcours de vie » d'un usager doit amener à faire le meilleur choix (intervention, outil, etc.) à chaque moment de sa vie, en incluant l'abstinence parmi les stratégies thérapeutiques potentielles (Coppel, 2016).

Il faut en déduire une position centrée sur un « ici et maintenant », en aidant à aménager la rencontre entre un individu et un produit et en s'adaptant aux conditions de la consommation (Jauffret-Roustide, 2011). Il s'agit donc d'adopter une approche pragmatique de santé publique qui rompt avec la condamnation des consommations et des consommateurs (Tatarsky, 2003).

Chez certaines personnes marginalisées, sans hébergement, consommant par exemple des alcools frelatés ou dans des conditions dangereuses, et étant dans l'incapacité de limiter leurs usages, le fait de créer ou de maintenir du lien et de prioriser la « mise à l'abri » amène à proposer de façon organisée des boissons dont la quantité, le type et les heures sont convenus, à l'instar des MAP canadiens « managed alcohol program ». Cette RDRD n'évolue pas dans le champ de la réduction, mais dans l'aide à l'aménagement des consommations, dans une prévention des accidents liés à des alcoolisations dangereuses (Muckle, 2012).

De plus, il existe des liens bilatéraux entre l'absence de domicile fixe et la dépendance à l'alcool. Ainsi, la reprise d'un logement est à considérer comme une urgence thérapeutique chez tous les patients sans domicile fixe présentant une dépendance à l'alcool. Autrement dit, l'accès au logement ne devrait pas être assujetti à l'observance préalable aux soins addictologiques.

Sur le plan du soin, associée parfois à certains médicaments, la réduction des consommations est obtenue grâce à des entretiens ciblant la quantification précise des boissons absorbées ainsi que les « manières de boire ». Des objectifs, réalistes et hiérarchisés, sont alors fixés, adaptés aux possibilités des personnes (qui sont parties prenantes de cette réduction et de ces objectifs).

Les techniques d'interventions brèves (RPIB) et d'entretien motivationnel permettent d'augmenter le nombre de personnes prenant conscience de leur consommation, de les aider à identifier des changements possibles et de favoriser leur accès aux soins (Nice, 2011; Connor et coll., 2016; Mann et coll., 2017). La mobilisation d'associations, telles que les mouvements d'entraide, de patients experts et l'éducation thérapeutique, s'avère nécessaire.

Les médecins, tout en reconnaissant leur légitimité à intervenir et l'adéquation entre la pathologie et leur place, expriment une faible confiance en eux et une faible satisfaction professionnelle quant à la prise en charge des consommations à risque (Blanquet et coll., 2015). Des formations réalisées chez les professionnels ou auprès d'étudiants participant à des réunions d'alcooliques anonymes, ont considérablement modifié leur savoir-faire et leurs perceptions (Kastenholz et Agarwal, 2016). Lappin fait le même constat aux urgences. Il évalue le devenir des patients consultant pour un problème lié à l'alcool : leur devenir s'améliore lorsque les soignants sont formés spécifiquement, se traduisant par une utilisation « en routine », c'est-à-dire « naturelle », des outils de repérage (Lappin et coll., 2018).

Des techniques non médicamenteuses

En termes de prise en charge, concernant les consommateurs d'alcool à risque, les psychothérapies et les thérapies médicamenteuses constituent les axes majeurs, mais de nombreuses autres possibilités sont décrites. Ces autres interventions doivent être sérieusement évaluées afin d'éviter les échecs potentiellement associés à des interruptions dans la prise en charge.

La plupart des techniques non médicamenteuses sont indiquées pour les patients ayant un usage d'alcool à risque. Ainsi, l'activité physique au regard de la RDRD a un rôle positif sur les facteurs de risque de consommation (motivation, état de santé, éléments anxio-dépressifs...).

Différentes techniques, malgré un intérêt théorique et des résultats partiels, n'ont pas encore fait leurs preuves (notamment l'efficacité sur la réduction des consommations et la durée de l'effet). Nous pouvons citer les techniques d'électrostimulation (tDCS) et de stimulation magnétique répétitive (rTMS)

transcrâniennes du cerveau, le neurofeedback et l'acupuncture. Ces techniques sont l'objet d'un nombre important d'études, soulignant leur intérêt pour les équipes de recherche internationales. Des recherches complémentaires semblent indispensables, et ceci est recommandé par l'Inserm.

Parallèlement à ces techniques, deux modalités d'interventions ou de soutien se distinguent et présentent un intérêt majeur :

- Les groupes d'auto—support ou d'entraide (par exemple Alcooliques Anonymes) dont le rôle, bien identifié dans de multiples publications, d'aide à la motivation et d'accompagnement renforce les capacités de résilience des usagers. Le support apporté par les groupes serait à la fois « spirituel, informationnel, émotionnel, instrumental » (Brooks et coll., 2017).
- Les interventions utilisant Internet ou des applications sur un ordinateur ou un smartphone participent à un meilleur repérage, à une meilleure évaluation, à une bonne diffusion de messages informatifs, et multiplient les possibilités de consultations (Quanbeck et coll., 2014). Dans les prochaines années, une meilleure compréhension de leurs mécanismes d'actions et une validation des outils efficaces parmi une masse d'applications aux contours flous seront à réaliser.

Stratégies de prise en charge des personnes dépendantes de l'alcool

La dépendance à l'alcool correspond au stade le plus sévère du trouble de l'usage de l'alcool. Elle se caractérise par son évolution chronique, imposant une prise en charge au long cours visant à traiter les épisodes aigus et prévenir les rechutes. Les études montrent l'intérêt de promouvoir une approche médicale de la dépendance à l'alcool à l'image de celle des autres maladies chroniques. Cela devrait notamment passer par une attention toute particulière accordée à l'annonce diagnostique. Chez les patients dépendants, il s'agit d'encourager les approches visant un objectif thérapeutique initial fondé sur un objectif pragmatique en adéquation avec le stade motivationnel du patient, tout en considérant l'arrêt de l'usage comme l'objectif final à privilégier.

Il est désormais bien établi que la dépendance à l'alcool suit un modèle biopsychosocial nécessitant une prise en charge globale (Wallace, 1993). La prise en charge de la dépendance à l'alcool repose donc sur une approche multimodale (USDHHS, 2016). Les principales composantes de la prise en charge sont l'utilisation d'outils psychothérapeutiques, les traitements médicamenteux, la remédiation cognitive, la réhabilitation sociale incluant les prises en charge résidentielles et le traitement des comorbidités : co-addictions, troubles

psychiatriques co-occurrents et pathologies somatiques (Connor et coll., 2016; SFA, 2015; Vabret et coll., 2016). Pour prendre en compte tous ces aspects de la prise en charge, la littérature rapporte les bénéfices d'une prise en charge intégrative, par opposition aux prises en charge séquentielles ou en parallèle non coordonnées entre elles (Savic et coll., 2017). Dans tous les cas, il s'agit de prendre en charge le patient dans sa globalité avec pour finalité une amélioration de la qualité de vie des patients et de leur accès aux soins ainsi que la facilitation de leur rétablissement (Crockford et coll., 2015). À défaut, une coordination étroite avec les soins primaires, la prise en charge des co-addictions, des troubles psychiatriques co-occurrents, des troubles du sommeil et de la douleur chronique est à encourager.

Concernant les stratégies psychothérapeutiques, les stratégies motivationnelles permettent d'améliorer l'efficacité des interventions psychosociales plus intensives à proposer aux sujets dépendants. Les interventions suivantes ont montré un bénéfice :

- La thérapie cognitive et comportementale (TCC).
- De nombreuses publications récentes ont étudié l'efficacité de la thérapie des contingences (McPherson et coll., 2018). Son principe repose sur l'utilisation de renforçateurs, la plupart positifs (des cadeaux), pour conditionner le choix d'un sujet, afin de lui faire prendre une option plus attractive pour lui que l'abstinence seule (Cottencin et coll., 2018).
- La méditation de pleine conscience.

À l'inverse, la thérapie d'exposition, qui est une thérapie comportementale visant à moduler les réponses comportementales conditionnées lors de l'exposition à des stimuli associés à l'usage de substance, n'a pas montré à ce jour d'efficacité dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool, ni sur le nombre de jours de consommation ni sur le nombre d'unités par jour (Mellentin et coll., 2017).

En amont de la mise en œuvre d'un sevrage thérapeutique de l'alcool, les professionnels doivent anticiper du mieux possible le projet de soins destiné à prévenir la rechute. La préparation du sevrage thérapeutique devrait inclure la réduction de la consommation, ou à défaut, la stabilisation à l'aide de stratégies motivationnelles. En l'absence de projet d'arrêt de l'usage au décours du sevrage, la balance bénéfice-risque n'est pas en faveur de la réalisation de sevrages itératifs.

Importance des TCLA

Les troubles cognitifs liés à l'alcool (TCLA) concernent au moins la moitié des patients présentant une dépendance à l'alcool. Les TCLA peuvent altérer la

motivation à changer de comportement, ils entrainent des difficultés d'apprentissage et peuvent diminuer l'efficacité des stratégies thérapeutiques utilisées en addictologie, notamment celle des entretiens motivationnels. Encourager le repérage systématique des TCLA ainsi que leur prise en charge chez tous les patients présentant une dépendance à l'alcool est donc indispensable.

Une attention particulière en cas de facteurs de vulnérabilité

Une littérature a récemment émergé, portant sur la recherche de facteurs prédictifs de succès de la prise en charge (Creswell et Chung, 2018), et la nécessité d'adapter la prise en charge à des profils spécifiques de patients, notamment pour éviter un défaut d'accès aux soins plus important pour ces populations. Par exemple, les femmes pourraient se voir proposer moins fréquemment une prise en charge hospitalière que les hommes (Bazargan-Hejazi et coll., 2016). Elles pourraient nécessiter une prise en charge plus intensive de leur symptomatologie dépressive au décours d'un sevrage (Petit et coll., 2017) et des groupes de TCC dédiés aux femmes pourraient s'avérer utiles (Epstein et coll., 2018).

Les sujets de plus de 65 ans pourraient également nécessiter une prise en charge spécifique. Chez les sujets âgés, l'addiction à l'alcool est la plus fréquente des dépendances (Griner-Abraham et Bodenez, 2007) et ces patients rencontrent les mêmes difficultés d'accès aux soins que les sujets plus jeunes, voire davantage, avec seulement 1/3 des patients diagnostiqués et environ 10 % qui bénéficieraient d'une prise en charge (Menecier et coll., 2003). La tolérance physique à l'alcool diminue avec l'âge et la majorité de la mortalité associée au trouble lié à l'usage de l'alcool concerne des sujets de plus de 65 ans (Paille, 2013).

En conclusion

Les données actuelles confirment que le repérage précoce et l'intervention brève (RPIB) par un professionnel de santé de premier recours fait partie des stratégies les plus efficaces pour inciter les individus à diminuer leur consommation d'alcool (Babor et Grant, 1992; Michaud et coll., 2013). Or cette pratique est encore trop peu répandue et serait une des actions les plus « coût-efficaces » pour une RDRD alcool. La poursuite initiale d'un objectif de réduction de la consommation a constitué une avancée majeure dans l'amélioration de l'accès aux soins des patients ayant un usage d'alcool à risque ainsi que chez ceux qui sont dépendants à l'alcool, et la réalisation de cet objectif est associé à de nombreux bénéfices, y compris sur la mortalité. Un objectif d'abstinence devrait néanmoins être secondairement envisagé dès lors qu'il apparaît envisageable pour les patients dépendants de l'alcool. Enfin, la prise en charge de l'urgence sociale semble

prioritaire pour permettre la mise en place de soins efficaces de la dépendance à l'alcool.

Bibliographie

Inserm. Réduction des dommages associés à la consommation d'alcool. Collection Expertise collective. Montrouge : EDP Sciences, 2021

Puis, par ordre d'appel dans le document :

Marlatt GA. Harm reduction: come as you are. Addict Behav 1996; 21:779-88.

Kellogg SH. On "Gradualism" and the building of the harm reduction-abstinence continuum. *J Subst Abuse Treat* 2003; 25: 241-7.

Denning P. Therapeutic interventions for people with substance abuse, HIV, and personnality disorders: harm reduction as a unifying approach. *Psychother Practice* 4 1998.

Maremmani I, Cibin M, Pani PP, et al. Harm reduction as "continuum care" in alcohol abuse disorder. *Int J Environ Res Public* Health 2015; 12: 14828-41.

Sobell MB, Sobell LC. Alcoholics treated by individualized behavior therapy: one year treatment outcome. *Behav Res Ther* 1973; 11:599-618.

Vakharia SP, Little J. Starting where the client is: harm reduction guidelines for clinical social work practice. *Clin Soc Work J* 2017; 45: 65-76.

Coppel A. Quelles définitions des conduites addictives, des risques et de la RdRD? Quels en sont les principes fondateurs et les objectifs aujourd'hui? Pour la construction d'un consensus sur la définition de la RdRD. Principes fondateurs, pratiques professionnelles et objectifs. In : Audition publique à l'initiative de la FFA. Réduction des risques et des dommages liés aux conduites addictives, 7-8 avril 2016, Paris. *Alcoologie Addictologie* 2016; 38 : 207-27.

Jauffret-Roustide M. Réduction des risques : succès et limites du modèle à la française (2011). *Alcoologie Addictologie* 2011 ; 33 : 101-10.

Tatarsky A. Harm reduction psychotherapy: extending the reach of traditional substance use treatment. *J Subst Abuse Treat* 2003 ; 25 : 249-56.

Muckle W, Muckle J, Welch V, et al. Managed alcohol as a harm reduction intervention for alcohol addiction in populations at high risk for substance abuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD006747.

Nice. *Alcohol-use disorders : diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence – Clinical guidelines.* Manchester, UK : National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011.

Connor JP, Haber PS, Hall WD. Alcohol use disorders. Lancet 2016; 387: 988-98. Mann K, Aubin HJ, Witkiewitz K. Reduced drinking in alcohol dependence treatment, what is the evidence? *Eur Addict Res* 2017; 23: 219-30.

Blanquet M, Peyrol MF, Morel MF, et al. Médecine générale : prévalence du mésusage de l'alcool et attitudes des médecins libéraux. General medicine. Prevalence of alcohol abuse and attitudes of private practitioners. *Alcoologie Addictologie* 2015 ;37 : 105-13.

Kastenholz KJ, Agarwal G. A Qualitative analysis of medical students' reflection on attending an alcoholics anonymous meeting: insights for future addiction curricula. *Acad Psychiatry* 2016; 40: 468-74.

Lappin JM, Ayub MH, Rogers D, et al. Routine screening and related interventions significantly improve the effectiveness of emergency department detection and management of alcohol withdrawal syndrome. Emerg Med Australasia 2018; 30:648-53.

Brooks AT, Magaña Lòpez M, Ranucci A, et al. A qualitative exploration of social support during treatment for severe alcohol use disorder and recovery. *Addict Behav Rep* 2017; 6:76-82.

Quanbeck A, Chih MY, Isham A, et al. Mobile delivery of treatment for alcohol use disorders: a review of the literature. *Alcohol Res Curr Rev* 2014; 36: 111-22.

Wallace J. Modern disease models of alcoholism and other chemical dependencies: the new biopsychosocial models. *Drugs Society* 1993; 8:69-87.

USDHHS (US Department of Health and Human Services). Facing addiction in America: the Surgeon General's Report on alcohol, drugs, and health. Washington: US Department of Health and Human Services, 2016.

SFA, ANPAA, EUFAS. Good practice recommendation. Alcohol misuse: screening, diagnosis and treatment, 2015.

Vabret F, Lannuzel C, Cabe N, et al. *Troubles cognitifs liés à l'alcool : nature, impact et dépistage*. Presse Med 2016 ; 45.

Savic M. Strategies to facilitate integrated care for people with alcohol and other drug problems: a systematic review. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2017; 12:1-12.

Crockford D, Fleury G, Milin R, et al. Formation sur les troubles d'utilisation de substances et troubles addictifs, 2e partie : mise à jour du programme-cadre. *Canad J Psychiatry* 2015 ; 60 : 1-12.

McPherson SM, Burduli E, Smith CL, et al. A review of contingency management for the treatment of substance-use disorders: adaptation for underserved populations, use of experimental technologies, and personalized optimization strategies. *Subst Abuse Rehabil* 2018; 9:43-57.

Cottencin O, Saoudi H, Karila L. Management des contingences et dépendance à l'alcool. *Alcoologie Addictologie* 2018 ; 40 : 238-44.

Mellentin AI, Skot L, Nielsen B, et al. Cue exposure therapy for the treatment of alcohol use disorders: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2017; 57: 195-207.

Creswell KG, Chung T. Treatment for alcohol use disorder: progress in predicting treatment outcome and validating nonabstinent end points. *Alcohol Clin Exp Res* 2018; 42: 1874-9.

Bazargan-Hejazi S, Lucia V de, Pan D, et al. Gender comparison in referrals and treatment completion to residential and outpatient alcohol treatment. *Subst Abuse* 2016; 10: 109-16.

Petit G, Luminet O, Cordovil de Sousa Uva M, et al. Gender Differences in affects and craving in alcohol-dependence: a study during alcohol detoxification. *Alcohol Clin Exp Res* 2017: 41: 421-31.

Epstein EE, McCrady BS, Hallgren KA, et al. A randomized trial of female-specific cognitive behavior therapy for alcohol dependent women. *Psychol Addict Behav* 2018; 32:1-15.

Griner-Abraham V, Bodenez P. Évitement de la séparation et addiction chez le sujet âgé. NPG *Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie* 2007 ; 7 : 33-8.

Menecier P, Prieur V, Arèzes C, et al. L'alcool et le sujet âgé en institution. Gérontologie et Société 2003 ; 26 : 133-49.

Paille F. Personnes âgées et consommation d'alcool. Groupe de travail de la SFA et de la SFGG. *Alcoologie Addictologie* 2013 ; 36 : 61-72.

Babor T, Grant M. Report on phase II: a randomized clinical trial of brief interventions in primary health care. Geneva: World Health Organization, 1992: 266 p.

Michaud P, Kunz V, Demortière G, et al. Efficiency of brief interventions on alcoholrelated risks in occupational medicine. *Global Health Promot* 2013; 20: 99-105.