

Pr Mickael Naassila^{1,2}, Pr Amine Benyamina^{3,4}, Dr Éric Janssen⁵, Dr Fabien Gierski^{1,6}, Pr Georges Brousse⁷, Pr Hélène Beaunieux⁸, Dr Anne-Lise Pitel⁹, Dr Hugo Saoudi¹⁰, Dr Olivier Ménard¹⁰, Pr Olivier Cottencin¹⁰, Dr Guillaume Airagnes^{11,12}, Dr Florence Vorspan¹³, Dr Marie Zins¹², Dr Frédéric Limosin¹⁴, Pr Alain Dervaux^{1,15}

¹ INSERM U1247, Groupe de recherche sur l'alcool et les pharmacodépendances, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, France

² Président de la Société française d'alcoologie, Amiens, France

³ Département de psychiatrie et d'addictologie, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, Université de Paris-Sud, France

⁴ Président de la Fédération française d'addictologie, Paris, France

⁵ Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Saint-Denis, France

⁶ Laboratoire cognition santé société C2S, EA6229, Université de Reims Champagne-Ardenne, France

⁷ CHU Clermont Ferrand, EA 7280 Npsy-Sydo, Université Clermont Auvergne, France

⁸ Laboratoire de psychologie Caen Normandie (LPCN, EA 4649), UFR de psychologie, Pôle santé, maladies, handicaps – MRS (USR 3486, CNRS-UniCaen), Université de Caen Normandie, France

⁹ Inserm, EPHE, Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine, UniCaen, PSL Research University, Normandie université, Caen, France

¹⁰ Département de psychiatrie et addictologie, CHU Lille, Lille. CNRS UMR 9193 SCALab PsyCHIC Team, Université Lille, France

¹¹ Département de psychiatrie et addictologie, AP-HP, Hôpitaux universitaires Paris Ouest, Paris, France

¹² Faculté de médecine, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris. UMS 011, Cohortes épidémiologiques en population, Inserm, Villejuif. UMR 1168, VIMA, Inserm, Villejuif, France

¹³ Département de psychiatrie et de médecine addictologique, Hôpital Fernand Widal, Paris. Inserm UMR-S 1144, Universités Paris Descartes – Paris Diderot, France

¹⁴ Département de psychiatrie et addictologie, AP-HP, Hôpitaux universitaires Paris Ouest, Paris. Faculté de médecine, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris. U 894, Centre psychiatrie et neurosciences, Inserm, Paris, France

¹⁵ Service de psychiatrie et addictologie de liaison, CHU Sud, Amiens, France

Binge, addictions et comorbidités

1^{ère} journée nationale d'échanges du réseau de recherche REUNIRA

25 octobre 2018, Amiens

Résumé

Cette première journée du réseau national de recherche REUNIRA, soutenue par la MILDECA et parrainée par la Société française d'alcoologie et la Fédération française d'addictologie, a porté sur le thème du *binge* et des consommations paroxystiques dans les addictions et leurs comorbidités. Cette journée a permis de mettre en relation les chercheurs de différents domaines, épidémiologistes, psychiatres, addictologues, neuropsychologues et précliniciens. Parmi les faits scientifiques marquants abordés pendant cette journée et qui ont soulevé des interrogations, on peut noter l'absence de définition claire du *binge drinking* à la fois pour une utilisation épidémiologique, clinique et de recherche. Le comportement de *binge drinking* répond au modèle bio-psychosocial et plusieurs facteurs interviennent dans la vulnérabilité. Un autre fait marquant est la variabilité de ce comportement qui correspond aussi à une grande variabilité phénotypique qui devra être mieux prise en compte dans les interventions de prévention. Un modèle animal de *binge drinking* volontaire

avec une bonne validité de ressemblance et de prédiction a été mis au point en France. Les sujets ayant pratiqué le *binge drinking* constituent une population rencontrée fréquemment dans les services des urgences. Il est associé à plus d'atteintes physiques et comportementales. Il doit donc être repéré et des interventions précoces sont nécessaires d'autant plus que les sujets sont ici sensibles à la rencontre. Les atteintes cérébrales observées chez les *binge drinkers* feraient partie d'un continuum des atteintes observées depuis le mésusage jusqu'aux atteintes sévères observées chez les patients présentant un trouble lié à l'usage d'alcool (TUA) sévère et un syndrome de Korsakoff (atteintes des boucles fronto-cérébelleuses et du circuit de Papez). Le profil des troubles neuropsychologiques associés au *binge drinking* comprend des atteintes des fonctions exécutives, de la mémoire, des habiletés visuo-spatiales, de l'équilibre et de la stabilité posturale. Sur le plan des atteintes des habiletés visuo-spatiales, des atteintes plus sévères sont observées chez les filles, ce qui démontre ainsi que, sur certains aspects, il existe une plus grande fragilité liée au sexe. Un fait important est aussi la forte prévalence de la consommation de cannabis chez les *binge drinkers*. Il

est donc essentiel dans les études futures de tenir compte de la polyconsommation. Ce sont les jeunes qui sont les plus touchés par les alcoolisations ponctuelles importantes (API). Cependant, la majorité des API concerne des sujets de plus de 35 ans, la sensibilisation de la population générale aux risques liés aux API devrait donc s'étendre à toutes les classes d'âge.

Les échanges ont également souligné que chez les usagers de cocaïne et de crack en particulier, certains comportements de prise massive de produit pourraient, comme pour le *binge drinking*, désigner un groupe de patients spécifique. Les patients souffrant de TDAH de l'adulte seraient potentiellement à haut risque de développer des conduites de *binge drinking* ou *binge eating*. Enfin, un point a été réalisé sur les perspectives thérapeutiques de la prise en charge du *binge eating*.

Cette journée a permis de faire le point sur les dernières données scientifiques sur le *binge* et surtout de tracer des perspectives de recherche sur cette thématique très dynamique au niveau national. Des convergences sont apparues en termes de questionnements scientifiques, de volonté d'utiliser le réseau REUNIRA afin de renforcer les liens entre les équipes de recherche et d'envisager le développement de projets de recherche communs abordant la question de manière translationnelle et transdisciplinaire. Cette première journée a mobilisé une soixantaine de participants et des réunions futures viseront maintenant à monter des projets de recherche.

Introduction

Soutenu par la MILDECA, le réseau REUNIRA (Réseau national de recherche en alcoologie) a pour objectif principal de renforcer les liens entre les équipes de recherche qui travaillent dans le champ des addictions et de leurs comorbidités psychiatriques et somatiques. Cette journée visait à dégager des priorités de recherche et trouver des synergies au niveau national pour développer des projets translationnels, fondamentaux (de la cellule) et cliniques (au comportement).

Le thème phare retenu pour cette journée est celui de la rapidité des consommations et de son impact sur l'organisme. *Binge*, *défonce*, *consommation paroxystique* sont souvent évoqués sans constituer pour autant un objet d'étude à part entière, notamment lors de la consommation de plusieurs produits. La question posée était celle-ci : comment appréhender cette modalité particulière de consommation à tous les âges et chez les sujets présentant des troubles psychiatriques et chez les polyconsommateurs ?

Communications

Le binge drinking en épidémiologie

Dr Éric Janssen (Paris)

Le *binge drinking* est difficile à mesurer. Ce terme est apparu en épidémiologie dans les années 1980 et a diffusé en

Europe dans les années 1990, principalement aux Royaume-Uni, Finlande et Norvège. En Suède, c'est le Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN) qui a introduit ce comportement de *binge drinking*.

En France, ce n'est pas le même lien avec l'alcool et c'est le milieu médical qui s'est emparé de la problématique du *binge drinking* et alerté sur ses effets délétères fin des années 1990.

L'épidémiologie est multidisciplinaire et fait appel aux statisticiens et sociologues, et c'est en 2002-2003 qu'en France, le *binge drinking* fait son apparition.

Les études épidémiologique nécessitent des définitions précises et donc la première question a été celle de la définition du *binge drinking*. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le *binge drinking* consiste à boire plus de 50 g d'alcool au cours d'une seule occasion de consommation, soit les trois quarts d'une bouteille de vin de 75 cl. Selon le National Institute on Alcoholism and Alcohol Abuse (NIAAA) aux États-Unis, le *binge drinking* consiste à boire l'équivalent d'au moins 70 g pour les hommes et 56 g pour les femmes en moins de deux heures (soit un seuil de 0,8 g d'alcool par litre de sang, un verre contenant 14 g d'éthanol pur aux États-Unis). Le fait de consommer cette quantité en moins de deux heures suppose une recherche d'ivresse qui n'est pas présente dans la définition de l'OMS (sans contrainte de temps). Enfin, selon la Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), qui conduit l'enquête annuelle nationale sur les usages de drogue et la santé (*National survey on drug use and health*, NSDUH), le *binge drinking* correspond à la consommation de cinq verres ou plus (quatre pour les femmes, un verre contenant 14 g d'éthanol pur aux États-Unis) en une même occasion (reprise du seuil des deux heures) au moins une fois au cours des 30 derniers jours. Le facteur "occasion" est fragile et manque de précision. La limitation sur les 30 derniers jours permet de limiter les problèmes de mémorisation et introduit aussi de la complexité dans les calculs. Il est aussi compliqué de se remémorer les épisodes de consommation et de se souvenir précisément d'une occasion de moins de deux heures.

La proposition alternative de l'épidémiologie a été de proposer les API avec la consommation de cinq verres par occasion pour les hommes et les femmes, plus opérationnelle et facile à suivre dans le temps. Ces API ne correspondent pas au *binge drinking* car la recherche d'ivresse et la rapidité de la consommation ne sont pas appréciées, par exemple si cette consommation a lieu en famille.

Le dispositif d'observation en population générale comprend plusieurs enquêtes (figure 1).

L'enquête HBSC avec un questionnaire auto-administré (une heure) : réalisée par HBSC France, Service de santé du rectorat de Toulouse, avec l'appui de l'OMS ; 40 pays participants ; enquête en milieu scolaire, quadriennale (première enquête en France en 1994, dernière en 2018), échantillon : élèves de collèges, N > 10 000. En 2014, les chiffres montrent une augmentation de 49 % à 80 % pour l'expérimentation

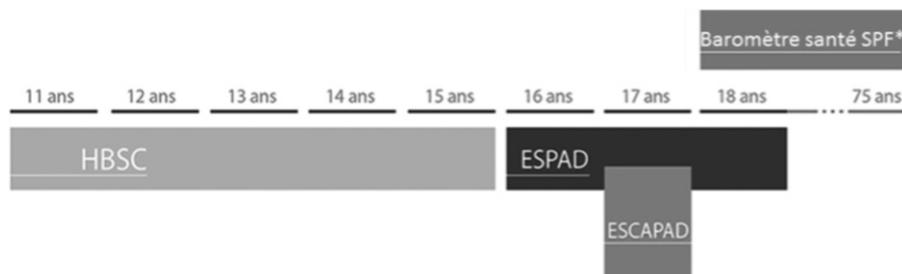


Figure 1. – Âges auxquels sont réalisées les différentes enquêtes.

*SPF : Santé publique France

ESPAD, API chez les lycéens 2011-2015

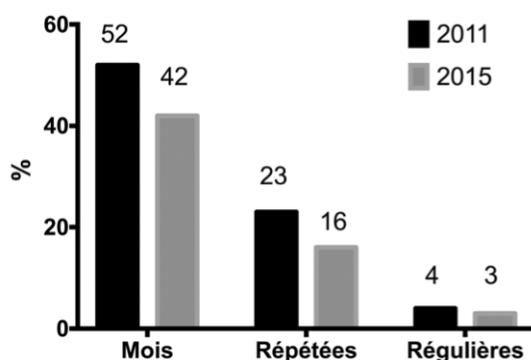
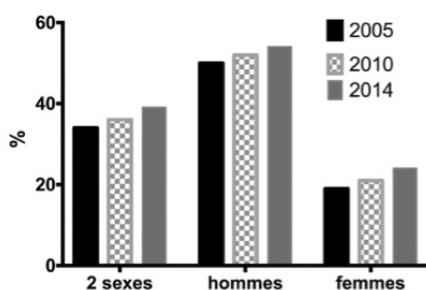


Figure 2. – API chez les lycéens entre 2011 et 2015.

d'alcool et de 5 % à 28 % pour les ivresses entre la sixième et la troisième pour les deux sexes. De manière intéressante, les chiffres et l'évolution sont très proches lorsque l'on regarde les ivresses et l'expérimentation de cannabis.

L'enquête européenne ESPAD avec un questionnaire auto-administré (une heure) : réalisée par l'OFDT, à partir d'un protocole européen (30 pays) ; enquête en milieu scolaire, quadriennale (première en France en 1994, dernière en 2018) ; échantillon : élèves de collèges, N > 6 000. En 2015, les chiffres montrent une augmentation de 49 % à 91 % entre la sixième et la terminale pour l'expérimentation d'alcool, une augmentation de 23 % à 75 % entre la quatrième et la terminale pour l'expérimentation dans le mois et une augmentation de 10 % à 21 % pour l'usage régulier d'alcool (au moins dix fois dans le mois). Entre 2011 et 2015, les chiffres montrent une baisse des API chez les lycéens (figure 2).

API dans l'année



API dans le mois

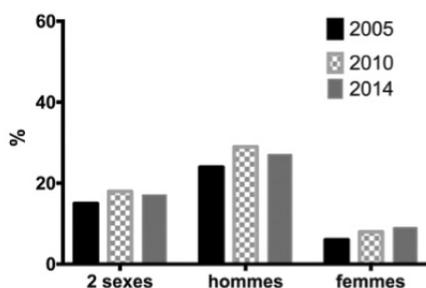


Figure 3. – Évolution entre 2005 et 2014 des API dans l'année en haut et des API dans le mois en bas chez les 18-75 ans.

L'enquête ESCAPAD : c'est la neuvième enquête ESCAPAD (première enquête en 2000) qui est déclarative, auto-administrée (20 minutes) à l'occasion de la Journée défense et citoyenneté (JDC). L'échantillon est de 46 000 jeunes Français âgés de 17 ans dont 39 115 interrogés en métropole en 2017. Il est remarquable de constater que l'évolution des chiffres semble indiquer un changement de modèle dans la consommation d'alcool. En effet, les non-consommateurs passent de 5,4 % en 2002 à 14,3 % en 2017. Toutes les évolutions sont à la baisse, que ce soit pour l'expérimentation, la consommation dans le mois, les API et la consommation régulière. Concernant les API en 2017, parmi ceux qui boivent une à deux fois dans le mois, 41 % déclarent une à deux API. Par contre, chez ceux qui boivent au moins dix fois dans le mois, 50 % déclarent de trois à neuf API et 23 % déclarent au moins dix API. Les buveurs réguliers présentent donc plus d'API : "plus on boit, plus on est à risque d'API". L'évolution est inquiétante entre 2005 et 2015 puisque les API régulières (au moins dix fois dans le mois) s'élevaient à 15 % en 2005 et sont passées à 23 % en 2017. Cela va dans le sens d'un changement de modèle dans la consommation d'alcool des jeunes. Les API concernent plus les garçons et ceux qui sont en apprentissage.

En population adulte, il existe le Baromètre santé chez les 18-75 ans, réalisé par Santé publique France. C'est une analyse des usages de substances psychoactives sous la responsabilité de l'OFDT avec une enquête téléphonique ; échantillon : ménage avec lignes téléphoniques fixes et portables. Derniers résultats disponibles : 2014 (N = 15 635 individus de 18-75 ans en métropole, 18-64 ans pour les substances illicites) ;

exploitation spécifique des DOM ; taux de participation : 61 %. L'enquête 2017 est en cours d'exploitation. Les données alcool seront communiquées au premier trimestre 2019. Les chiffres montrent une consommation quotidienne qui augmente fortement avec l'âge et une prédominance masculine à tous les âges. Depuis 1992 (de 1992 à 2014), la consommation quotidienne ne cesse de baisser et cette évolution est identique parmi les hommes et les femmes. L'évolution des API dans l'année et dans le mois est rapportée sur la figure 3.

Une tentative a été réalisée dans l'enquête ESCAPAD de 2014 d'interroger sur la question du *binge drinking* (et non des API) avec neuf questions sur les modalités des cinq verres au cours du dernier épisode (30 derniers jours). Les questions comprenaient ainsi les items suivants : quand, où et avec qui, l'heure premier verre et l'heure dernier verre, le nombre de verres d'alcool en deux heures, les différents types d'alcool consommés (bières, vins, spiritueux...), le degré d'intoxication et la volonté de s'enivrer. Sur les 10 490 adolescents déclarant des API, seuls 9 798 questionnaires ont pu être conservés après avoir écarté les réponses incohérentes (5,9 % ont été écartés au final). La taille et la masse des répondants ont été collectées afin de calculer les alcoolémies atteintes à partir du nombre de verres déclarés en deux heures. Les résultats montrent que 50 % des filles n'ont pas une alcoolémie supérieure à 0,7 g/l et que 50 % des garçons n'ont pas une alcoolémie supérieure à 0,8 g/l, ce qui semble indiquer que le questionnaire adapté pour évaluer le *binge drinking* ne semble pas approprié en plus des difficultés de compréhension des répondants sur certaines questions.

En résumé, les données épidémiologiques montrent une baisse continue des fréquences et quantités d'alcool bu, en particulier chez les adultes, ainsi qu'une augmentation continue du nombre d'adolescents abstinents à 17 ans (trois fois plus en 15 ans). Le concept de *binge drinking* n'est pas (encore) opérationnel pour les enquêtes en population générale auto-déclarées et les API sont pour l'instant la meilleure alternative. Pour que les API approchent au mieux la modalité du *binge drinking*, il faudrait élever le seuil du nombre de verres consommés par occasion, tenir compte des velléités d'ivresse et de son intensité avec une échelle subjective. Les API (répétées et régulières) seront conservées dans les prochaines enquêtes et les modalités d'usage lors de la dernière prise d'alcool seront explorées.

L'intégration du binge dans la préclinique

Pr Mickael Naassila (Amiens)

Le mot *binge* apparaît en 1854 dans le glossaire des mots du comté de Northamptonshire par Miss Anne E. Barker : *A man goes to the alehouse to get a good binge or to binge himself*. Ce mot *binge* était originellement utilisé en argot pour imager le fait de "faire tremper un navire en bois". En 1889 apparaît le mot *binge* dans un dictionnaire d'argot qui dit que ce mot est utilisé à Oxford et signifie "a big drinking bout", ou une "grande beuverie". Les psychiatres ont repris ce concept dans les années 1930 avec le *binge eating* pour décrire des troubles comme la boulimie.

La notion de *binge* dans les études chez l'animal sur les addictions est récente, mais dès les années 1970, les travaux de Wise (Wise, 1973) ont mis en lumière l'importance du profil des consommations dans la vulnérabilité à la perte de contrôle sur la consommation. C'est ainsi que ces premiers travaux ont révélé que l'accès intermittent à des solutions alcoolisées un jour sur deux facilite et accélère la consommation de fortes quantités d'alcool comparativement à l'accès continu tous les jours. C'est aujourd'hui l'un des modèles les plus utilisés dans la recherche préclinique sur l'alcool pour faciliter l'escalade de la consommation volontaire d'alcool. Réduire le temps d'accès à des boissons alcoolisées, à l'instar des *happy hours* chez l'Homme, est donc aussi un facteur favorisant les comportements de *binge drinking* chez l'animal. Les études sur l'auto-administration de cocaïne ont aussi montré que lorsque l'on raccourcit le délai entre les prises de drogue, facilitant ainsi la prise de drogue à fréquence élevée, les animaux rechutent à des niveaux plus importants après abstinence et présentent une plus forte activation des régions cérébrales impliquées dans l'addiction (Martín-García et al., 2014). À consommation égale de cocaïne, lorsque les prises se font selon la modalité de *binges*, les animaux ont donc tendance à être plus vulnérables à la rechute et à l'addiction. En ce qui concerne les polyconsommations, une étude a par exemple montré que la consommation de nicotine augmente la vulnérabilité à l'addiction à la cocaïne et que ce phénomène serait lié à des mécanismes épigénétiques (Levine et al., 2011). La nicotine pourrait ainsi favoriser les modifications génétiques induites par la cocaïne en modulant le remodelage de la chromatine, un phénomène dit "d'amorçage" (*priming*) (Kandel et Kandel, 2014).

Quid de la modélisation animale du *binge drinking* ? La définition du *binge drinking* en clinique demeure un peu confuse au niveau international (Rolland et Naassila, 2017) et ce n'est pas mieux dans les études chez l'animal (Jeanblanc et al., 2018a). Les premières études ont cherché à modéliser les intoxications éthyliques massives et répétées avec des injections intrapéritonéales d'alcool à la dose de 3 g d'éthanol pur par kilo de poids de l'animal, et ce, une fois par jour pendant deux jours et tous les deux jours, avec un total de huit injections pendant la période de l'adolescence. L'idée était de mimer des week-ends d'intégration à la mode estudiantine (Alaux-Cantin et al., 2013). Ce modèle a été développé par le groupe de Guerri en Espagne et a été repris maintenant par l'ensemble des laboratoires au niveau international (Guerri et Pascual, 2010). L'utilisation de ce modèle nous a permis de démontrer que la répétition des épisodes de *binge drinking* chez les rats mâles adolescents (âgés de 30 à 45 jours de vie) induit une vulnérabilité à long terme à développer l'addiction à l'alcool, associé à un déficit d'activation par l'alcool du *shell* du noyau accumbens (Alaux-Cantin et al., 2013). Nos résultats ont aussi montré que le profil de consommation, et notamment l'intermittence des épisodes de *binge*, joue un rôle crucial dans cette induction de vulnérabilité à long terme et que c'est l'intermittence qui pourrait donc "sensibiliser" à la plus grande consommation d'alcool à l'âge adulte. Nous avons aussi démontré récemment que seulement deux épisodes de

binge drinking, toujours mimés à l'aide d'injections intrapéritonéales, suffisent pour induire des déficits de mémoire (*blackout*) et l'abolition totale d'une certaine forme de plasticité synaptique hippocampique chez les rats adolescents (De Ferron et al., 2016).

Cependant, l'ensemble de ces données a été obtenu après des injections "forcées" d'alcool. Plus récemment, nous avons validé un modèle animal unique au monde de *binge drinking* volontaire en combinant l'idée de Wise avec un accès intermittent à l'alcool suivi d'un accès ultra-bref, 15 minutes par jour, à une solution alcoolisée à 20 % dans une chambre d'auto-administration opérante d'alcool (figure 4) (Jeanblanc et al., 2018a).

Dans ce modèle, les rats boivent beaucoup et très rapidement jusqu'à présenter des signes évidents d'intoxication (Jeanblanc et al., 2018b). Les rats *binge drinkers* consomment au moins 0,8 g d'éthanol pur et par kilo en 15 minutes. Nous retrouvons ainsi le même seuil que celui de la définition du *binge drinking* du NIAAA chez l'homme (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2004). Nos animaux présentent aussi des signes évidents de stéatose hépatiques, d'anxiété et d'atteintes de prise de décision dans la *Rat gambling task* (Jeanblanc et al., 2018b). Certains des rats *binge drinkers*, environ 10 %, présentent aussi des signes d'addiction (perte de contrôle, forte motivation et prise compulsive). Enfin, notre modèle qui présente déjà une bonne validité de ressemblance, présente aussi une bonne validité prédictive car les différents traitements actuels du trouble de l'usage d'alcool (naltrexone, nalméfène, R-baclofène, acamprostate et GHB) sont efficaces à réduire la consommation de type *binge drinking* (figure 5) (González-Marín et al., 2018). De manière intéressante, la N-acétylcystéine utilisée hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du *craving* à la cocaïne est aussi efficace à réduire la consommation d'alcool dans notre modèle de *binge drinking*, et l'efficacité est d'autant plus importante que le *craving* pour l'alcool est élevé (Lebourgeois et al., 2018).

Nous avons proposé une liste de sept critères pour définir un modèle animal de *binge drinking* (tableau I). Ce modèle de *binge drinking* servira à déterminer les facteurs individuels et environnementaux impliqués dans le comportement de *binge drinking*, comme l'effet du sexe, le rôle de certains circuits cérébraux, le rôle du *binge drinking* dans la vulnérabilité à développer un trouble de l'usage d'alcool ou encore l'impact de consommation d'autres drogues comme la nicotine ou le cannabis.

Le binge drinking, un profil hétérogène

Dr Fabien Gierski (Reims)

Les API, ou *binge drinking*, constituent un enjeu majeur de santé publique à la fois par leurs importances et leurs fréquences (chez les adolescents et les jeunes adultes), ainsi que par leurs conséquences immédiates (accident de la voie publique, coma alcoolique, violence, agressions, etc.) et à plus long terme (altérations cognitives, neuro-anatomiques,



Figure 4. – Auto-administration opérante d'alcool.

Dans cette procédure les rats doivent appuyer trois fois sur un levier dit actif qui délivre 0,1 ml d'une solution alcoolisée à 20 %. À gauche, le rat appuie sur le levier actif localisé à droite du distributeur central. À droite, le rat consomme la solution alcoolisée mise à disposition dans le distributeur après avoir appuyé trois fois sur le levier actif. Le levier situé à gauche du distributeur n'entraîne aucune réponse et est dit inactif ; il permet de contrôler que l'animal adopte un comportement motivé par l'obtention d'alcool sur le levier actif. La lumière au-dessus du levier actif s'allume après les trois appuis et indique la présence d'alcool dans le distributeur.

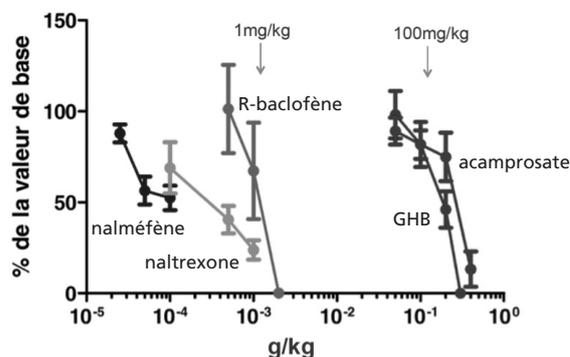


Figure 5. – Efficacité du nalméfène, de la naltrexone, du R-baclofène, du GHB et de l'acamprostate sur la consommation d'alcool de type *binge drinking*. Les résultats sont donnés en % de la valeur de base de la consommation d'alcool. 10^{-3} correspond à 1 mg/kg, 10^{-1} à 100 mg/kg.

Tableau I : Critères de définition d'un modèle animal de *binge drinking*

Item	Critère
1	Consommation volontaire par voie orale et sans privation de nourriture ou utilisation de sucre pour faciliter la consommation
2	Alcoolémie d'au moins 0,8 g/l et des signes évidents d'intoxication
3	Consommation rapide
4	Épisodes de <i>binge</i> répétés dans la semaine et pendant plusieurs semaines
5	Intermittence des épisodes
6	Dommages cérébraux, cognitifs et somatiques
7	Variabilité interindividuelle suffisante pour étudier la vulnérabilité

hépatiques, risque d'évolution vers un trouble lié à l'usage de substances). Parmi les définitions du *binge drinking*, on trouve celle du Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) avec la consommation de cinq boissons alcooliques ou plus en une occasion, au moins une fois dans le mois écoulé. Il faut toutefois considérer les dif-

férences interindividuelles énormes observées en fonction du poids et du genre. Ainsi, six bières consommées en deux heures donneront une alcoolémie de 0,34 g/l chez un homme de 191 kg et de 1,89 g/l chez une femme de 54 kg. On trouve aussi l'excellente définition du Collège professionnel des acteurs de l'addictologie hospitalière (COPAAH) : 1) mode de consommation d'alcool marqué par l'irrégularité, la répétition et l'intensité des consommations d'alcool, et 2) comportement de consommation dont l'objectif serait l'obtention rapide d'effets psychotropes par une consommation massive d'alcool sur un bref laps de temps.

Enfin, le score de Duka (Townshend et Duka, 2005) sur le *binge drinking* est largement utilisé pour apprécier l'intensité du *binge drinking* en prenant comme paramètres : la vitesse de la consommation (en verres par heure), le nombre d'ivresses et le pourcentage d'ivresses (sur le nombre total d'occasions de consommation dans les six mois écoulés).

Afin d'aborder au mieux les déterminants de ce mode de consommation, il est nécessaire de se situer dans le cadre du modèle bio-psychosocial (figure 6) (Engel, 1981).

Parmi les facteurs biologiques, le genre tient une place importante. Le *binge drinking* touche davantage les garçons qui boivent de plus grandes quantités. On trouve aussi la période de l'adolescence car le *binge drinking* est présent majoritairement chez les 15-25 ans, associé à d'autres conduites à risque. Les comportements à risque chez les jeunes peuvent être vus selon la perspective de la triade (cortex préfrontal – striatum – amygdale) de Ernst (Ernst, 2014). Dans cette perspective, le striatum et l'amygdale "prennent le dessus" et ne répondent pas au "contrôle inhibiteur" exercé par le cortex préfrontal. Les adolescents sont donc plus influencés par les effets récompensants de l'alcool, par l'enclin à approcher la substance et à rechercher des sensations (striatum). Ils sont aussi davantage submergés par la composante émotionnelle et ne répondent pas suffisamment au système d'évitement (amygdale). Les facteurs génétiques sont bien connus dans l'alcool-

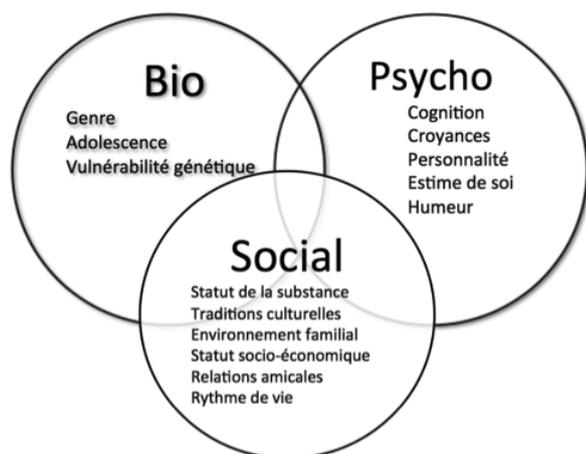


Figure 6. – Modèle bio-psychosocial selon Engel.

dépendance qui présente une forte héritabilité, entre 40 et 60 %. Les antécédents familiaux de trouble de l'usage de substances influencent les réponses cérébrales mesurées par la technique des potentiels évoqués (Hill et al., 2009). Des gènes candidats ont été identifiés aussi bien dans l'alcoolodépendance que dans le *binge drinking*, et notamment l'allèle Taq 1 DRD2/ANKK1, le BDNF, le Ras-GRF2 (Meyers et al., 2013).

Les facteurs sociaux jouent aussi un rôle majeur, avec tout d'abord le statut licite et culturel de l'alcool qui est associé à la fête et la convivialité. L'environnement familial et amical est déterminant et de nombreux facteurs interviennent dans l'initiation et l'intensification des consommations d'alcool : 1) style d'éducation des parents vis-à-vis de l'alcool, 2) relations conflictuelles avec les parents, 3) faible niveau socio-économique, 4) beaucoup d'argent de poche, 5) consommation excessive des pairs et 6) conduites normatives du groupe (Kuntsche et al., 2005).

Parmi les facteurs psychologiques, on trouve différentes facettes de l'impulsivité telles que le manque de préméditation, le manque de persévérance, la recherche de sensation et les réponses dans des situations d'urgence positive ou négative (Stautz et Cooper, 2013). De manière très intéressante, certains sous-groupes de *binge drinkers* ont été mis en évidence à partir de ces dimensions de l'impulsivité (Lannoy et al., 2017).

Alors que des études de plus en plus nombreuses cherchent à mettre en évidence l'existence d'un profil spécifique associé au comportement de *binge drinking*, la majorité tend à envisager un profil unique du *binge drinker*. D'autres auteurs, au contraire, comme Lannoy et al. (2017), ont envisagé la possibilité de profils distincts, isolés à partir de méthodes statistiques spécifiques (*clustering*). Les données de la littérature et nos propres travaux mettent en lumière des grandes lignes typologiques qui peuvent-être envisagées (Gierski et al., 2017). Les caractéristiques de personnalité, notamment dans le cadre du modèle de Tempérament et de caractère de Cloninger (Cloninger, 1987), mais aussi sur l'estime de soi (Gierski et al., en révision) et les motivations à consommer (Lannoy et al., 2017), constituent ces éléments typologiques.

Dans une étude réalisée auprès de jeunes étudiants, nous avons montré que la population de *binge drinkers* n'était pas homogène quant aux profils de personnalité, et nous avons retrouvé chez les garçons des sujets ayant de hauts niveaux de recherche de sensation et de faibles niveaux d'évitement du danger, alors que d'autres présentaient un *pattern* de personnalité comparable aux témoins (Gierski et al., 2017). Chez les filles, nous avons observé un groupe présentant également de hauts niveaux de recherche de sensation et de faibles niveaux d'évitement du danger, alors qu'un autre groupe présentait de hauts niveaux d'évitement du danger et de faibles niveaux de recherche de sensation. Par conséquent, alors que chez les premières, le *binge drinking* semble s'inscrire dans la recherche de sensation au travers de l'ivresse qu'il procure, pour les secondes, ce comportement semble constitué une stratégie de *coping*. Nos observations se rapprochent par conséquent de la typologie énoncée par Cloninger qui peut ainsi être étendue au *binge drinking*.

Au-delà de l'aspect descriptif, ces éléments typologiques permettent d'envisager des mesures de prévention et de prise en charge dédiées à chaque profil de *binge drinker* et constituent un élément-clé dans la mise en œuvre d'une politique de réduction des risques dans ce domaine.

C'est ainsi par exemple qu'une étude a montré que les messages de prévention pouvaient avoir un effet délétère sur certains *binge drinkers*, comme les garçons présentant de hauts niveaux d'estime de soi (Neumann et al., 2009). Dans cette étude, les messages de prévention ont multiplié par trois le nombre de jours de *binge drinking* le mois suivant chez les garçons avec une haute estime de soi, mais pas chez garçons avec une faible estime de soi ou chez les filles (quel que soit leur niveau d'estime de soi).

Binge et urgences, binge aux urgences

Pr Georges Brousse (Clermont-Ferrand)

Le *binge drinking* n'est pas un phénomène récent (Herring et al., 2008). Il recouvre deux concepts : *binge* et *binge drinking*.

D'abord une modalité de consommation épisodique et massive d'alcool sur un temps donné, jusqu'à l'ivresse ou au coma, entrecoupée de périodes d'abstinence plus ou moins durables. Cette modalité rappelle la dipsomanie de Magnan (1893) ou la fureur de boire, la somalcoolose de Fouquet (1952) et l'alcoolisme epsilon de Jellinek (1960). Ensuite, une consommation unique conduisant à une intoxication (nombre de verres × une occasion × une période de temps), ou à un "seuil de consommation pour risquer des conséquences sociales et somatiques" (Wechsler, 1994).

La définition du *binge drinking* selon le NIAAA combine un débit (volume par unité de temps) à une mesure biologique : 5+/4+ verres (aux États-Unis, le verre standard contient 14 g d'éthanol pur) pour les hommes et les femmes, respectivement, en moins de deux heures et avec une alcoolémie d'au moins 0,8 g/l. Certains considèrent aussi cette définition sur les six mois écoulés (Courtney et Polich, 2009).

Aux urgences, si les situations de *binge drinking* semblent plus préoccupantes chez les jeunes (10-24 ans) qui arrivent dans ces services en début de soirée et surtout en fin de semaine, elles sont également fréquentes chez les plus âgés chez les-

quels elles sont très fréquemment associées à des troubles de l'usage d'alcool modérés à sévères (Perrine et Develay, 2013).

Ceci nous rappelle que les situations de mésusage d'alcool sont très fréquentes dans les services d'urgences. Pourtant, il existe un risque singulier de non-rencontre avec les soins addictologiques pour ces patients du fait d'un manque de dépistage et de réponses adaptées en termes de prise en charge. Cependant, ces patients sont prêts à changer ! En particulier si leur admission est en lien direct ou indirect avec la consommation d'alcool, s'ils rencontrent un professionnel formé en addictologie, si le professionnel utilise une technique d'intervention motivationnelle et si une réponse leur est proposée (rendez-vous, suivi). Si la figure classique de la situation alcool aux urgences est représentée par l'intoxication éthylique aiguë, il est établi aujourd'hui que 80 % des patients admis pour ce motif aux urgences présentent un TUA (abuseurs ou dépendants). Mais il existe beaucoup d'autres situations concernant les admissions aux urgences en lien avec une problématique d'usage d'alcool. Ainsi, dans 10 % des cas, il s'agit d'alcoolisations aiguës bruyantes (les plus visibles), 2 à 5 % des alcoolisations aiguës demeurent invisibles, 10 % des situations concernent des troubles comorbides directement liés à la consommation d'alcool (somatiques et psychiatriques) et, dans 10 % des cas, une consommations d'alcool problématiques pourrait avoir un lien avec l'admission (indirect). Il faut retenir que 19 à 28 % des patients admis aux urgences souffrent d'un TUA (Cherpitel, 1995 ; Lejoyeux et al., 2000).

Afin de décrire de façon exhaustive les liens entre consommation problématique d'alcool (usage à risque, abus, dépendance, mais également des situations de type jours de forte consommation ou bien dépassement des seuils de consommation à risque), une étude non interventionnelle observationnelle et multicentrique dans sept services des urgences visait à évaluer la consommation d'alcool et à rechercher les motifs d'admission les plus fréquemment associés aux TUA chez tous les patients admis aux urgences (De Chazeron et al., 2015). Dans cette étude qui a analysé près de 12 000 patients, on retrouve 55 % d'hommes, toutes les classes d'âge (15 à 100 ans) avec une surreprésentation des 20-25 ans. 3,5 % des patients présentent un diagnostic en rapport direct avec un mésusage d'alcool, 80 % des hommes (60 % des femmes) consomment de l'alcool, dont 21 % (6 % des femmes) de façon régulière

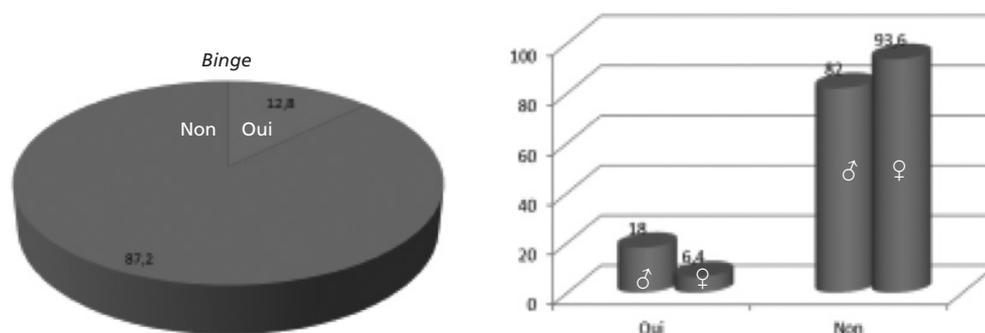


Figure 7. – Prévalence du *binge drinking* aux urgences en fonction du sexe.

13 % des patients présentent un comportement de *binge drinking* dont 18 % des hommes.

(au moins quatre verres par semaine). Plus de 15 % des hommes (7 % des femmes) sont à risque élevé de consommation (critères OMS : six à dix verres chez l'homme et quatre à six verres chez les femmes). La moitié des hommes présentait un mésusage d'alcool (AUDIT-C au moins égal à 4) et 6 % des hommes seraient dépendants (AUDIT-C au moins égale à 10). 12 % des hommes présentaient des jours de forte consommation (*heavy drinking days*) au moins une fois par semaine et 26 % une fois par mois. 13 % des patients présentaient un comportement de *binge drinking*, dont 18 % des hommes (figure 7).

Les motifs des admissions en lien avec le *binge drinking*, les jours de forte consommation et les TUA sont l'agression, la plainte digestive, les troubles psychiatriques et des situations de malaise.

Dans cette même étude, nous avons comparé les groupes de consommateurs excessifs de type *binge drinking* en se basant soit sur la définition du *binge drinking* donnée par l'OMS soit sur celle du NIAAA en excluant les patients alcoolo-dépendants (Rolland et al., 2017). Les résultats montrent que le groupe sélectionné selon la définition du NIAAA (consommation rapide en moins de deux heures) présente plus de symptomatologies physiques et psychiatriques.

Quid des jeunes *binge drinkers* ? Sur un large échantillon d'étudiants (1 055), d'âge moyen 20,9 ans et comprenant 713 femmes, nous avons évalué l'usage d'alcool, l'impulsivité et le *craving* avec un questionnaire en ligne. Les résultats montrent une association forte avec la dimension de l'impulsivité liée à la recherche de sensations (échelle UPPS) et à la prise compulsive (échelle OCDS).

Quid des "vieux" *binge drinkers* ? Sur une population de 102 patients, nous avons trouvé une très forte corrélation entre le score AUDIT et le score de *craving* (OCDS). Le score de *craving* est aussi plus intense avec une impulsivité reposant sur l'urgence à consommer (UPPS).

La prise en compte de la problématique alcool aux urgences nécessite d'intervenir. Les patients ayant une consumma-

tion à risque (et une dépendance faible) doivent faire l'objet d'une intervention brève dont on sait qu'elle est efficace. Les patients plus sévères doivent rencontrer des professionnels formés à l'entretien motivationnel.

En résumé, les situations de mésusage d'alcool sont fréquentes aux urgences. Les situations visibles sont souvent négligées et stigmatisées. Les situations "invisibles" ne sont pas repérées. Des points d'appel clinique (plaintes digestives, malaise, trouble psychiatrique) sont des points d'appel pour le repérage de ces troubles. Les interventions précoces vis-à-vis de ces problématiques sont nécessaires et ceci d'autant plus que les patients sont ici (aux urgences) sensibles à la rencontre.

Binge drinking en population étudiante, impact cérébral et cognitif

Pr Hélène Beaunieux, Dr Anne-Lise Pitel (Caen)

À l'instar des données de la littérature internationale, les études françaises décrivent une prévalence élevée des consommations d'alcool, de tabac et de cannabis en population étudiante (Luquiens et al., 2016 ; Tavalacci et al., 2016). Ces études ont rapporté un pourcentage élevé d'usage régulier d'alcool (86 à 89 %), de *binge drinkers* (13,8 %), de fumeurs (22,9 à 38 %) et d'usagers réguliers de cannabis (21 à 39,8 %). Le *binge drinking* est fréquemment associé à la consommation de tabac et de cannabis (Pilatti et al., 2017).

Un enjeu actuel consiste à mieux décrire les atteintes cérébrales et neuropsychologiques liées au *binge drinking* afin de pouvoir le situer dans ce continuum où sont déjà bien identifiées les atteintes des patients présentant un TUAL ou dépendants de l'alcool, de ceux ayant un Gayet-Wernicke ou un syndrome de Korsakoff (figure 8). Les études conduites auprès des TUAL suggèrent l'existence d'un continuum de sévérité d'atteintes allant de l'absence de déficit à des troubles sévères, handicapants et persistants, en passant par des troubles modérés et réversibles avec l'abstinence.

Continuum des Troubles de l'usage d'alcool

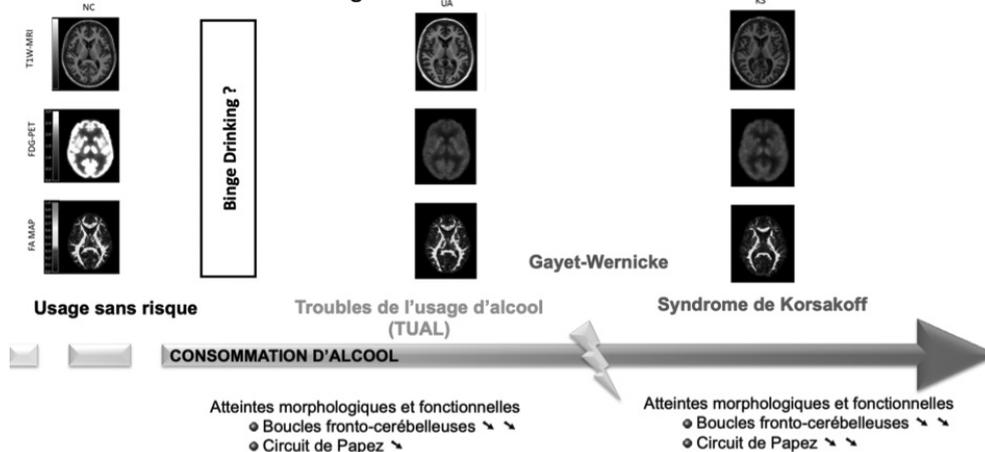


Figure 8. – Place du *binge drinking* dans le continuum des atteintes liées à l'alcool.

De nombreuses études ont en effet mis en évidence que le TUAL entraîne des atteintes cérébrales morphologiques et fonctionnelles des boucles fronto-cérébelleuses (cortex frontal, pont, thalamus, cervelet), associées à des déficits exécutifs, de l'équilibre et des troubles de la marche (Rosenbloom et al., 2003 ; Le Berre et al., 2012). Une atteinte du circuit de Papez est aussi classiquement observée avec notamment une atrophie de l'hippocampe, du thalamus et des corps mamillaires associée à une altération de la mémoire épisodique (Pitel et al., 2013). Il est important de remarquer que le thalamus appartient à ces deux circuits et joue donc certainement un rôle-clé dans la physiopathologie des troubles cognitifs liés à l'alcool. De manière intéressante, ces deux circuits sont également impliqués dans le mécanisme de l'addiction. Ainsi, dans le modèle neurocognitif de l'addiction basé sur trois réseaux cérébraux distincts mais en interaction, on retrouve : un système impulsif, impliquant notamment l'amygdale et le striatum, un système réflexif, impliquant majoritairement les boucles fronto-cérébelleuses, et un système régulateur impliquant l'insula. Les atteintes des régions impliquées dans le système réflexif vont conduire à un déséquilibre en faveur du système impulsif et se traduire par un comportement guidé par les automatismes de consommation.

Qu'en est-il des atteintes cérébrales observées dans le *binge drinking* chez les adolescents ? Les études en imagerie cérébrale conduites comparant des adolescents pratiquant ou non le *binge drinking* montrent l'existence d'altérations des mêmes circuits fonctionnels que ceux touchés dans le TUAL. Ainsi, il est décrit une atteinte de certaines régions constituant les boucles fronto-cérébelleuses et le circuit de Papez (Lisdahl et al., 2013 ; Squeglia et al., 2014 ; Kvamme et al., 2016 ; Pfefferbaum et al., 2016) suggérant que le *binge drinking* pourrait être placé à l'entrée du continuum d'atteintes (figure 8).

La revue de littérature récente conduite par Jones et al. (2018) relève néanmoins une différence majeure entre les atteintes décrites dans le TUAL et celles observées dans le *binge drinking*, qui réside dans le fait que, à la différence du TUAL, les modifications structurales décrites dans le *binge drinking* consistent aussi bien en des diminutions que des augmentations de volume/épaisseur du cortex associées à des perturbations cognitives. Ce lien entre augmentation de l'épaisseur corticale et moindre fonctionnement cognitif est connu dans les troubles causés par l'alcoolisation fœtale (TCAF), ce qui souligne la nécessité de repérer et écarter les individus atteints de TCAF dans les études sur le *binge drinking* chez les adolescents ou jeunes adultes. Une autre variable confondante identifiée par les chercheurs dans les études en imagerie cérébrale structurale consacrées au *binge drinking* est la co-consommation de cannabis particulièrement fréquente en population étudiante et notamment chez les *bingers* (Jones et al., 2018).

De manière intéressante, d'un point de vue clinique, les études longitudinales en imagerie fonctionnelle conduites auprès de cohortes d'adolescents suggèrent l'existence de modifications cérébrales fonctionnelles en lien avec des compétences exécutives prédictives de l'évolution vers le comportement de *binge drinking*. Ainsi, le niveau d'activation frontale

lors d'une tâche d'inhibition chez des adolescents de 12-14 ans prédirait de l'initiation à l'usage de substances psychoactives dans les quatre ans (Norman et al., 2011) et l'évolution chez des adolescents de 16-19 ans vers un trouble de l'usage de substances psychoactives à 18 mois (Mahmood et al., 2013). Ces données renforcent l'idée selon laquelle le système réflexif sous-tendu par les boucles fronto-cérébelleuses contribue au contrôle du comportement addictif. Par ailleurs, plusieurs études ont démontré l'existence de phénomènes de compensation cérébrale jusque-là décrits dans le TUAL. Ainsi, il a été montré, pour une tâche de mémoire épisodique, qu'en l'absence de différences comportementales entre sujets *bingers* et non *bingers*, les sujets *bingers* ne recrutent pas l'intégralité du circuit de Papez, mais mobilisent des régions frontales et pariétales, à la différence des sujets ne pratiquant pas le *binge drinking* (Schweinsburg et al., 2010). Ces résultats suggèrent l'existence, avant l'apparition de troubles cognitifs, de mécanismes cérébraux de compensation non directement perceptibles d'un point de vue comportemental, mais qui sont déjà le signe d'un dysfonctionnement cérébral. Une revue récente fait l'état des lieux des conséquences cérébrales du *binge drinking* chez l'adolescent et le jeune adulte (figure 9) (Jones et al., 2018).

En synthèse, il semble donc bien que le *binge drinking* ait des conséquences cérébrales qui peuvent être placées dans le continuum des effets de l'alcool même si elles sont moins sévères que celles observées dans le TUAL. Néanmoins, des études longitudinales devront être conduites afin de déterminer si les atteintes décrites dans le *binge drinking* sont précurseuses de celles observées dans le TUAL.

Qu'en est-il des déficits neuropsychologiques induits par le *binge drinking* et de leur place dans la continuité de ceux décrits dans le TUAL ?

Les travaux conduits sur les conséquences neuropsychologiques du *binge drinking* sont moins nombreux que ceux

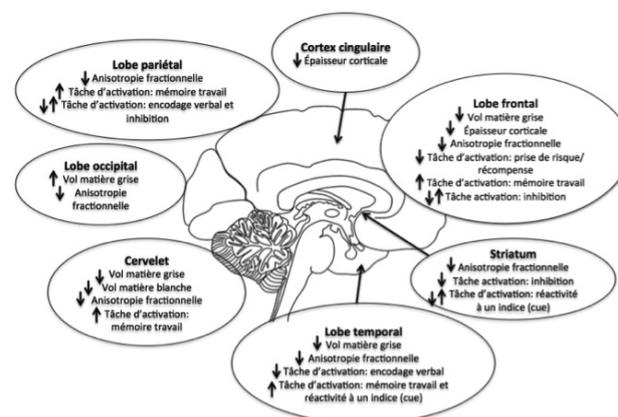


Figure 9. – Conséquences cérébrales du *binge drinking*.

Flèche vers le bas : diminution. Flèche vers le haut : augmentation. Vol : volume. L'anisotropie fractionnelle correspond à la mesure de l'intégrité de la substance blanche. Adapté de Jones et al., 2018.

conduits auprès des patients TUAL, qui décrivent un profil comprenant une perturbation des fonctions exécutives, de la mémoire épisodique, des habiletés visuo-spatiales, de l'équilibre et de la stabilité posturale (Sullivan et al., 2000). Malgré leur nombre plus réduit, les travaux en neuropsychologie réalisés auprès des adolescents ou jeunes adultes pratiquant le *binge drinking* vont dans le sens de l'existence d'un profil d'atteintes de même nature mais de moindre sévérité que celui décrit dans le TUAL (Jones et al., 2018). Les déficits exécutifs sont ceux les plus fréquemment décrits et se traduisent notamment par des troubles de flexibilité, de manipulation des informations en mémoire de travail ou d'inhibition (Carbia et al., 2018). Des atteintes de mémoire épisodique consécutives à la pratique du *binge drinking* ont également été décrites en population étudiante, se traduisant par une perturbation des processus d'encodage et de récupération des informations en mémoire et par une perturbation de la composante prospective (Carbia et al., 2018 ; Parada et al., 2011). Enfin des difficultés de traitement visuo-spatial ont aussi été documentées chez les étudiantes (Squeglia et al., 2009), suggérant l'existence de profils neuropsychologiques variant selon le genre. Au-delà des variations selon le genre, la co-consommation de cannabis pourrait également moduler le profil neuropsychologique d'atteintes. Jusque-là considérée dans les études relatives au *binge drinking* comme une variable à contrôler, des études s'intéressant aux conséquences de l'association du *binge drinking* et de la consommation de cannabis semblent indispensables en considération de la prévalence de cette association en population étudiante.

Les études longitudinales ont permis de décrire l'évolution des troubles neuropsychologiques selon l'évolution du *pattern* de *binge drinking* chez les étudiants. Ces travaux démontrent l'existence d'une récupération des déficits neuropsychologiques chez les étudiants reprenant le contrôle de leur consommation d'alcool au cours du temps, mais aussi une aggravation chez ceux maintenant ce *pattern* de consommation dans le temps (Mota et al., 2013 ; Carbia et al., 2017).

Les troubles neuropsychologiques induits par le *binge drinking* pourraient avoir un impact sur la motivation à changer de comportement vis-à-vis de la consommation d'alcool chez les étudiants pratiquant le *binge drinking*. En effet, il a été montré chez les patients TUAL l'existence d'un lien entre les fonctions cognitives (mémoire et fonctions exécutives) et la motivation à changer vis-à-vis de la consommation d'alcool. Ainsi, les sujets présentant des atteintes de mémoire épisodique sont majoritairement au stade de précontemplation (consommateurs heureux), les sujets présentant des atteintes des fonctions exécutives sont majoritairement au stade de la contemplation ("j'envisage de changer") et les sujets ayant les meilleures capacités de prise de décision sont ceux qui sont au stade d'action ("je vais essayer de changer") (Le Berre et al., 2012). Des travaux devront être conduits auprès des sujets pratiquant le *binge drinking* afin de juger si leurs déficits neuropsychologiques plus légers sont un frein à la reprise de contrôle des consommations, mais également à l'efficacité des interventions de prévention.

Enfin, en considération des différents sous-groupes de sujets *bingers* décrits par Gierski et al. (2017) et Lannoy et al. (2017), il faut envisager l'existence de différents profils d'atteintes cérébrales et neuropsychologiques qui peuvent également être modulés par la co-consommation de cannabis fréquente en population étudiante. Cette approche plurielle du *binge drinking* considérant les spécificités personnelles, motivationnelles, cérébrales et neuropsychologiques des différents sous-groupes, ainsi que la consommation de cannabis fréquente dans cette population, est indispensable à la mise en place de programmes de prévention efficaces.

Dans l'esprit du réseau REUNIRA, nous avons lancé à Caen le projet ADUC (Alcool et drogues à l'Université de Caen) qui a été construit en collaboration avec l'Université de Reims Champagne-Ardenne (F. Gierski, S Lannoy) et l'Université Catholique de Louvain (P. Maurage). L'harmonisation des critères utilisés pour définir le *binge drinking*, ainsi que certaines variables d'étude permettront de développer des problématiques propres à chaque équipe, mais aussi de cumuler les données et permettre ainsi des analyses nécessitant des échantillons importants. Les premières analyses conduites sur les données préliminaires du projet ADUC suggèrent que le cannabis est un facteur aggravant de la consommation d'alcool chez les étudiants pratiquant le *binge drinking*. Ainsi, les étudiants *bingers* et consommateurs de cannabis présentent des consommations d'alcool plus importantes, des scores AUDIT et de *binge drinking* plus élevés et un âge d'initiation de la consommation d'alcool plus précoce. La consommation de cannabis semble augmenter les attentes et la motivation à consommer l'alcool chez les *bingers*, ainsi que leur impulsivité. Enfin, la consommation de cannabis semble être un facteur de risque des troubles de mémoire de travail et de mémoire épisodique estimé au moyen de l'outil de dépistage BEARNI. Ces premières données confirment l'intérêt de considérer le cannabis parmi les variables modulant les profils des sous-groupes de *bingers*, mais aussi la sévérité de leurs troubles neuropsychologiques. L'augmentation des échantillons permettra notamment de conforter ces résultats et conduire des analyses selon les sous-groupes de *bingers* identifiés.

Le binge dans les différentes classes d'âge

Dr Guillaume Airagnes (Paris)

Il existe deux modalités principales de mésusage de l'alcool : la consommation chronique excessive et les alcoolisations paroxystiques intermittentes (API) (Kuntsche et al., 2017). De nombreuses données nationales et internationales convergent sur le constat d'un changement dans ces modalités de mésusage en fonction des générations, les API touchant d'avantage les sujets jeunes et la consommation chronique excessive les sujets plus âgés (Richard et al., 2014). Il est important de déterminer le profil sociodémographique des sujets les plus touchés par les API afin de cibler les stratégies d'information et de prévention, d'autant plus que les API pourraient être plus spécifiquement associés à certains risques tels que les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (Sundell et al.,

2008) et les conduites suicidaires (Miller et al., 2007). Dans le monde, 16 % des sujets de plus de 15 ans consommateurs d'alcool présentaient des API au moins une fois par mois en 2010 (World Health Organization, 2014). La France comptait parmi les pays les plus touchés, avec une prévalence dépassant 30 % (World Health Organization, 2014).

Pour préciser la prévalence des API dans les différentes classes d'âge et en fonction de facteurs sociodémographiques, la consommation d'alcool a été évaluée dans un questionnaire auto-administré auprès de 19 732 participants âgés de 18 à 69 ans et inclus en 2014 dans la cohorte épidémiologique en population générale française CONSTANCES (Goldberg et al., 2017). L'API était définie par la consommation d'au moins six verres standard en une occasion à une fréquence

d'au moins une fois par mois et le score total à l'AUDIT en dix items était calculé. Un usage à risque était défini par un score total à l'AUDIT > 7. Des données sociodémographiques étaient recueillies, ainsi que la dépression définie par un score total ≥ 19 à la *Center for epidemiologic studies-depression scale*. L'application d'un score de pondération fourni par l'équipe CONSTANCES a permis d'assurer la représentativité des résultats pour la population générale française et les données manquantes ont été traitées par imputations multiples (Santin et al., 2016). Tous les résultats ont été stratifiés pour le sexe.

Au total, 27,5 % des hommes et 11,5 % des femmes ont présenté des API en 2014. Les prévalences d'API en fonction des classes d'âge sont présentées dans la figure 10.

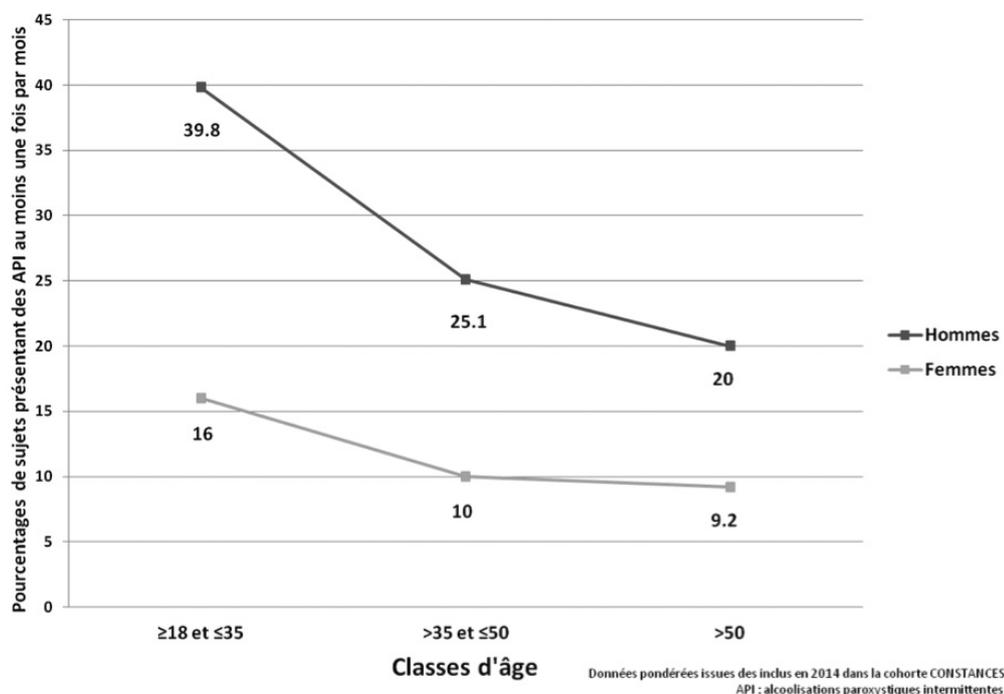
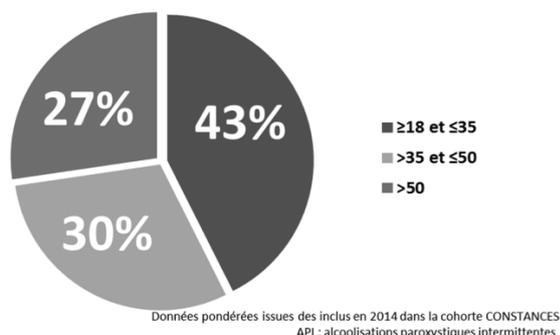


Figure 10. – Prévalences d'API en fonction des classes d'âge en France en 2014 (n = 9 366 hommes et n = 10 366 femmes).

Répartition des hommes ayant des API au moins une fois par mois et un score à risque à l'AUDIT (>7) en fonction des classes d'âge (n= 9 366)



Répartition des femmes ayant des API au moins une fois par mois et un score à risque à l'AUDIT (>7) en fonction des classes d'âge (n= 10 366)

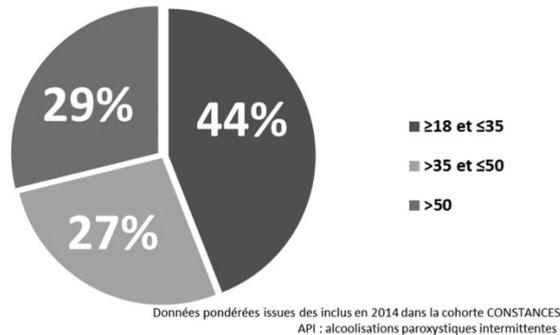


Figure 11. – Répartition en fonction des classes d'âge des sujets présentant des API et un score à risque à l'AUDIT.

La figure 11 montre la répartition en fonction des classes d'âge des sujets présentant des API et un score à risque à l'AUDIT. La classe d'âge la plus représentée était celle des moins de 35 ans.

La figure 12 présente les prévalences d'API en fonction du niveau d'éducation dans chaque classe d'âge. Chez les moins de 35 ans, les API touchaient d'avantage les sujets ayant un niveau supérieur au baccalauréat, alors que c'était le contraire chez les plus de 35 ans.

La figure 13 présente les prévalences d'API en fonction du statut vis-à-vis de l'emploi dans chaque classe d'âge. Le chômage était associé à une fréquence plus élevée d'API dans toutes les classes d'âge, à l'exception des femmes de moins de 35 ans pour lesquelles la prévalence d'API ne différait pas en fonction du statut vis-à-vis de l'emploi. L'impact du chômage sur la prévalence des API était le plus important pour les générations les plus âgées.

Enfin, chez les moins de 35 ans, la dépression était moins associée aux API que chez les plus de 35 ans.

En conclusion, pour les hommes comme pour les femmes, ce sont les jeunes qui sont les plus touchés par les API. Cependant, la majorité des API concerne des sujets de plus de 35 ans. Même s'il faut poursuivre l'élaboration et la diffusion de campagnes d'information et de prévention spécifique-

ment destinées aux jeunes, la sensibilisation de la population générale aux risques liés aux API devrait s'étendre à toutes les classes d'âge. Chez les jeunes, les facteurs sociodémographiques (par exemple : niveau d'éducation, statut vis-à-vis de l'emploi) et la dépression ne permettent pas d'identifier les sujets à risque. Les recherches actuelles d'endophénotypes cognitifs et de personnalité de vulnérabilité aux API pourraient aider à identifier des sous-groupes à risque, avec une modulation potentielle de l'impact de ces facteurs de vulnérabilité en fonction des facteurs sociodémographiques (Adan et al., 2017). Enfin, notamment chez les moins de 35 ans, la recherche du TUA doit être systématique et effectuée à l'aide d'un outil n'évaluant pas uniquement la quantité d'alcool consommée, mais également les critères de dépendance tels que la perte de contrôle et les conséquences sur la santé, par exemple en utilisant la version complète de l'AUDIT, et ce, afin d'être en mesure d'orienter les jeunes présentant des API vers les soins les plus appropriés (Kranzler et Soyka, 2018).

Le binge eating, nouvelles approches thérapeutiques
Dr Hugo Saoudi (Lille)

Le *binge eating* est, comme le *binge drinking*, une notion relativement difficile à définir, tant les expériences varient chez les *bingers*. On distinguera toutefois la notion d'*objective binge*

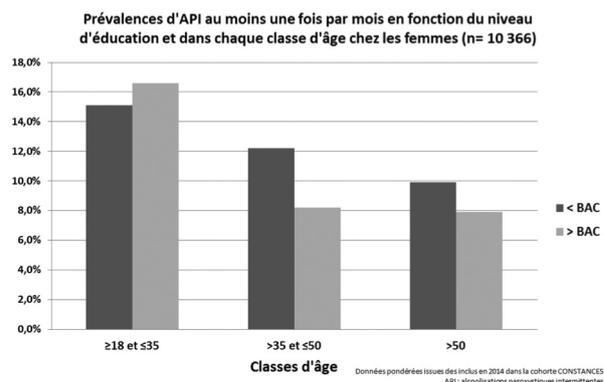
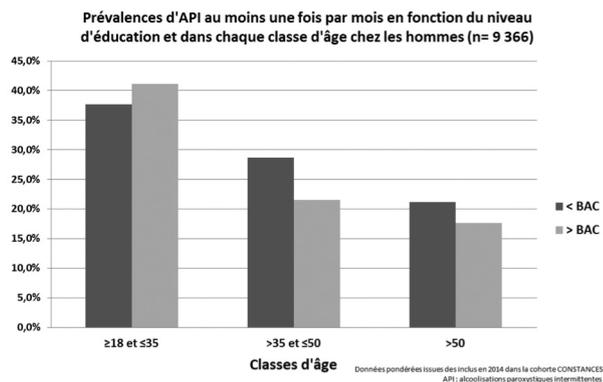


Figure 12. – Prévalences d'API en fonction du niveau d'éducation dans chaque classe d'âge.

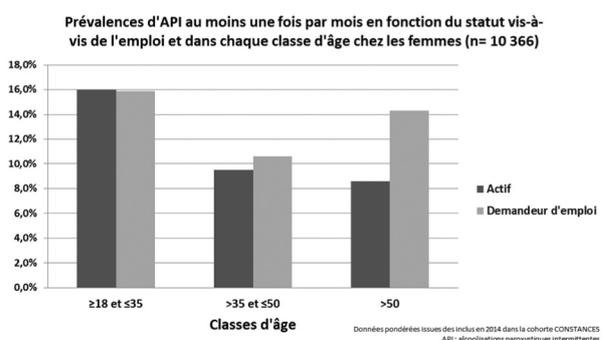
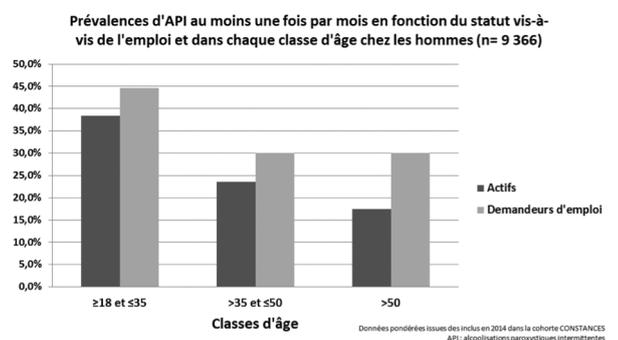


Figure 13. – Prévalences d'API en fonction du statut vis-à-vis de l'emploi dans chaque classe d'âge.

eating (OBE), que l'on retrouve dans la définition des troubles des conduites alimentaires (TCA) de type boulimie nerveuse ou hyperphagie boulimique comme l'ingestion d'une quantité importante de nourriture en moins de deux heures, et la notion de *subjective binge eating* (SBE) qui se définit comme la perte de contrôle sur l'alimentation sans nécessairement d'ingestion massive de nourriture. Les échelles visant à mesurer les épisodes d'OBE sont nombreuses et toutes peuvent être indifféremment utilisées à ce jour.

L'un des éléments communs aux conduites de *binge drinking* et de *binge eating* est le *craving*, cible habituelle des prises en charge addictologique et du *binge eating*. Habituellement, le *craving* est l'objet de séances spécifiques de thérapie cognitivo-comportementale, en particulier depuis la 3^e vague, avec des exercices de méditation pleine conscience visant à apprendre à "surfer" sur la sensation de *craving*, en prenant conscience de cette sensation, se concentrant sur les différentes parties du corps dans lesquelles il est ressenti, et en respirant calmement le temps que la sensation d'urgence à consommer/manger ne disparaisse. Ces thérapies sont basées sur la provocation de *craving* en imagination, mais peuvent également être provoquées artificiellement par des environnements du type de ceux réalisés en réalité virtuelle.

Lors de ce travail, les patients sont mis en situation par le biais d'un casque de réalité virtuelle. Ils sont plongés dans un environnement dans lequel sont présents des *cues*, signaux provocateurs de *craving*. Ces environnements peuvent être divers et doivent être adaptés à la problématique propre du patient. Dans le cadre du *binge eating*, il peut s'agir d'un environnement de supermarché comprenant des aliments gras ou sucrés, ou encore des environnements de type apéritif dînatoire. Le travail consistera alors à apprendre à repérer en situation réelle les éléments générateurs de *craving*, ainsi qu'à travailler sur la gestion des émotions en lien avec ces *cues*.

À ce travail en réalité virtuelle peut être adjoint un travail par biofeedback de variabilité de la fréquence cardiaque. La fréquence cardiaque est variable en fonction des mouvements respiratoires. Celle-ci augmente à l'inspiration et diminue à l'expiration, par le biais des systèmes sympathique et parasympathique empruntant le nerf vague. La technique de biofeedback consiste en des capteurs mesurant en temps réel la variabilité de la fréquence cardiaque pour en avoir un retour en direct sur un écran. Ce retour permet un travail sur la respiration, visant à synchroniser les mouvements respiratoires avec la variabilité de la fréquence cardiaque.

Ce type de protocole a déjà été utilisé avec succès dans le cadre de la gestion des émotions (Servant et al., 2009) et est actuellement utilisé en pratique courante dans le cadre de protocoles de gestion de l'anxiété sur Lille. De plus, certaines études ou cas cliniques ont pu tester ce type de protocole dans la gestion du *craving* chez des adolescents consommateurs de substances psychoactives (Thurstone et Lajoie, 2013), et a également montré une efficacité sur les *craving* de patients souffrant de troubles alimentaires ayant des conduites de *binge eating* (Meule et al., 2012 ; Scolnick et al., 2014).

Un autre type de protocole ayant pu montrer une efficacité comparable au *gold standard* de la psychothérapie du *binge eating* (à savoir les thérapies cognitivo-comportementales) a été récemment créé par Eric Stice aux États-Unis. Testé pour la première fois en 2015 pour sa version "traitement" (Linville et al., 2015), il s'agit de protocoles basés sur la dissonance cognitive. Théorisée par Léon Festinger en 1957 dans son ouvrage *A theory of cognitive dissonance*, la dissonance cognitive est définie par la coexistence chez une même personne de deux ou plusieurs idées incohérentes les unes avec les autres. Le conflit intra-psychique résultant de la présence de ces idées est appelé à être résolu d'une manière ou d'une autre, et le but de la psychothérapie basée sur la dissonance cognitive est d'accompagner la résolution de ce conflit vers les choix les plus sains concernant la santé des patients. Le programme initial ayant permis la création de ce protocole est un programme de prévention des TCA agissant sur les facteurs de risque majoritairement reconnus comme permettant leur apparition. L'internalisation de l'idéal de minceur entraîne les conduites de restriction alimentaires qui elles-mêmes entraînent les conduites de *binge eating* par carence d'apports (Stice et Shaw, 2002). Le protocole de prévention nommé *Body project* est ainsi devenu un programme de traitement en huit séances alliant jeux de rôles et travail de groupe sur la résistance aux pressions extérieures imposées par la société et l'entourage. Ce protocole de traitement semble obtenir des résultats intéressants dans le cadre du traitement du *binge eating* et pourrait devenir une option thérapeutique d'avenir, auprès de la TCC ou de la thérapie dialectique (Stice et al., 2015).

Enfin, certains traitements médicamenteux, habituellement utilisés dans la gestion du *craving*, ont pu être testés pour la diminution des épisodes de *binge eating*. Le baclofène à hautes posologies a pu permettre, par exemple, la réduction des épisodes de *binge eating* en réduisant le *craving* alimentaire chez un patient présentant une hyperphagie boulimique (Ricoux et al., sous presse). La naltrexone, succinctement étudiée dans les années 1980-90 dans cette indication et pour laquelle une relation dose-effet a été mise en évidence lors d'études en ouvert (Jonas et Gold, 1987, 1988), pourrait être une piste intéressante dans la gestion du *binge eating*. L'association des deux molécules a par ailleurs montré une efficacité intéressante sur des modèles animaux, avec une réduction significativement plus forte des conduites de *binge eating* avec l'association des deux molécules qu'avec une seule des deux (Gold et Avena, 2013 ; Avena et al., 2014).

TDAH de l'adulte : le binge dans tous ses états ?

Dr Olivier Ménard (Lille)

Avec une prévalence estimée entre 5 et 7 % (Polanczyk et al., 2007), le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est l'un des troubles neuro-développementaux les plus fréquents chez l'enfant. Loin de disparaître à l'âge adulte, de nombreuses études ont montré que le TDAH y persisterait dans près de 65 % des cas (Faraone et al., 2006). La clinique chez l'adulte repose alors, comme pour l'enfant,

sur un trépied associant, à des degrés variables, des niveaux invalidants d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité. La présence de comorbidités semble être la règle chez ces patients (Torgersen et al., 2006), avec 87 % des patients adultes souffrant de TDAH présentant au moins un autre trouble psychiatrique comorbide, et environ 56 % au moins deux (McGough et al., 2005). Il en irait de même sur le plan addictologique, avec un risque accru de présenter un trouble d'usage de substance ou d'alcool (Wilens, 2004), mais aussi de trouble des conduites alimentaires (TCA) (Kaisari et al., 2017).

La question d'une association plus spécifique entre conduites de *binge drinking* et TDAH n'a été jusqu'à maintenant que peu étudiée. Dans un article récent, Osland et al. retrouvaient un risque accru de *binge drinking* chez les femmes souffrant de TDAH, a fortiori après l'âge de 25 ans, avec un risque relatif de 4,36 (OR = 4,36 (1,87-10,18)) (Osland et al., 2017). Howard et al., quant à eux, rapportaient un risque accru de *binge drinking* chez les patients TDAH dont la symptomatologie attentionnelle s'était majorée au cours de l'adolescence, questionnant l'existence d'un sous-groupe particulièrement à risque sur le plan addictologique (Howard et al., 2015).

Concernant les TCA, de nombreux articles ont mis en évidence une association entre ces derniers et le TDAH (Kaisari et al., 2017). Cette association serait notamment retrouvée entre TDAH et trouble boulimique d'une part, et TDAH et hyperphagie boulimique d'autre part, amenant certains auteurs à se questionner sur une éventuelle filiation entre ces entités (Reinblatt, 2015). En outre, la présence d'un TDAH comorbide viendrait compliquer la prise en charge du trouble alimentaire sous-jacent (Svedlund et al., 2017). Depuis 2015 aux États-Unis, la lisdexamfétamine, une molécule appartenant à la classe des psychostimulants et initialement approuvée dans le TDAH de l'enfant et de l'adulte, est autorisée pour le traitement de l'hyperphagie boulimique (Himmerich et Treasure, 2018). En France, le seul traitement disposant d'une autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la prise en charge des TCA est la fluoxétine, dans le cadre du trouble boulimique. Si la lisdexamfétamine n'y est pas disponible, un autre psychostimulant, le méthylphénidate, a l'AMM pour le TDAH de l'enfant. Or, les modes d'action de la lisdexamfétamine et du méthylphénidate sont très similaires, reposant principalement sur l'augmentation des concentrations synaptiques en dopamine via l'inhibition de la recapture de cette dernière par le transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT) (Wilens, 2004). Une amélioration des conduites de *binge eating* chez des patientes traitées par méthylphénidate a ainsi été rapportée par plusieurs auteurs (Drimmer, 2003 ; Guerdjikova et McElroy, 2013), posant la question du recours à cette molécule dans les pays ne disposant pas de la lisdexamfétamine pour la prise en charge des TCA.

Les patients souffrant de TDAH de l'adulte seraient ainsi potentiellement à haut risque de développer des conduites de *binge drinking* ou *binge eating*. La mise en place d'un traitement par psychostimulant pourrait représenter une alternative thérapeutique intéressante dans la prise en charge de ces conduites.

Cocaïne et binge, les "binge crackers"

Dr Florence Vorspan (Paris)

Les données épidémiologiques nous montrent que l'usage de cocaïne est en augmentation ces dernières années. Les enquêtes plus anciennes en population générale française avaient du mal à identifier des sujets ayant déjà consommé une fois dans leur vie de la cocaïne (1,5 % de l'échantillon français représentatif de la population adulte de l'étude ESEMED recruté en 2001-2002, alors que cette prévalence était de 4,1 % en Espagne et 16,2 % aux États-Unis à la même période avec la même méthodologie de recueil) (Degenhardt et al., 2008). Les données recueillies plus récemment retrouvent une prévalence de l'usage de cocaïne au moins une fois dans la vie bien plus élevée. Ainsi, l'enquête ESCAPAD de l'OFDT, réalisée lors de la journée d'appel de préparation à la défense chez tous les jeunes français de 17 ans, identifiait 2,8 % d'expérimentateurs de cocaïne, chiffre en légère baisse depuis 2014 (Spilka et al., 2018). De même, le Baromètre santé, enquête réalisée en population générale adulte, retrouvait dans son édition 2014 que 5,6 % des adultes de 18 à 64 ans de l'échantillon avaient déjà consommé au moins une fois de la cocaïne, et ce chiffre montait à 10,2 % dans la tranche d'âge des 26-34 ans (Beck et al., 2015). De ce fait, on peut dire que la France a rejoint la moyenne des États européens pour la consommation de cocaïne (5,1 % des 15-64 ans selon le rapport annuel 2018 de l'OECD). Dans ce contexte d'augmentation générale de l'usage de cocaïne en France, l'impression des cliniciens est que l'usage de crack augmente également. C'est également l'impression donnée par l'attention médiatique portée récemment à des scènes ouvertes de consommation de crack, comme le site de "la colline" au nord-est de Paris. Les données épidémiologiques portant précisément sur les usagers de crack en les différenciant des usagers de cocaïne sont rares. Nous disposons d'une étude de l'OFDT, dont les données ont été recueillies en 2010-2011, qui estimait le nombre d'usagers de crack à 20 000 dans la France entière, principalement en région parisienne et dans les Antilles (Gandilhon et al., 2013). Même si ces usagers peuvent sembler numériquement peu nombreux au regard de l'ensemble des usagers de drogues en soins, ils présentent fréquemment des complications, et les études internationales montrent une mortalité des usagers de cocaïne entre quatre et huit fois plus élevée que celle de la population générale dans une étude de 2011 (Degenhardt et al., 2011).

De plus, il semble que le nombre des usagers de crack augmente en France. Une actualisation des chiffres de l'OFDT en Île-de-France (Pfau et Cadet-Taïrou, 2018) confirmait qu'environ la moitié des usagers de drogues fréquentant les centres de réduction des risques avaient consommé du crack dans le mois précédent l'enquête, mais mettait également en lumière la multiplication des lieux de vente en dehors des zones historiques et l'extension à des publics moins désocialisés.

Parmi les usagers de crack, le sous-groupe des consommateurs réalisant des *binge* de crack n'est pas précisément décrit dans la littérature internationale. Le terme de *binge cracking* n'existe

pas dans les bases de données bibliographiques. Les cliniciens identifient pourtant très bien ce groupe de patients réalisant des consommations massives de crack, parfois intermittentes, et qui présentent une dépendance sévère.

Nous avons plusieurs indices qui nous poussent à penser qu'il s'agit d'une réalité clinique pertinente à décrire car elle peut avoir des conséquences en termes de complications spécifiques et appeler une offre de soins spécifique.

Mais pour pouvoir décrire un phénomène clinique, il faut disposer d'outils, et il se trouve que nous en avons un. En effet, pour pouvoir réaliser des essais thérapeutiques dans la dépendance au crack, notre équipe a développé un questionnaire de *craving*. Il s'agissait de mesurer avec un score l'envie irrésistible de consommer du crack décrite par les patients dépendants pour disposer d'une mesure intermédiaire d'efficacité. Un traitement médicamenteux pouvant diminuer le *craving* serait un bon candidat pour des essais visant à diminuer les consommations de crack. Nous avons donc choisi d'adapter à la dépendance au crack un questionnaire de *craving* existant pour les patients présentant un TUA : l'OCDS (*Obsessive compulsive drinking scale*) (Anton et al., 1995). Ce questionnaire se compose de six questions explorant les obsessions autour du produit, de six questions explorant les compulsions à consommer, mais aussi de deux questions évaluant la quantité consommée dans les dernières semaines. Plus précisément, ces deux items attribuent un score pouvant aller de 0 à 4 points, d'une part, à la quantité consommée par jour, de 0 à plus de 8 fois par jour, et, d'autre part, aux jours de consommation par semaine, de 0 à 6-7 jours par semaine. Nous avons conduit une étude de validation de ce nouveau questionnaire intitulé OCCS (*Obsessive compulsive cocaine scale*) qui vérifiait la validité inter-cotateur, la validité concourante par rapport à une échelle visuelle analogique de *craving*, et la sensibilité au changement pour un sous-groupe de patients suivis pendant plusieurs semaines alors qu'ils diminuaient leur consommation de crack (Vorspan et al., 2012).

Ceci nous a permis de disposer dans toutes nos études ultérieures de la description des consommations de cocaïne selon ces deux items notés de 0 à 4.

Ainsi, nous avons pu mettre en évidence que les comportements de consommation les plus massifs étaient associés à des complications plus fréquentes ou à des critères de sévérité de la dépendance, notamment les signes physiques de *craving*, les stéréotypies induites par la cocaïne et l'ensemble des symptômes psychotiques transitoires induits par la cocaïne.

- Signes physiques de *craving*

Le *craving* ou envie irrésistible de re-consommer de la cocaïne est un symptôme-clé, particulièrement pour cette dépendance pour laquelle les patients identifient mal un syndrome de sevrage physique. Beaucoup d'auteurs assimilent *craving* et dépendance psychologique, mais nous avons l'intuition clinique que le *craving* ne se limite pas à une envie psychologique, mais est un véritable syndrome qui comprend à la fois des symptômes psychologiques et physiques, et

qui pourrait être la traduction d'une anticipation des effets dopaminergiques de la cocaïne, chez des patients dépendants, provoquée par des indices rappelant cette consommation. Ainsi défini, le *craving* pourrait être mesuré par des mesures objectives (conductance électrodermale, fréquence cardiaque ou respiratoire, potentiels évoqués cérébraux...). Mais nous avons fait le choix d'essayer de mesurer les symptômes physiques de *craving* par une question simple, issue du questionnaire SAPS-CIP (Cubells et al., 2005). Cette question était : "Juste avant d'utiliser du crack, comment vous sentez-vous au plan physique ? Quand cela survient-il ? Quand vous avez l'argent pour l'acheter, quand vous avez le crack dans les mains, juste avant de l'utiliser ?". Cette question est cotée par l'évaluateur en intensité de 0 à 5 et des symptômes précis sont listés : nausées ; diarrhée ; transpiration ; tremblements/nervosité ; autres.

Nous avons réalisé une analyse des réponses à cette question sur les symptômes physiques de *craving* sur un échantillon de 221 patients qui se composait à 72 % d'hommes, âgés de 39 ans en moyenne au moment de l'interview, tous actuellement en soins pour un problème de substance et utilisateurs récents de cocaïne. Ils avaient débuté l'usage de cocaïne à 24 ans en moyenne et utilisaient actuellement majoritairement uniquement du chlorhydrate de cocaïne (61 % de l'échantillon), même si l'usage exclusif de crack concernait 28 % de l'échantillon et l'usage des deux formes du produit environ 11 %. Les voies d'administration préférentielles étaient la voie intranasale ou sniff (50 %), l'inhalation de fumée (33,5 %) ou moins souvent la voie intraveineuse (17 %). La fréquence d'usage dans cet échantillon de cocaïnomanes recrutés en centre de soins était élevée : en moyenne $5,1 \pm 2,3$ jours de consommation par semaine, avec une médiane à 6 jours par semaine [1-7]. La majorité (69 %) de l'échantillon consommait 4 jours ou plus par semaine et la très grande majorité (84,6 %) remplissait les critères de dépendance DSM-IV vie entière à la cocaïne. Néanmoins, même au sein de cet échantillon clinique de patients dont beaucoup avaient des niveaux de consommation élevés, une analyse statistique univariée révélait que le fait de présenter un niveau significatif, "présent de façon certaine" dans le questionnaire, de symptômes physiques de *craving* ≥ 2 points (sur 5) était significativement associé à la plupart des marqueurs de sévérité de l'usage de cocaïne. En effet, ce niveau significatif de symptômes physiques de *craving* était statistiquement associé à un âge de début de la consommation de cocaïne plus précoce, plus de dépendance cocaïne que d'abus, plus d'utilisation de crack que de chlorhydrate de cocaïne, et également statistiquement plus de consommation "plus de 4 jours par semaines" que "3 jours par semaines ou moins" ($p = 0,038$). En revanche, le sexe ou l'âge des participants n'était pas associé à plus de symptômes physiques de *craving*, soulignant que ce symptôme semble bien associé à des marqueurs d'intensité ou d'ancienneté d'usage (Vorspan et al., 2015).

- Stéréotypies induites par la cocaïne

Nous avons précédemment décrit dans une communication auprès de la Société médico-psychologique les stéréotypies

associées à l'usage de cocaïne dans un échantillon clinique de 68 sujets recrutés en centre de soins. Ces stéréotypies transitoires, survenant dans les quelques minutes à quelques heures qui suivent une consommation, étaient évaluées par la question suivante, issue de la SAPS-CIP (Cubells et al., 2005) : "En utilisant de la cocaïne/du crack, y a-t-il des choses que vous faites un grand nombre de fois, sans pouvoir vous en empêcher ? Avez-vous le sentiment que vous devez faire certaines choses, comme vous levez à plusieurs reprises pour vérifier que les portes sont bien fermées ? Regardez-vous dans le miroir pendant longtemps ? Combien de temps passez-vous à faire ces choses ? Vous semble-t-il qu'il y a toujours du crack répandu par terre, ou regardez-vous partout pour vérifier qu'il n'y en a pas encore ?". En fonction de la réponse du patient, l'évaluateur note l'intensité de ces symptômes de 0 à 5 et précise si des symptômes de recherche compulsive de crack, des mouvements répétitifs ou des actions ritualisées plus complexes sont présents ou si d'autres symptômes non cités jusque-là sont présents. Une analyse des réponses de ces 68 patients montrait que deux tiers d'entre eux décrivaient de tels phénomènes au moins une fois au décours de l'utilisation de cocaïne, se répartissant en 50,6 % décrivant une recherche compulsive de produit, 37,1 % décrivant des stéréotypies motrices et 25 % des actions ritualisées. Le score total moyen était de $2,4 \pm 2$ points (sur 5). Ce score était significativement plus élevé chez les injecteurs que chez les utilisateurs d'autres voies d'administration, mais nous n'avons pas identifié de différence significative selon le type de cocaïne (chlorhydrate ou crack). De même, nous ne trouvons pas de différence significative selon le sexe ou l'âge des personnes interrogées. Pour cette analyse, nous n'avons pas inclus de comparaison des sujets avec un usage fréquent par rapport à celles décrivant un usage moins important (Vorspan et al., 2009).

- Symptômes psychotiques transitoires induits par la cocaïne

Le score SAPS-CIP (Cubells et al., 2005), dont sont extraits à la fois la questions évaluant les symptômes physiques de *craving* survenant avant l'usage de cocaïne et les stéréotypies survenant après l'usage de cocaïne, permet également d'évaluer de façon globale l'ensemble des symptômes psychotiques transitoires induits par la cocaïne. En effet, il est adapté de la SAPS (Andreasen, 1984), un questionnaire conçu pour évaluer toutes les modalités d'hallucinations, d'idées délirantes et de bizarreries de comportements des patients schizophrènes, avec une adaptation de la cotation pour ne prendre en compte que les symptômes psychotiques transitoires qui surviennent dans les quelques minutes à quelques heures qui suivent une consommation de cocaïne ou de crack et pour lesquels les usagers font un lien avec la consommation.

Nous avons décrit la phénoménologie des symptômes psychotiques recueillis de façon rétrospective sur les derniers jours chez des usagers de cocaïne ou de crack recrutés en centre de soins ou en centre de réduction des risques. Ces symptômes étaient extrêmement fréquents puisque 86,5 % des 105 sujets de l'échantillon décrivaient avoir eu de façon "certaine", correspondant à un score ≥ 2 points sur une échelle de 5, au moins l'un des symptômes psychotiques transitoires

induits par la cocaïne évalués par ce questionnaire. Ceux-ci sont regroupés en trois dimensions : hallucinations (auditives, visuelles, tactiles, olfactives), idées délirantes (de persécution, de péché, de grandeur...) et troubles du comportement (agressivité/agitation, stéréotypies, hyper-/hyposexualité, ritualisation de la consommation). Nous avons proposé d'utiliser un score total sur 15 points en additionnant les scores sur 5 points attribués par les évaluateurs pour chaque patient. Ces scores totaux étaient en moyenne de $6,4 \pm 4$ points dans cet échantillon de patients. Dans un modèle de régression linéaire, ce score était significativement plus élevé en fonction de trois facteurs : l'usage par voie intraveineuse ($p < 0,001$) ; le statut de dépendance à la cocaïne (par rapport à l'abus ou à l'usage simple) ($p = 0,009$) ; les modalités d'usage dans la semaine précédente, notées de 0 (pas d'usage) à 4 (6-7 jours de consommation par semaine) ($p = 0,009$). Nous avons donc discuté de l'usage fréquent, que nous n'appelions pas encore le *binge*, de cocaïne comme facteur favorisant cette complication de l'usage de cocaïne représentée par les symptômes psychotiques transitoires. Nous avons argumenté pour un effet pharmacologique direct de la cocaïne, favorisé par une relation dose-effet : plus les patients consomment et plus ils éprouvent ces symptômes (Vorspan et al., 2012).

Au total, dans ce contexte de consommation croissante de cocaïne en population générale française et plus particulièrement de consommation croissante de crack dans certaines régions, beaucoup de centres de soins voient augmenter les demandes de prise en charge pour des patients usagers de crack. Notre équipe a depuis quelques années amélioré la description de la clinique spécifique de ces patients : signes physiques de *craving*, stéréotypies induites et plus généralement symptômes psychotiques transitoires induits par les consommations. Nous avons mis en évidence que ces signes ou symptômes étaient plus intenses chez les consommateurs de quantités élevées, principalement mesurées en jours de consommation par semaine, ainsi que chez les utilisateurs de cocaïne par voie d'administration rapide, notamment la voie intraveineuse. Ce travail doit être poursuivi notamment par la description plus précise des usagers qui pratiquent des *binges* de crack, avec des consommations de plus de 8 fois par jour. Ils constituent probablement un sous-groupe spécifique, en termes de consommations associées, de complications de l'usage, et ces patients pourraient se voir proposer des stratégies de soins spécifiques.

Conclusions sur l'ensemble des échanges de la journée

Cette première journée du réseau national de recherche REUNIRA, soutenue par la MILDECA et parrainée par la Société française d'alcoologie et la Fédération française d'addictologie, a porté sur le thème du *binge* et des consommations paroxystiques dans les addictions et leurs comorbidités. Cette journée a permis de mettre en relation les chercheurs de différents domaines épidémiologistes, psychiatres, addictologues, neuropsychologues et précliniciens.

Parmi les faits scientifiques marquants abordés durant cette journée et qui ont soulevé des interrogations, on peut noter l'absence de définition claire du *binge drinking* à la fois pour une utilisation épidémiologique, clinique et de recherche. Plusieurs définitions sont utilisées en recherche (OMS, NIAAA, score de *binge*) alors qu'à l'heure actuelle, c'est celle des API qui est utilisée. Il semble évident de repenser les seuils de consommation et aussi d'introduire d'autres aspects caractéristiques de ce comportement (recherche de l'ivresse, *blackout*, gueule de bois, etc.). Le comportement de *binge drinking* répond au modèle bio-psychosocial et plusieurs facteurs interviennent dans la vulnérabilité. Un autre fait marquant est la variabilité de ce comportement qui correspond aussi à une grande variabilité phénotypique. Cette hétérogénéité du phénotype des *binge drinkers* a de fortes implications en termes de stratégie de prévention. Les études précliniques (chez l'animal) montrent que le *binge drinking* à l'adolescence est un facteur prédictif du risque à développer un TUA et un modèle animal de *binge drinking* volontaire avec une bonne validité de ressemblance et de prédiction a été mis au point en France. Les sujets ayant pratiqué le *binge drinking* constituent une population rencontrée fréquemment dans les services des urgences. Il est associé à plus d'atteintes physiques (blessures, agressions, plaintes digestives, malaises) et comportementales (troubles psychiatriques, ivresse). Il doit donc être repéré et des interventions précoces sont nécessaires d'autant plus que les sujets sont ici sensibles à la rencontre (et prêts au changement). Les atteintes cérébrales observées chez les *binge drinkers* feraient partie d'un continuum des atteintes observées depuis le mésusage jusqu'aux atteintes sévères observées chez les patients présentant un TUA sévère et un syndrome de Korsakoff. Les études montrent des atteintes des boucles fronto-cérébelleuses et du circuit de Papez. Le profil des troubles neuropsychologiques associés au TUA comprend des atteintes des fonctions exécutives, de la mémoire, des habiletés visuo-spatiales, de l'équilibre et de la stabilité posturale. Sur le plan des atteintes des habiletés visuo-spatiales, des atteintes plus sévères sont observées chez les filles, ce qui démontre ainsi que sur certains aspects, il existe une plus grande fragilité liée au sexe. Un fait important est aussi la forte prévalence de la consommation de cannabis chez les *binge drinkers* (environ un tiers). Il est donc essentiel dans les études futures de tenir compte de la polyconsommation. Ce sont les jeunes qui sont les plus touchés par les API. Cependant, la majorité des API concerne de sujets de plus de 35 ans. Même s'il faut poursuivre l'élaboration et la diffusion de campagnes d'information et de prévention spécifiquement destinées aux jeunes, la sensibilisation de la population générale aux risques liés aux API devrait s'étendre à toutes les classes d'âge. Les recherches actuelles d'endophénotypes cognitifs et de personnalité de vulnérabilité aux API pourraient aider à identifier des sous-groupes à risque, avec une modulation potentielle de l'impact de ces facteurs de vulnérabilité en fonction des facteurs sociodémographiques. Enfin, notamment chez les moins de 35 ans, la recherche du TUA doit être systématique et effectuée à l'aide d'un outil n'évaluant pas uniquement la quantité d'alcool consommée,

mais également les critères de dépendance tels que la perte de contrôle et les conséquences sur la santé, par exemple en utilisant la version complète de l'AUDIT, et ce, afin d'être en mesure d'orienter les jeunes présentant des API vers les soins les plus appropriés.

Les présentations ont également souligné le fait que les patients souffrant de TDAH de l'adulte seraient potentiellement à haut risque de développer des conduites de *binge drinking* ou *binge eating*. Chez les usagers de cocaïne et de crack en particulier, certains comportements de prise massive de produit pourraient, comme pour le *binge drinking*, désigner un groupe de patients spécifique.

Cette journée a permis de faire le point sur les dernières données scientifiques sur le *binge drinking* et le *binge* en général et surtout de tracer des perspectives de recherche sur cette thématique très dynamique au niveau national. Des convergences sont apparues en termes de questionnement scientifiques, de volonté d'utiliser le réseau REUNIRA afin de renforcer les liens entre les équipes de recherche et d'envisager le développement de projets de recherche communs abordant la question de manière translationnelle et transdisciplinaire. Cette première journée a mobilisé une soixantaine de participants et des réunions futures viseront maintenant à monter des projets de recherche.

Synthèse et perspectives des échanges avec la salle

Pr Alain Dervaux (Amiens)

- Éric Janssen (OFDT) a souligné les difficultés à standardiser les définitions du *binge drinking*, notamment en raison des différences culturelles. L'OMS a défini le *binge drinking* comme l'ingestion de 50 g d'alcool pur lors d'une occasion alors que le National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) l'a défini comme l'ingestion en moins de deux heures de 70 g d'alcool chez les hommes et 56 g chez les femmes induisant une alcoolémie de 0,80 g/l dans un contexte de recherche d'ivresse. Malgré beaucoup d'incohérences entre les enquêtes, la définition la plus opérationnelle du *binge* semble être l'alcoolisation intermittente paroxystique (API), correspondant à l'ingestion d'au moins cinq verres en une occasion, comme dans les études ESPAD et ESCAPAD. Les modes d'alcoolisations changent en France, avec des consommations moins fréquentes mais plus importantes.

Discussion. – Il n'y a pas actuellement de consensus international de définition du *binge drinking* chez l'Homme, ni en termes de quantité, de durée, d'intentionnalité de recherche d'ivresse.

Ne faudrait-il pas également prendre en compte d'autres critères tels que le fait d'être admis dans les services d'urgences, la gueule de bois (*hangover*), l'existence de *blackouts*, la rapidité de l'ingestion, le *binge* étant caractérisé par le fait d'absorber vite beaucoup d'alcool.

- Mickael Naassila (Université de Picardie) a souligné que tous les paramètres du *binge drinking* pouvaient être contrôlés

chez l'animal (alcoolémie supérieure à 0,8 g/l en une heure, vitesse d'absorption par voie orale, durée, fréquence, dommages cérébraux, variabilités interindividuelles). Les conséquences au long cours peuvent être évaluées précisément, en particulier sur le foie. Deux ivresses suffisent pour entraîner des effets à long terme, notamment sur la plasticité hippocampique. Les épisodes de *binge* facilitent la consommation, la dépendance et les rechutes. Plus les épisodes sont précoces, plus les conséquences sont sévères. Les rats *binge drinkers* se caractérisent par l'obtention d'alcoolémies très élevées en 15 minutes. Les épisodes de *binge drinking* peuvent être atténués par la naltrexone ou la NaC.

Discussion. – Les *binge drinkers* sont des sujets très motivés à consommer et/ou des sujets caractérisés par la perte de contrôle. Comment évaluer rétrospectivement les épisodes de *binge* à l'adolescence ? L'âge des premières consommations est-il pertinent ?

Comment évaluer la fréquence des API et les modes de consommation ?

Il reste également à évaluer les conséquences des épisodes de *binge drinking* associés à la consommation d'autres substances, notamment de cannabis.

- Fabien Gierski (Université de Reims) a souligné l'hétérogénéité du *binge drinking* et la sévérité des conséquences : accidents de la route, agressions, admissions aux urgences, augmentation du risque d'alcoolodépendance, ainsi que l'impact cognitif et cérébral, notamment sur la mémoire de travail et les fonctions exécutives. Différents endophénotypes associés au *binge drinking* peuvent être caractérisés, notamment en fonction des niveaux d'impulsivité, évaluée par l'*Impulsive behavior scale* (UPPS) : urgence face à une émotion positive, urgence face à une émotion négative, manque de préméditation, manque de persévérance (Whiteside et Lynam, 2001). Ils peuvent être également caractérisés en fonction des niveaux de recherche de sensations, de l'estime de soi et des déficits mnésiques.

Discussion. – Le démembrement phénotypique du *binge drinking* va pouvoir permettre d'élaborer des messages ciblés à l'intention des consommateurs pratiquant le *binge drinking*.

- Georges Brousse (Université de Clermont-Ferrand) a rappelé les typologies associées au *binge drinking* : dipsomanie de Magnan, somalcoïlose de Fouquet, alcoolisme Epsilon de Jellinek. Il a souligné la stigmatisation de ces patients, leur non-reconnaissance et donc leur non-rencontre avec les soins addictologiques (Perrine et Develay, 2013), alors que les patients s'avèrent prêts à s'inscrire dans une démarche de RPIB. Il a également souligné l'importance de traiter non seulement l'aigu, mais aussi la pathologie chronique sous-jacente puisque seulement 5 % des sujets admis dans les services d'urgences pour intoxication éthylique aiguë n'ont pas de TUA.

Discussion. – Il est également important d'évaluer les conséquences du *binge drinking* associé à la prise de benzodiazépines et/ou de cannabis, ainsi que chez les patients recevant des traitements agonistes opioïdes et ceux présentant des

comorbidités psychiatriques. Il a été rappelé l'importance de dépister l'alcoolodépendance le plus précocement possible, par exemple en s'inspirant du modèle de *staging* en cancérologie, maintenant développé dans des troubles psychiatriques tels que la schizophrénie ou les troubles bipolaires.

- Hélène Beaunieux (Université de Caen) a souligné la fréquence du *binge drinking* en population étudiante et l'impact cérébral, notamment au niveau des régions frontales, limbiques, diencéphaliques et cérébelleuses, et particulièrement du thalamus et du gyrus cingulaire. L'atteinte des boucles fronto-cérébelleuses et du circuit de Papez sont prédictifs d'un abus/dépendance dans les quatre ans, avec atteintes de l'hippocampe et de l'amygdale. En outre, ce n'est pas parce qu'il n'y a pas d'altérations aux tâches cognitives qu'il n'existe pas d'altérations cérébrales. Elle a souligné, elle aussi, l'importance de la consommation de cannabis associée au *binge drinking* qu'il est nécessaire de prendre en considération et source de biais en imagerie. Différents profils de *binge drinking* restent à identifier : avec ou sans cannabis, en fonction de l'impulsivité et des différents profils de sévérité.

Discussion. – Dans la caractérisation des phénotypes, il est également important d'évaluer les comorbidités psychiatriques qui sont la règle plutôt que l'exception.

- Hugo Saoudi, Olivier Ménard, Olivier Cottencin (CHU Lille) ont souligné la fréquence du *binge eating*, sous-tendus par des niveaux élevés d'impulsivité. Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est fréquemment associé au *binge eating* et au *binge drinking* chez les femmes.

Discussion. – Les TDAH sont effectivement fréquents chez les patients présentant des addictions, comme l'a bien montré une étude européenne multicentrique (van de Glind, 2014). En France, 6 % des patients alcoolodépendants et 16 % des patients dépendants des drogues présentent un TDAH. Comme l'a montré une étude longitudinale récente, les sujets ayant reçu un traitement pour leur TDAH ont une probabilité de développer des troubles liés à des substances réduite de 35 % par rapport aux périodes sans traitement (Quinn, 2018). Le *binge eating* est associé à l'addiction à la nourriture (*food addiction*), considérée par plusieurs auteurs comme une addiction à part entière.

- Guillaume Airagnes (HEGP) a rapporté les premiers résultats de l'étude Constances, cohorte épidémiologique de 200 000 adultes âgés de 18 à 69 ans, consultants des centres d'examen de santé de la Sécurité sociale. Dans cette étude, la fréquence du *binge drinking*, défini par une API de six verres ou plus une fois par semaine, décroissait avec l'âge : 14 % chez les hommes âgés de 18-35 ans ; 12 % chez les hommes âgés de 35-50 ans. Les API sont les plus fréquentes chez les 18-35 ans de niveau bac + (41 % au moins une fois par mois). Cette étude a retrouvé une association entre API et dépression chez les plus de 35 ans et une association entre API et consommation de tabac et cannabis, ainsi qu'entre API et TUA.

Discussion. – Cette étude va permettre d'établir des relations de cause à effet en raison de sa nature longitudinale et va donc servir de référence.

• Florence Vorspan (Hôpital Fernand Widal) a souligné la fréquence des polyconsommations chez les consommateurs de cocaïne. Elle a notamment rapporté qu'un sous-groupe de cocaïnomanes qui consomment de l'alcool était caractérisé par la fréquence plus élevée de symptômes physiques de *cra-ving*, de symptômes psychotiques et de symptômes moteurs.

Discussion. – Ces données mettent l'accent sur l'intérêt des dépistages systématiques des autres consommations, notamment dans les services d'urgence. Le *screening* toxicologique est particulièrement utile aujourd'hui alors que la consommation d'opiacés tels que le fentanyl et les fentanylloïdes est de plus en plus fréquente. En outre, la formation de cocaéthylène dans le sang lors de la consommation simultanée de cocaïne et d'alcool plus toxique que l'addition des deux substances justifie le dépistage systématique.

• L'ensemble des communications souligne l'intérêt de travailler en réseau, ce que plusieurs des équipes présentes effectuent déjà dans l'Institut de psychiatrie qui rassemble 28 équipes de recherche du Groupe de recherche en psychiatrie (GDR 3557) et/ou dans la Fédération régionale de recherche en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France (F2RSM).

Liens d'intérêt. – A. Benyamina déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (activités de conférences) pour les laboratoires Lundbeck, Mylan, Gilead, Janssen-Cilag ; membre du board Indivior. O. Cottencin déclare avoir été orateur pour des symposia organisés par les laboratoires Bouchara-Recordati, Lundbeck, Otsuka, Indivior, Janssen-Cilag, Abbvie et Celgène ; avoir réalisé des essais cliniques pour les laboratoires Lundbeck et Ethypharm et avoir reçu des fonds publics (MILDECA et DGOS) et des fonds privés (IREB, Fondation Castellotti) pour la réalisation d'études cliniques. A. Deriaux déclare avoir reçu depuis trois ans des honoraires pour des conférences d'Indivior, Janssen, Lundbeck et Otsuka. M. Naassila déclare avoir participé à des formations organisées par les laboratoires Lundbeck et avoir été orateur des symposia organisés par les laboratoires Lundbeck, Merck-Serono et Indivior. H. Saoudi a été orateur pour des symposia organisés par les laboratoires Indivior. Il a reçu des fonds privés (Fondation Castellotti) pour la réalisation d'études cliniques.

Remerciements. – Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives, Société française d'alcoologie, Fédération française d'addictologie, Université de Picardie Jules Verne.

Références bibliographiques

- Adan A, Forero DA, Navarro JF. Personality traits related to binge drinking: a systematic review. *Front psychiatry*. 2017 ; 8 : 134.
- Alaux-Cantin S, Warnault V, Legastelois R, et al. Alcohol intoxications during adolescence increase motivation for alcohol in adult rats and induce neuroadaptations in the nucleus accumbens. *Neuropharmacology*. 2013 ; 67 : 521-31.
- Andreasen N. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). The University of Iowa College of Medicine, Department of Psychiatry ; 1984.
- Anton RF, Moak DH, Latham P. The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995 ; 19 : 92-9.
- Avena NM, Bocarsly ME, Murray S, Gold MS. Effects of baclofen and naltrexone, alone and in combination, on the consumption of palatable food in male rats. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2014 ; 22 : 460-7.
- Beck F, Richard JB, Guignard R, Le Nézet O, Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014. Baromètre santé 2014. *Tendances (OFDT)*. 2015 ; 99 : 8.
- Carbia C, Cadaveira F, López-Caneda E, Caamaño-Isorna F, Rodríguez Holguín S, Corral M. Working memory over a six-year period in young binge drinkers. *Alcohol*. 2017 ; 61 : 17-23.
- Carbia C, López-Caneda E, Corral M, Cadaveira F. A systematic review of neuropsychological studies involving young binge drinkers. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 ; 90 : 332-49.
- De Chazeron I, Guelon T, Chalmeton M, et al. Alcohol consumption for people admitted in french emergency departments: a protocol for a multi-center cluster trial. *J Addict Res Ther*. 2015 ; 6 : 250.
- Cherpitel CJ. Screening for alcohol problems in the emergency room: a rapid alcohol problems screen. *Drug Alcohol Depend*. 1995 ; 40 : 133-7.
- Cloninger CR. A Systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 ; 44 : 573.
- Courtney KE, Polich J. Binge drinking in young adults: data, definitions, and determinants. *Psychol Bull*. 2009 ; 135 : 142-56.
- Cubells JF, Feinn R, Pearson D, et al. Rating the severity and character of transient cocaine-induced delusions and hallucinations with a new instrument, the Scale for Assessment of Positive Symptoms for Cocaine-Induced Psychosis (SAPS-CIP). *Drug Alcohol Depend*. 2005 ; 80 : 23-33.
- De Ferron BS, Bennouar K-E, Kervin M, et al. Two binges of ethanol a day keep the memory away in adolescent rats: key role for GLUN2B subunit. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 ; 19.
- Degenhardt L, Chiu WT, Sampson N, et al. Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med*. 2008 ; 5 : e141.
- Degenhardt L, Singleton J, Calabria B, et al. Mortality among cocaine users: a systematic review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend*. 2011 ; 113 : 88-95.
- Drimmer EJ. Stimulant treatment of bulimia nervosa with and without attention-deficit disorder: three case reports. *Nutrition*. 2003 ; 19 : 76-7.
- Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *J Med Philos*. 1981 ; 6 : 101-24.
- Ernst M. The triadic model perspective for the study of adolescent motivated behavior. *Brain Cogn*. 2014 ; 89 : 104-11.
- Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*. 2006 ; 36 : 159-65.
- Gandilhon M, Cadet-Taïrou A, Lahaie E. La cocaïne basée en France métropolitaine: évolutions récentes. *Tendances (OFDT)*. 2013 ; 90 : 4.
- Gierski F, Benzerouk F, De Wever E, et al. Cloninger's temperament and character dimensions of personality and binge drinking among college students. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017 ; 41.
- Gold MS, Avena NM. Animal models lead the way to further understanding food addiction as well as providing evidence that drugs used successfully in addictions can be successful in treating overeating. *Biological Psychiatry*. 2013 ; 74 (7) : e11.
- Goldberg M, Carton M, Descatha A, et al. CONSTANCES: a general prospective population-based cohort for occupational and environmental epidemiology: cohort profile. *Occup Environ Med*. 2017 ; 74 (1) : 66-71.
- González-Marín MC, Lebourgeois S, Jeanblanc J, Diouf M, Naassila M. Evaluation of alcohol use disorders pharmacotherapies in a new preclinical model of binge drinking. *Neuropharmacology*. 2018 ; 140 : 14-24.
- Guerdjikova AI, McElroy SL. Adjunctive methylphenidate in the treatment of bulimia nervosa co-occurring with bipolar disorder and substance dependence. *Innov Clin Neurosci*. 2013 ; 10 (2) : 30-3.
- Guerri C, Pascual M. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol*. 2010 ; 44 : 15-26.
- Herring R, Berridge V, Thom B. Binge drinking: an exploration of a confused concept. *J Epidemiol Community Heal*. 2008 ; 62 : 476-9.
- Hill SY, Steinhauer SR, Locke-Wellman J, Ulrich R. Childhood risk factors for young adult substance dependence outcome in offspring from multiplex alcohol dependence families: a prospective study. *Biol Psychiatry*. 2009 ; 66 : 750-7.
- Himmerich H, Treasure J. Psychopharmacological advances in eating disorder

- ders. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 ; 11 : 95-108.
- Howard AL, Molina BSG, Swanson JM, et al. Developmental progression to early adult binge drinking and marijuana use from worsening versus stable trajectories of adolescent attention deficit/hyperactivity disorder and delinquency. *Addiction*. 2015 ; 110 : 784-95.
 - Jeanblanc J, Rolland B, Gierski F, Martinetti MP, Naassila M. Animal models of binge drinking, current challenges to improve face validity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018a. DOI : 10.1016/j.neubiorev.2018.05.002.
 - Jeanblanc J, Sauton P, Jeanblanc V, et al. Face validity of a pre-clinical model of operant binge drinking: just a question of speed. *Addict Biol*. 2018b. DOI : 10.1111/adb.12631.
 - Jonas JM, Gold MS. Treatment of antidepressant-resistant bulimia with naltrexone. *Int J Psychiatry Med*. 1987 ; 16 : 305-9.
 - Jonas JM, Gold MS. The use of opiate antagonists in treating bulimia: a study of low-dose versus high-dose naltrexone. *Psychiatry Res*. 1988 ; 24 : 195-99.
 - Jones SA, Lueras JM, Nagel BJ. Effects of binge drinking on the developing brain. *Alcohol Res*. 2018 ; 39 : 87-96.
 - Kaisari P, Dourish CT, Higgs S. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and disordered eating behaviour: a systematic review and a framework for future research. *Clinical Psychology Review*. 2017 ; 53 : 109-21.
 - Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder a review. *JAMA*. 2018 ; 320 (8) : 815-24.
 - Kuntsche E, Knibbe R, Gmel G, Engels R. Why do young people drink? A review of drinking motives. *Clin Psychol Rev*. 2005 ; 25 : 841-861.
 - Kuntsche E, Kuntsche S, Thurl J, Gmel G. Binge drinking: health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol Heal*. 2017 ; 32.
 - Kvamme TL, Schmidt C, Strelchuk D, Chang-Webb YC, Baek K, Voon V. Sexually dimorphic brain volume interaction in college-aged binge drinkers. *NeuroImage Clin*. 2016 ; 10.
 - Lannoy S, Billieux J, Poncin M, Mauraige P. Binging at the campus: motivations and impulsivity influence binge drinking profiles in university students. *Psychiatry Res*. 2017 ; 250 : 146-54.
 - Le Berre AP, Vabret F, Cauvin C, et al. Cognitive barriers to readiness to change in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 ; 36 : 1542-9.
 - Lebourgeois S, González-Marín MC, Jeanblanc J, Naassila M, Vilpoux C. Effect of N-acetylcysteine on motivation, seeking and relapse to ethanol self-administration. *Addict Biol*. 2018 ; 23 : 643-52.
 - Lejoyeux M, Boulanguiez S, Fichelle A, McLoughlin M, Claudon M, Adès J. Alcohol dependence among patients admitted to psychiatric emergency services. *Gen Hosp Psychiatry*. 2000 ; 22 : 206-12.
 - Levine A, Huang Y, Drisaldi B, et al. Molecular mechanism for a gateway drug: epigenetic changes initiated by nicotine prime gene expression by cocaine. *Sci Transl Med*. 2011 ; 3 : 107ra109.
 - Linville D, Cobb E, Lenée-Blumh T, López-Zerón G, Gau JM, Stice E. Effectiveness of an eating disorder preventative intervention in primary care medical settings. *Behav Res Ther*. 2015 ; 75 : 32-9.
 - Lisdahl KM, Thayer R, Squeglia LM, McQueeney TM, Tapert SF. Recent binge drinking predicts smaller cerebellar volumes in adolescents. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2013 ; 211 : 17-23.
 - Luquiens A, Falissard B, Aubin HJ. Students worry about the impact of alcohol on quality of life: roles of frequency of binge drinking and drinker self-concept. *Drug Alcohol Depend*. 2016 ; 167 : 42-8.
 - Mahmood OM, Goldenberg D, Thayer R, Migliorini R, Simmons AN, Tapert SF. Adolescents' fMRI activation to a response inhibition task predicts future substance use. *Addict Behav*. 2013 ; 38 : 1435-41.
 - Martín-García E, Courtin J, Renault P, et al. Frequency of cocaine self-administration influences drug seeking in the rat: optogenetic evidence for a role of the prelimbic cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2014 ; 39 : 2317-30.
 - McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, et al. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry*. 2005 ; 162 : 1621-27.
 - Meule A, Freund R, Skirde AK, Vögele C, Kübler A. Heart rate variability biofeedback reduces food cravings in high food cravers. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2012 ; 37 : 241-51.
 - Meyers JL, Nyman E, Loukola A, Rose RJ, Kaprio J, Dick DM. The association between DRD2/ANKK1 and genetically informed measures of alcohol use and problems. *Addict Biol*. 2013 ; 18 : 523-36.
 - Miller JW, Naimi TS, Brewer RD, Jones SE. Binge drinking and associated health risk behaviors among high school students. *Pediatrics*. 2007 ; 119 : 76-85.
 - Mota N, Parada M, Crego A, et al. Binge drinking trajectory and neuro-psychological functioning among university students: a longitudinal study. *Drug Alcohol Depend*. 2013 ; 133 (1) : 108-14.
 - National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. NIAAA Council approves definition of binge drinking. *NIAAA News*. 2004 ; 3 : 3.
 - Neumann CA, Leffingwell TR, Wagner EF, Mignogna J, Mignogna M. Self-esteem and gender influence the response to risk information among alcohol using college students. *J Subst Use*. 2009 ; 14 : 353-63.
 - Norman AL, Pulido C, Squeglia LM, Spadoni AD, Paulus MP, Tapert SF. Neural activation during inhibition predicts initiation of substance use in adolescence. *Drug Alcohol Depend*. 2011 ; 119 : 216-23.
 - Osland S, Hirsch L, Pringsheim T. Smoking, alcohol and drug use in youth and adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *B J Psych Open*. 2017 ; 3 : 141-6.
 - Parada M, Corral M, Caamaño-Isona F, et al. Binge drinking and declarative memory in university students. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 ; 35 : 1475-84.
 - Perrine AL, Develay AL. Recours aux urgences pour intoxication éthylique aiguë en France en 2011. L'apport du réseau Oscour®. *Bull Épidémiol Hebd*. 2013 ; 16-18 : 195-8.
 - Pfau G, Cadet-Tairou A. Usages et vente de crack à Paris. Un état des lieux 2012-2017. Saint-Denis : OFDT ; 2018.
 - Pfefferbaum A, Rohlfing T, Pohl KM, et al. Adolescent development of cortical and white matter structure in the NCANDA sample: role of sex, ethnicity, puberty, and alcohol drinking. *Cereb Cortex*. 2016 ; 26 : 4101-21.
 - Pilatti A, Read JP, Pautassi RM. ELSA 2016 Cohort: alcohol, tobacco, and marijuana use and their association with age of drug use onset, risk perception, and social norms in Argentinean College Freshmen. *Front Psychol*. 2017 ; 8 : 1452.
 - Pitel AL, Lannuzel C, Viader F, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H. Alcoolodépendance et syndrome de Korsakoff : un continuum ? *Rev Neuropsychol*. 2013 ; 5 (3) : 179-86.
 - Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007 ; 164 (6) : 942-8.
 - Quinn PD, Chang Z, Hur K, et al. ADHD medication and substance-related problems. *Am J Psychiatry*. 2017 ; 174 (9) : 877-85.
 - Reinblatt SP. Are eating disorders related to attention deficit/hyperactivity disorder? *Curr Treat Options Psychiatry*. 2015 ; 2 (4) : 402-12.
 - Richard JB, Palle C, Guignard R, Nguyen-Thanh V, Beck F AP. La consommation d'alcool en France en 2014. *Évolutions (INPES)*. 2015 ; 32.
 - Rolland B, de Chazeron I, Carpentier F, et al. Comparison between the WHO and NIAAA criteria for binge drinking on drinking features and alcohol-related aftermaths: results from a cross-sectional study among eight emergency wards in France. *Drug Alcohol Depend*. 2017 ; 175 : 92-8.
 - Rolland B, Naassila M. Binge drinking: current diagnostic and therapeutic issues. *CNS Drugs*. 2017 ; 31 : 181-6.
 - Rosenbloom M, Sullivan E V, Pfefferbaum A. Using magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging to assess brain damage in alcoholics. *Alcohol Res Health*. 2003 ; 27 : 146-52.
 - Santin G HE, Guéguen A, Carton M, Cyr D GM. Estimation de prévalences dans Constances : premières explorations. *Bull Épidémiol Hebd*. 2016 ; 35-36 : 622-9.
 - Schweinsburg AD, McQueeney T, Nagel BJ, Eyler LT, Tapert SF. A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol*. 2010 ; 44 : 111-7.
 - Scolnick B, Mostofsky DJ, Keane RJ. Pilot study employing heart rate variability biofeedback training to decrease anxiety in patients with eating disorders. *J Eat Disord*. 2014 ; 2 : 17.
 - Servant D, Logier R, Mouster Y, Goudemand M. [Heart rate variability. Applications in psychiatry]. *Encéphale*. 2009 ; 35 : 423-8.
 - Spilka S, Nézet O Le, Janssen E, et al. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017. *Tendances (OFDT)*. 2018.
 - Squeglia LM, Rinker DA, Bartsch H, et al. Brain volume reductions in adolescent heavy drinkers. *Dev Cogn Neurosci*. 2014 ; 9 : 117-25.
 - Squeglia LM, Spadoni AD, Infante MA, Myers MG, Tapert SF. Initiating moderate to heavy alcohol use predicts changes in neuropsychological functioning for adolescent girls and boys. *Psychol Addict Behav*. 2009 ; 23 : 715-22.
 - Stautz K, Cooper A. Impulsivity-related personality traits and adolescent alcohol use: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2013 ; 33 : 574-92.
 - Stice E, Rohde P, Butryn M, Menke KS, Marti CN. Randomized controlled pilot trial of a novel dissonance-based group treatment for eating disorders. *Behav Res Ther*. 2015 ; 65 : 67-75.
 - Stice E, Shaw HE. Role of body dissatisfaction in the onset and maintenance

- nance of eating pathology: a synthesis of research findings. *J Psychosom Res.* 2002 ; 53 : 985-93.
- Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000 ; 24 : 611-21.
 - Sundell L, Salomaa V, Vartiainen E, Poikolainen K, Laatikainen T. Increased stroke risk is related to a binge drinking habit. *Stroke.* 2008 ; 39 : 3179-84.
 - Svedlund NE, Norring C, Ginsberg Y, von Hausswolff-Juhlin Y. Symptoms of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) among adult eating disorder patients. *BMC Psychiatry.* 2017 ; 17 : 19.
 - Tavolacci MP, Boerg E, Richard L, Meyrignac G, Dechelotte P, Ladner J. Prevalence of binge drinking and associated behaviours among 3'286 college students in France. *BMC Public Health.* 2016 ; 16 : 178.
 - Thurstone C, Lajoie T. Heart rate variability biofeedback in adolescent substance abuse treatment. *Glob Adv Heal Med.* 2013 ; 2 : 22-3.
 - Torgersen T, Gjervan B, Rasmussen K. ADHD in adults: a study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nord J Psychiatry.* 2006 ; 60 : 38-43.
 - Townshend JM, Duka T. Binge drinking, cognitive performance and mood in a population of young social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005 ; 29 : 317-25.
 - van de Glind G, Konstenius M, Koeter MWJ, et al. Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: results from an international multi-center study exploring DSM-IV and DSM-5 criteria. *Drug Alcohol Depend.* 2014 ; 134 : 158-66.
 - Vorspan F, Bellais L, Lépine JP. Fréquence des stéréotypies chez des patients cocaïnomanes en centre de soins. *Ann Médico-psychologiques Rev Psychiatr.* 2009 ; 167 : 544-5.
 - Vorspan F, Brousse G, Bloch V, et al. Cocaine-induced psychotic symptoms in French cocaine addicts. *Psychiatry Res.* 2012 ; 200 (2-3) : 1074-6.
 - Vorspan F, Fortias M, Zerdazi E, et al. Self-reported cue-induced physical symptoms of craving as an indicator of cocaine dependence. *Am J Addict.* 2015 ; 24 : 740-3.
 - Wechsler H. Health and behavioral consequences of binge drinking in college. *JAMA.* 1994 ; 272 : 1672.
 - Whiteside SP, Lynam DR. The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Pers Individ Dif.* 2001 ; 30 : 669-89.
 - Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am.* 2004 ; 27 : 283-301.
 - Wise RA. Voluntary ethanol intake in rats following exposure to ethanol on various schedules. *Psychopharmacologia.* 1973 ; 29 : 203-10.
 - World Health Organisation. Global status report on alcohol and health 2014. Genève : WHO ; 2014.