

UNIVERSITÉ BLAISE PASCAL
ANNÉE 2009

UNIVERSITÉ D'Auvergne

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

THESE

Présentée à l'université d'Auvergne

pour l'obtention du grade de Docteur d'Université

Spécialité : Neuropsychiatrie

Soutenue le 22 Septembre 2009

Par

Ingrid de CHAZERON

Approche épidémiologique et évaluative des comportements addictifs

Président : Pr Michel REYNAUD

Membres : Dr Laurent MALET (Examinateur)

Pr Franck DURIF (Directeur EA 3845)

Pr Pierre-Michel LLORCA (Directeur)

Rapporteurs : Pr Henri-Jean AUBIN

Pr Bruno FALISSARD

EA 3845 : Neuro-psycho-pharmacologie des systèmes dopaminergiques sous corticaux

RÉSUMÉ

Dans le cadre des comportements addictifs, une démarche descriptive est souvent le préambule nécessaire à toute démarche compréhensive. L'épidémiologie est donc un outil qui s'avère précieux notamment quand il s'agit d'estimer i) l'existence de comportements addictifs dans une population spécifique et de mesurer la pertinence nosographique de la notion d'« usage nocif », ii) la pertinence d'utilisation d'une pathologie comme modèle d'étude des mécanismes addictifs. Ainsi, nous avons dans un premier temps estimé l'existence de comportements addictifs dans une population spécifique «les femmes enceintes». Il apparaît que les outils de type « questionnaire » sont facilement utilisables avec une forte adhérence des participantes. Les marqueurs biologiques pour l'alcool n'étant ici pas satisfaisants contrairement à celui du tabagisme qui a dévoilé la présence importante du tabagisme passif. Cette enquête révèle également que la moitié des parturientes en Auvergne consomment au moins une fois de l'alcool au cours de leur grossesse et que la conséquence la plus grave de cette consommation, à savoir le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale, touche au moins 1,8 naissance sur mille. Ainsi cette étude épidémiologique a permis la mesure des indicateurs d'intérêt sanitaire pour une médecine sociale et préventive et des actions ciblées de santé publique. Dans un second temps, nous avons évalué le profil addictif d'une autre population spécifique «les patients atteints par la maladie de Parkinson » en comparaison à une population indemne de la maladie. Nous avons constaté que l'hypersexualité ou le jeu pathologique ne semblent pas être des comportements surreprésentés chez les patients Parkinsoniens tandis que la prise addictive de leur traitement dopaminergique est fréquente. En perspective de cette recherche épidémiologique, il est apparu que les patients Parkinsoniens peuvent représenter un modèle pour une meilleure compréhension du fonctionnement des comportements addictifs.

Mots Clés : Conduites addictives; grossesse; auto-questionnaires; maladie de Parkinson; syndrome de dysrégulation de la dopamine.

ABSTRACT

Within the framework of addictive behaviours, a descriptive step is often the introduction necessary for any comprehensive step. Thus, epidemiology is a tool which turns out precious in particular when it is a question of considered i) the existence of addictifs behavior in a specific population and to measure the relevance of the notion of « harmful use» in nosography, ii) the relevance of use of one pathology as a model of study of addictifs mechanisms. So, we estimated at first the existence of addictif behaviours in a specific population « the pregnant women ». It seems that self-reports are easily useful and provide a strong adhesion of the participants. The biological markers of alcohol consumption are not helpful contrary to biological markers of tobacco exposure which revealed a higher presence of environmental tobacco smoke. This survey also reveals that half of women in Auvergne consume at least one drink of alcohol during their pregnancy and that the major consequence of this consumption: the Foetal Alcohol Syndrome (FAS) has been found to be present in at least 1.8 of 1000 live births. So this epidemiological study allowed measure of indicators of sanitary interest for a social and preventive Medicine and targeted programs for public health. Secondly, we estimated the addictif profile of another specific population “Parkinson’s disease (PD) patients” in comparison to general population. The secondary objective is to better define tools at disposal. We noticed that the hypersexuality or the pathological gambling do not seem to be overrepresented behaviours in PD patients whereas dopamine dysregulation syndrome (DDS) is frequent. In prospect of this research, it seemed that reliable tools of evaluation particularly on hypersexuality remain to be developed. Furthermore to this epidemiological research, PD patients can represent a model to better understand the functioning of addictive behaviours

Keywords: Addictive behaviours; pregnancy; self questionnaire; Parkinson disease; dopamine dysregulation syndrome.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le directeur de cette thèse, le professeur Pierre-Michel Llorca pour m'avoir guidé, encouragé, conseillé et m'avoir permis de m'engager dans cette recherche. Il m'a fait l'honneur de me déléguer plusieurs responsabilités dont j'espère avoir été à la hauteur et travailler sous sa direction aura été pour moi une expérience très riche scientifiquement et humainement.

Je remercie le professeur Franck Durif qui a encadré mon travail et m'a permis de réaliser cette thèse au sein de son équipe d'accueil (EA 3845). Ses compétences et ses conseils ont notablement contribué à la réalisation de ce travail.

Je remercie le professeur Michel Reynaud d'avoir accepté d'être le président de mon jury de thèse ainsi que le professeur Henri-Jean Aubin et le professeur Bruno Falissard d'en être les rapporteurs. Merci également au docteur Laurent Malet d'être examinateur dans ce jury.

Mes remerciements vont également au docteur Didier Boussiron pour la gentillesse et la confiance qu'il a manifestées à mon égard lors de mon arrivée et pour notre travail commun.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué, avec leur bienveillance et toute leur expertise à l'accomplissement de mes travaux, je pense en particulier au docteur Jean Perriot, au professeur Didier Lemery, au professeur François Coudoré et au professeur Vincent Sapin.

Je remercie tous ceux qui m'ont offert la possibilité de mener à bien ce travail. J'ai une pensée toute particulière pour le secrétariat du Pr Llorca pour l'ambiance amicale qu'il a su m'apporter, ainsi que pour Manuela, Marie-Claire, Isabelle et Véronique.

Je tiens aussi à saluer mon collègue et ami, Olivier Blanc, qui a vécu avec moi les hauts et les bas de ma recherche. Son écoute et sa présence affectueuse ont beaucoup compté pour moi. Je n'oublie pas mes amis qui ont su partager ma joie de vivre, et m'ont apporté l'équilibre nécessaire à la réalisation de mon travail.

Pour leurs encouragements et leur bienveillance, je remercie mes parents, ma famille, ma belle-famille dont Yvette, Gilles et Simone. J'ai également une pensée particulière pour tous ceux qui ne sont pas là aujourd'hui pour partager ce moment avec moi.

Ces remerciements ne seraient pas complets sans mentionner mon amour et complice du quotidien, Guy, qui m'a offert son réconfort. Sa confiance inconditionnelle ne m'a jamais fait défaut. J'ai une pensée émue pour notre fils, Axel, qui m'a appris l'immense valeur d'un sourire.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	8
LES ADDICTIONS	9
I) DÉFINITION	9
A. ÉVOLUTION DES CONCEPTS [1].....	9
B. COMPORTEMENT DE CONSOMMATION : USAGE, ABUS, DÉPENDANCE.....	10
C. LE CHAMP DU CONCEPT D'ADDICTION.....	13
II) ASPECTS ÉTIOLOGIQUES	13
A. MÉCANISME COMPLEXE	13
1. <i>Circuit cérébral de la récompense</i>	14
2. <i>Neurotransmetteurs et IMAO</i>	15
3. <i>Génétique</i>	17
L'ÉPIDÉMIOLOGIE	18
I) DÉFINITION	18
A. LES DIFFÉRENTS TYPES D'ENQUÊTE	18
1. <i>Enquêtes descriptives</i>	18
i) Enquêtes transversales descriptives	19
ii) Enquêtes analytiques / étiologiques	20
B. PARAMÈTRES UTILISÉS EN ÉPIDÉMIOLOGIE	21
C. CARACTÉRISATION DES EXPOSITIONS	23
i) Mesures.....	23
ii) Biais.....	23
iii) Statistiques.....	24
iv) Critères de causalité	24
D. CONCLUSION.....	24
CONDUITES ADDICTIVES (ALCOOL ET TABAC) EN PÉRINATALITÉ EN AUVERGNE: AUTO-QUESTIONNAIRES ET MARQUEURS BIOLOGIQUES	27
I) LES ADDICTIONS : CAS PARTICULIER AU MOMENT DE L'ÉTAT DE GROSSESSE?	27
A. CONCEPT NOSOGRAPHIQUE DE L'USAGE À RISQUE – USAGE NOCIF	27
B. PRÉVENTION... ..	27
II) ÉTAT DES CONNAISSANCES	28
A. L'ALCOOLISATION DE LA FEMME ENCEINTE	28
1. <i>Épidémiologie des conduites d'alcoolisation au cours de la grossesse</i>	28
2. <i>Les effets de l'exposition prénatale à l'alcool</i>	29
i) Généralités	29
ii) Le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale (SAF)[30].....	30
iii) Effets de consommations plus modérées.....	32
3. <i>Dépistage de la consommation d'alcool</i>	33
i) Les questionnaires de dépistage standardisé de mésusage d'alcool.....	34
ii) Les marqueurs biologiques de mésusage d'alcool	35
B. LE TABAGISME DE LA FEMME ENCEINTE.....	38
1. <i>Épidémiologie des consommations tabagiques au cours de la grossesse</i>	38
2. <i>Les effets de l'exposition prénatale au tabac</i> :.....	39
i) Concernant le déroulement de la grossesse, le développement et la croissance fœtale.....	39
ii) Concernant le développement de l'enfant exposé in utero au tabagisme.....	40
3. <i>Dépistage tabac</i>	41

i)	Les questionnaires de dépistage standardisé de la consommation de tabac	41
ii)	Exposition au FTA	42
iii)	Les marqueurs biologiques de l'exposition au tabac	42
III)	RÉALISATION DE L'ÉTUDE	43
A.	BUTS	43
1.	<i>Objectifs principaux</i>	43
2.	<i>Objectifs secondaires</i>	43
B.	MÉTHODE	44
1.	<i>Description de l'étude</i>	44
2.	<i>Critères d'inclusion - exclusion</i>	46
3.	<i>Analyse statistique</i>	46
IV)	RÉSULTATS - DISCUSSION	47
A.	LA GROSSESSE EST-ELLE LE MOMENT DU CHANGEMENT DES HABITUDES DE CONSOMMATION D'ALCOOL EN FRANCE? 48	
1.	<i>La consommation d'alcool et le score total à l'AUDIT</i>	48
2.	<i>« Binge drinking »</i>	50
3.	<i>Cas de SAF</i>	52
4.	<i>Discussion</i>	52
i)	Consommation d'alcool pendant la grossesse	52
ii)	Le phénomène du « Binge Drinking »	53
iii)	Risques pour l'enfant à naître	54
5.	<i>Conclusion</i>	55
i)	Conceptualisation de l'usage d'alcool à risque – usage nocif d'alcool	55
ii)	Impact sur la santé publique	55
6.	<i>Publication des résultats</i>	56
B.	UTILITÉ DES MARQUEURS BIOCHIMIQUES USUELS DE L'ALCOOLISATION CHEZ LE NOUVEAU NÉ ET CHEZ LA MÈRE?	56
1.	<i>Résultats</i>	56
2.	<i>Discussion - Conclusion</i>	57
3.	<i>Publication des résultats</i>	58
C.	EXPOSITION MATERNELLE INSOUÇONNÉE À LA FTA	58
1.	<i>Résultats</i>	58
2.	<i>Discussion - Conclusion</i>	59
3.	<i>Publication des résultats</i>	60
D.	PROLONGEMENTS DE L'ÉTUDE	61
	ADDICTIONS DANS LA MALADIE DE PARKINSON : OUTILS DE DÉTECTION, PRÉVALENCE, PERSPECTIVES D'UN MODÈLE D'ÉTUDE	61
I)	MALADIE DE PARKINSON	61
A.	GÉNÉRALITÉS	61
B.	ÉTAT DES CONNAISSANCES DES ADDICTIONS DANS LA MALADIE DE PARKINSON	62
1.	<i>Tabac</i>	62
2.	<i>Alcool</i>	63
3.	<i>Hypersexualité</i>	64
4.	<i>Jeu pathologique</i>	64
5.	<i>Syndrome de dysrégulation de la dopamine (DDS)</i>	64
6.	<i>Autres comportements ou substances</i>	65
i)	Cannabis	65
ii)	Hyperphagie et troubles du comportement alimentaire	65
ii)	Achats compulsifs	66
iii)	« Punding »	66
iv)	Co-addictions	67
C.	LIEN AVEC LES ADDICTIONS	67
1.	<i>Circuits</i>	67

2.	<i>Récepteurs</i>	68
3.	<i>Influence du traitement dopaminergique</i>	69
4.	<i>Interactions multiples</i>	70
D.	INTÉRÊTS DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE : POURQUOI UN PROFIL ADDICTIF DES PATIENTS PARKINSONIENS?	71
II)	OUTILS DE MESURE	71
i)	Dépendance au tabac et à l'alcool	71
ii)	Dépendance au traitement dopaminergique (DDS)	71
iii)	Jeu pathologique.....	72
iv)	Hypersexualité (HS).....	72
III)	RÉALISATION DE L'ÉTUDE	73
A.	BUTS	73
1.	<i>Objectifs principaux</i>	73
2.	<i>Objectifs secondaires</i>	73
B.	MÉTHODE	73
1.	<i>Description de l'étude</i>	73
2.	<i>Critères d'inclusion - exclusion</i>	75
3.	<i>Analyse statistique</i>	75
IV)	RÉSULTATS- DISCUSSION	76
A.	ADDICTIONS PLUS FRÉQUENTES CHEZ LES PATIENTS PARKINSONIENS ?	76
B.	FACTEURS LIÉS AU DDS	77
C.	DISCUSSION - CONCLUSION.....	79
1.	<i>Validité d'outils</i>	79
2.	<i>Comportements addictifs</i>	79
3.	<i>Limite de l'étude</i>	81
4.	<i>Conclusion</i>	82
D.	PUBLICATION DES RÉSULTATS.....	83
V)	PERSPECTIVES	83
A.	L'IMPACT DE LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE (STN DBS)	83
B.	LE TRAITEMENT PAR LE STN DBS DE L'ALCOOLO-DÉPENDANCE	84
C.	LES MÉCANISMES FONDAMENTAUX SUR MODÈLES ANIMAUX	84
D.	LA PHARMACOGÉNÉTIQUE DE LA DÉPENDANCE	85
	REFERENCES	86
	ANNEXES	96

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Ordre des maternités enquêtées dans l'étude DATAMATER.....	45
Tableau 2 : Caractéristiques maternelle et néonatales de l'échantillon enquêté (n=837).....	48
Tableau 3 : Répartition des scores totaux à l'AUDIT chez les abstinentes et non abstinentes de consommation d'alcool au cours de leur grossesse (n = 837)	49
Tableau 4 : Quantité et fréquence de la consommation d'alcool pendant la grossesse chez les consommatrices d'alcool (n = 437)	50
Tableau 5 : Fréquence de la consommation d'alcool de type « binge drinking » au cours de la grossesse (n = 437)	51
Tableau 6 : Dosages des marqueurs biologiques maternel et cordonaux dans le groupe exposé à l'alcool (AUDIT ≥ 4 and/or CDT > 2.6) et non exposé (AUDIT < 4 and/or CDT < 2.6)	57
Tableau 7 : Cotininémie ($> \text{LdD}$) dans chaque groupe d'exposition	59
Tableau 8 : Profile des dépendances et des troubles de l'humeur dans le groupe MPI et Témoins (n=115)	77
Tableau 9: Caractéristiques des patients MPI avec ou sans DDS (n=139)	78

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Interactions gènes -environnement [5, 6]	14
Figure 2 : Circuit cérébral de la récompense ([10])	15
Figure 3 : Dysrégulation des neurotransmetteurs dans la dépendance ([12])	16
Figure 4 : Circuit cérébral de la récompense et gènes candidats ([19])	17
Figure 5: Les signes de la dysmorphie faciale caractéristiques d'un enfant SAF ([40])	31
Figure 6: Périodes de développement des différents organes et sensibilité correspondant aux effets d'une exposition à l'alcool ([47]).....	33

Introduction

La recherche présentée trouve son origine dans un double constat : d'une part, prendre en compte le problème des addictions c'est déjà le mesurer et d'autre part, existe-t-il un modèle heuristique humain pour l'étude d'un comportement souvent modélisé chez l'animal?

Ce travail rend compte également de la diversité et de la multiplicité des formes cliniques de l'addiction. Concrètement, cela signifie que, dans le cadre de l'addictologie moderne, une tendance commence à se dessiner, suivant laquelle on va pouvoir ranger dans la même famille de troubles, aussi bien des consommations pathologiques de substances psychoactives comme l'alcoolisme, le tabagisme, la toxicomanie, les consommations hors prescriptions médicales de médicaments (psychotropes par exemple), que des conduites envahissantes du quotidien, comme le jeu pathologique, les achats compulsifs, la sexualité addictive, les conduites à risque, les efforts physiques intensifs, l'addiction au travail, à internet, à la télévision, aux jeux vidéo...

La construction de notre problématique de recherche s'est effectuée en plusieurs étapes qui correspondent aux différents chapitres de cette thèse :

- dans un premier temps il est apparu évident qu'il fallait définir ce qu'étaient les addictions et ceci selon des vues différentes et non exclusives comme l'angle épistémologique, psychiatrique ou génétique;
- dans un second temps, les principes de l'épidémiologie seront exposés. Il s'agit en effet d'une méthode de recherche puissante aux multiples services;
- dans un troisième temps, une application concrète de l'épidémiologie permettant de mesurer la répartition des addictions courantes chez les femmes enceintes, d'établir la notion d'« usage à risque » et l'impact de ce travail en terme de santé publique;
- dans un quatrième temps, il a s'agit de vérifier par l'outil épidémiologique, l'intérêt de l'étude d'une pathologie (la maladie de Parkinson) comme modèle de compréhension des mécanismes

addictifs. Les patients parkinsoniens sont-ils vraiment plus « addicts » que la population générale de mêmes caractéristiques d'âge et genre ?

- enfin, les principales perspectives de recherche qui apparaissent à l'issue de cette thèse concernent la précision neurobiologique des addictions à travers l'impact de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique ou d'autres cibles sur ces comportements. À plus court terme, nous pouvons envisager de compléter les outils diagnostiques mis à disposition notamment sur l'hypersexualité.

A cette recherche il s'impose une dernière remarque : lorsqu'on considère les comportements addictifs, il faut tout d'abord se dédouaner de tout préjugé qui pourrait nuire à une évaluation objective de ces pratiques.

Les addictions

I) Définition

A. *Évolution des concepts* [1]

L'apparition du concept d'addiction dans la psychopathologie francophone correspond à une mutation historique qui concerne autant la psychopathologie que la taxinomie psychiatrique. Le terme d'addiction a désigné des phénomènes pour lesquels ont été utilisés les mots de «dépendance», «assuétude», «s'adonner à», «se consacrer à», «manie» ; mais aussi «accoutumance», «contrainte», «habitude». Les conduites réunies sous le terme d'addiction ne se limitent pas à la consommation abusive d'un produit, à la pratique abusive d'une activité, mais renvoient à des notions comme «l'aliénation», «l'emprise», «le penchant», «la passion»... Elles suggèrent une idée de don de soi, de jouissance, d'ardeur, mais aussi de crispation, de centration et d'enfermement du sujet autour d'un être ou d'une chose [2].

Ce terme d'addiction est employé pour rendre compte d'un comportement de dépendance désigné en français sous le terme de toxicomanie ou de recherche de la dépendance. Goodman, psychiatre anglais, a formulé en 1990 une définition de l'addiction en la décrivant comme "un processus dans lequel est réalisé un comportement qui peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de soulager un malaise intérieur, et qui se caractérise par l'échec répété de son contrôle et sa persistance en dépit des conséquences négatives".

Il cherche à prendre en compte la diversité de l'évolution de conduites qui débordent largement le cadre des toxicomanies classiques et de l'alcoolisme, en recouvrant les troubles des conduites alimentaires, le jeu pathologique, les addictions sexuelles et bien d'autres domaines comme par exemple « les accrocs du travail » (« work addict »)... Dans ce contexte, après une longue période de séparation des différentes conduites de dépendance, la notion d'addiction opère un regroupement à la fois descriptif, théorique, thérapeutique et institutionnel (unités spécialisées de traitement des addictions). L'introduction de ce terme a le mérite de promouvoir une approche globale de troubles et de patients trop souvent cloisonnés, au gré des clivages administratifs et thérapeutiques plus ou moins dépassés et centrés avant tout sur la nature des produits, plutôt que sur la problématique de ceux qui s'y adonnent.

Il faut également ajouter que la définition du concept des addictions nécessite une distinction des concepts comme l'usage, l'abus et la dépendance. Les premiers à l'avoir réalisé sont les spécialistes américains. Dans la classification DSM-IV (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) [3], ces concepts trouvent une expression scientifique, avec des critères convergents.

B. Comportement de consommation : Usage, abus, dépendance

La plupart des spécialistes s'accordent pour souligner que l'usage de substances n'est pas forcément une « toxicomanie ». Ainsi l'usage recouvre une consommation de produit n'entraînant pas de conséquence en matière sanitaire, indépendamment du caractère licite ou illicite de l'usage de ces produits, pouvant varier en fonction des pays et des cultures. Des seuils de consommation ont pu être définis selon les produits.

L'abus [3] ou l'usage nocif (Classification Internationale des Maladies 10) [4] est caractérisé par une consommation susceptible d'induire des dommages au niveau somatique, psychoaffectif et social. L'usage devient donc nocif lorsqu'il entraîne une détérioration de l'état physique, la complication de certaines maladies, voire des décès prématurés, une altération du comportement, des répercussions sur la vie quotidienne (problèmes familiaux, scolaires, professionnels, financiers ou juridiques). Cette notion est d'autant plus importante, que plusieurs auteurs s'efforcent à démontrer que l'utilisation de certaines substances psychoactives peut être parfaitement maîtrisable, en fonction de la personnalité des usagers, de leur degré de fragilité psychique. L'usage problématique est la résultante de l'interaction entre trois séries de facteurs : les risques liés au produit, les facteurs individuels de vulnérabilité et les facteurs de risque environnementaux. Cette notion permet de souligner l'importance des facteurs de personnalité et de préciser le rôle des facteurs de risque et de vulnérabilité dans l'apparition de la dépendance.

Selon l'OMS, la dépendance se définit comme un état psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance psychoactive caractérisée par des réactions comportementales et autres, qui comportent toujours une compulsion à prendre la substance de façon continue ou périodique de façon à ressentir ses effets psychiques et parfois éviter le sevrage. La dépendance apparaît ainsi comme le résultat des effets pharmacologiques des produits psychoactifs addictifs et de l'interaction avec l'équipement neuro-biologique de l'organisme. En termes comportementalistes, la dépendance est la résultante du renforcement positif (effets agréables de la prise de drogue) à laquelle s'ajoutent le renforcement négatif (effets désagréables dus au manque) et la

tolérance (phénomènes adaptatifs qui s'opposent aux effets des produits psychoactifs). La tolérance apparaît comme un état d'adaptation pharmacologique nécessitant l'augmentation des doses pour obtenir les mêmes effets.

De ces définitions, c'est l'usage nocif qui paraît le plus difficile à définir et le moins intuitif parce qu'il ne se rapporte pas uniquement à une notion quantitative et qu'il n'a pas de représentation sociale.

La notion de risque revêt une acception très large. En l'espèce, la notion de risque rapportée à une consommation d'une substance par une population donnée peut se référer à la combinaison de la probabilité d'un événement et de ses conséquences, et à la combinaison de la probabilité d'un dommage et de sa gravité. Plus communément, la notion de risque peut se définir comme la « possibilité de survenance d'un dommage résultant d'une exposition à un danger ou à un phénomène dangereux ». En d'autres termes, il est la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un événement redouté (incident ou accident ou maladie) et de la gravité de ses conséquences sur une cible donnée.

L'usage nocif peut occasionner un danger, entraîner des dommages pour soi et pour les autres. Il introduit alors la notion de risque. L'usage est toujours à risque « potentiel », voire immédiatement nocif dans certains contextes : consommation avant 15 ans, grossesse, trouble mental associé, conduite de véhicule (deux roues, voiture), au travail (apprentissage et postes de sûreté/sécurité tout particulièrement), association systématique de plusieurs produits...

Le repérage d'une consommation à risque doit entrer dans la pratique médicale quotidienne. La clinique des stades précoces est en effet pauvre et peu spécifique. Il apparaît donc nécessaire de contribuer au débat de la conceptualisation de l'usage nocif par la mise en perspective de la question des usages problématiques à partir de données scientifiques précises et en parallèle d'évaluer la consommation de produits pour mieux définir les politiques de prévention.

C. Le champ du concept d'addiction

Le concept descriptif d'addiction désigne un champ : il s'agit de conduites humaines dites pathologiques caractérisées par des actes répétés, dans lesquels prédomine la dépendance à une situation ou à un objet matériel, qui est recherché et consommé avec « dépendance ». Si le noyau est constitué par les toxicomanies, le terme d'addiction peut être étendu à d'autres comportements. La boulimie, le jeu, la toxicophilie, certaines formes de sexualité, la tabacodépendance, les pharmacodépendances, constituent les premières conduites à propos desquelles le terme de « conduite addictive » a pu être justement employé [2]. Le domaine d'application du concept est donc particulièrement large et ne répond pas au souci de précision que l'on pourrait attendre d'une démarche taxinomique. Le concept désigne à la fois la proximité de certaines conduites et leur possible coexistence ou succession chez un même sujet. La notion même de champ de l'addiction existe parce que le terme d'addiction vise à constituer une classe générique de phénomènes pathologiques englobant plusieurs types de comportements.

II) Aspects étiologiques

Le mécanisme biologique des conduites addictives a surtout été étudié concernant les addictions envers une substance psycho-active (alcool, tabac...). Cependant ce mécanisme est probablement identique dans le cas d'addiction sans drogue (jeu pathologique, addictions sexuelles...).

A. Mécanisme complexe

Le processus d'apparition des conduites addictives est corrélé à l'état psychologique de l'individu, sa personnalité, ainsi qu'au contexte social qui entoure la prise de produit. Les facteurs génétiques interviennent également et définissent une vulnérabilité aux substances.

Cependant, l'identification de gènes impliqués dans les différents processus addictifs ainsi que leur interaction avec les facteurs environnementaux (Figure 1) est récente et encore parcellaire.

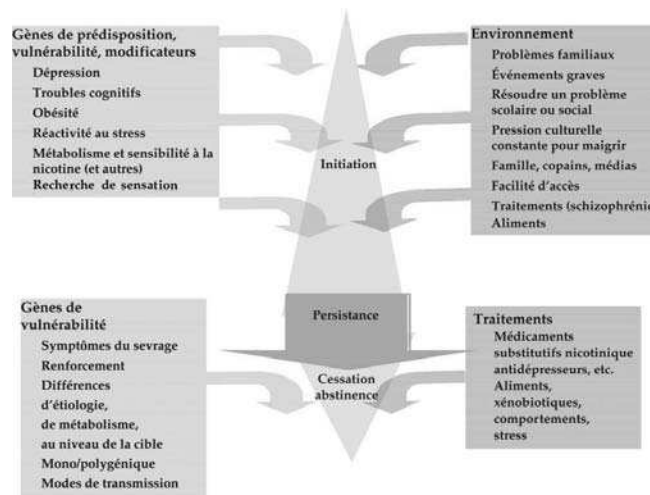


Figure 1: Interactions gènes -environnement [5, 6]

En dépit de quelques aspects de l'addiction qui se traduisent par une réponse rapide à une administration aiguë de drogues, la majorité des neuro-adaptations, qui sont associées à l'addiction, apparaissent graduellement après une longue exposition aux drogues. Ces changements peuvent persister un certain temps après l'interruption de l'administration chronique de la drogue.

1. Circuit cérébral de la récompense

Bien que les substances psychoactives soient des molécules chimiquement différentes les unes des autres, et avec des activités initiales différentes, l'addiction qui en résulte montre des caractéristiques cliniques très semblables. Cela peut-être expliqué par le fait que chaque type de drogue, malgré les différents actions qu'elle entraîne sur le cerveau, converge dans la production d'effets similaires, par exemple l'activation du système mésolimbique dopaminergique, qui implique une augmentation de

l'activité des neurones dopaminergiques dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) du cerveau moyen et par voie de conséquence une augmentation de la libération de la dopamine vers le noyau accumbens et d'autres régions du cerveau antérieur limbique, comme le cortex préfrontal [7] (Figure 2).

Le système mésolimbique et ses cibles dans le cerveau antérieur font partie du système motivationnel qui régule la réponse à des renforçateurs naturels, comme la nourriture, les boissons, le sexe et les interactions sociales. Les substances psycho-actives modifient l'activité de cette voie d'une manière plus importante que les renforçateurs naturels [8]. Un des mécanismes possible de l'addiction pourrait être que, dans ces neurones, la stimulation forte et répétée par des drogues induise des changements qui amèneront à des altérations dans les mécanismes de renforcement et dans l'état motivationnel de l'individu [9].

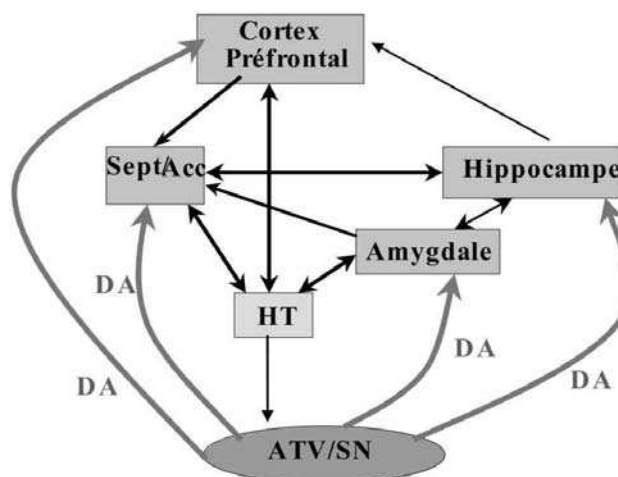


Figure 2 : Circuit cérébral de la récompense ([10])

Aire tegmentale ventrale (ATV) ; Substance noire (SN) ; Hypothalamus (HT) ; Septum / Noyau accumbens (Sep/Acc) ; Double flèche = interaction entre système effecteur et système modulateur.

2. Neurotransmetteurs et IMAO

Les processus de dépendance impliquent la dopamine mais aussi beaucoup d'autres neurotransmetteurs tels que la noradrénaline, la sérotonine et l'acétylcholine qui jouent un rôle dans la modulation du système.

Ainsi une nouvelle approche développée par le professeur Tassin et son équipe [11, 12], implique, en plus de la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine. Ces travaux montrent qu'il existe un lien étroit de régulation entre la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine, et que la prise de drogue empêche cette régulation : c'est alors qu'apparaît la dépendance. Chez des animaux rendus dépendants aux amphétamines, on observe une hyper-activité du système noradrénergique, et cela même plusieurs mois après l'arrêt de la prise de produit : le système noradrénergique est devenu indépendant du contrôle normalement exercé par la sérotonine (Figure 3).

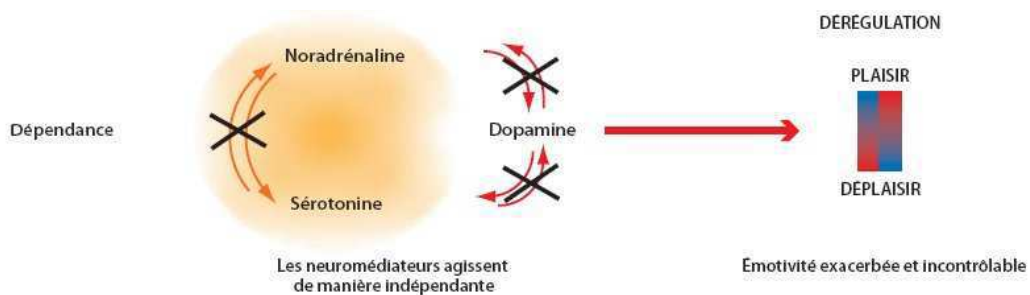


Figure 3 : Dysrégulation des neurotransmetteurs dans la dépendance ([12])

D'autres molécules interviennent également dans la dépendance par exemple au tabac: les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO de type A et de type B) (contenus dans la fumée). Les IMAO potentialiseraient l'effet addictif du tabac. Ainsi il a été montré que les fumeurs réguliers présentent une forte réduction de l'activité des IMAO qui peut atteindre 40 % [13-15]. Dans les modèles animaux, l'auto-administration d'IMAO augmente la prise de nicotine, réduit l'intervalle entre deux prises et augmente le « craving » pour la nicotine [16-18].

3. Génétique

Le modèle de la nicotine, qui agit sur le comportement et sur le phénomène de la dépendance, représente la complexité du mécanisme de la récompense ainsi que l'étendu des gènes impliqués.

La nicotine stimule la sécrétion de dopamine, permettant ainsi d'augmenter les taux synaptiques de dopamine et d'activer le mécanisme de récompense (Figure 4).

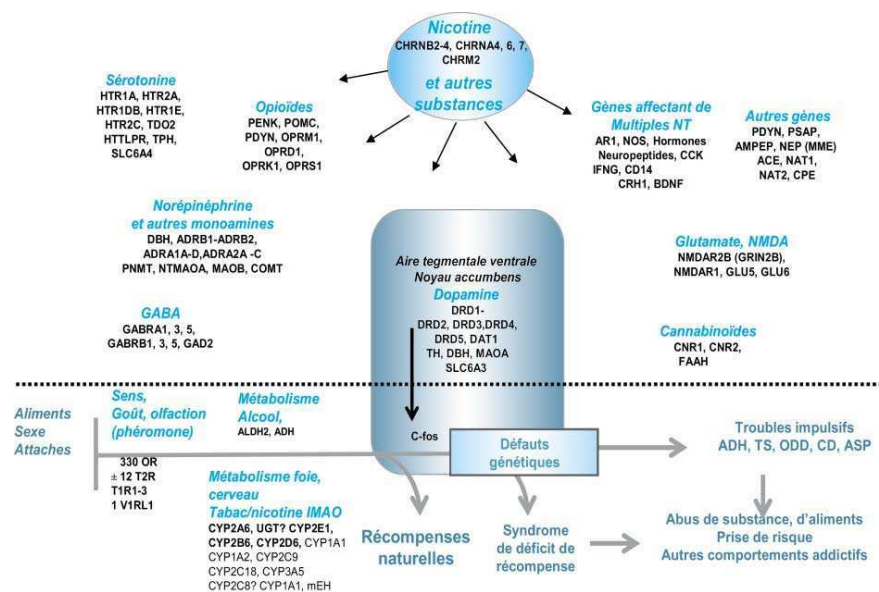


Figure 4 : Circuit cérébral de la récompense et gènes candidats ([19])

Les mécanismes moléculaires fondamentaux de la dépendance et de la tolérance ne restent que partiellement connus. Ainsi si l'évolution des connaissances a permis ces dernières années de démontrer l'implication de la dopamine dans ces processus addictifs et plus particulièrement dans la médiation de la récompense; son rôle précis et son circuit d'action dans les addictions restent à découvrir.

I) Définition

Si la définition de l'OMS de l'« épidémiologie » correspond à l'« étude de la distribution des maladies dans les populations humaines, ainsi que des influences qui déterminent cette distribution », celle-ci comprend trois axes :

- l'épidémiologie descriptive qui étudie la distribution des maladies / problèmes de santé (incidence, prévalence) et des indicateurs de santé dans la population,
- l'épidémiologie analytique qui identifie les facteurs contrôlant le risque d'apparition d'une maladie et quantifier le rôle de ces facteurs (appelés facteurs de risque ou facteurs étiologiques),
- l'épidémiologie expérimentale qui évalue l'effet de mesures destinées à diminuer le risque d'apparition de la maladie (prévention) ou à modifier son évolution (thérapeutique) et implique le contrôle du facteur étudié par l'expérimentateur.

A. Les différents types d'enquête

1. Enquêtes descriptives

Il s'agit d'enquêtes qui ont pour but de mesurer l'importance des problèmes de santé dans une population (fréquence des décès dus à une maladie, par exemple) et surtout à étudier leurs variations en fonction des phénomènes susceptibles de les influencer.

i) Enquêtes transversales descriptives

Il s'agit d'une investigation de courte durée destinée à appréhender des phénomènes présents au moment de l'enquête : recueil simultané des données sur l'exposition et la maladie. Elle donne une image instantanée du phénomène étudié dans la population. Elles portent également le nom d'enquêtes de prévalence et peuvent être réalisées soit de manière exhaustives ou par sondage (un échantillon sera alors constitué afin d'être représentatif de la population).

Leur objectif est essentiellement descriptif c'est-à-dire qu'elles permettront de décrire « à un moment donné » la prévalence de la maladie / problème de santé dans un groupe de sujets. Elles permettent de comparer les prévalences dans un groupe de sujets exposés et dans un groupe de sujets non exposés (enquêtes transversales à visée étiologique ou enquêtes transversales analytiques). On peut également réaliser des enquêtes transversales répétées (dans le temps) qui équivalent à une enquête longitudinale et ce qui rejoint les enquêtes de cohorte.

Les enquêtes transversales descriptives sont des études de courte durée qui permettent d'avoir une approche préliminaire pour une étude de cohorte ou cas- témoin. Leur méthode est adaptée à l'évaluation de marqueurs fonctionnels ou biologiques d'exposition et de marqueurs d'altération précoce de la santé mais il ne faut oublier que ces enquêtes ne prennent pas en compte le temps de latence entre exposition et maladie et donc ne permettent pas d'étudier la chronologie entre exposition et maladie. Elles ne permettent d'observer que les cas prévalents (dont le nombre dépend de la durée de la maladie) et pas l'incidence d'une maladie ni les risques relatifs. Un biais important reste le biais de sélection de l'échantillon de population.

ii) **Enquêtes analytiques / étiologiques**

Ces enquêtes transversales analytiques permettent de comparer des sous-groupes malades/non malades ou exposés/non exposés (dans ce cas, cela nécessite un appariement des 2 populations sur les facteurs de confusion. Elles comprennent les **enquêtes de cohorte** et les **enquêtes cas-témoins**.

Pour les études de cohorte, l'objectif, de type étiologique, est de démontrer la relation entre l'exposition et la maladie. Le suivi est longitudinal c'est-à-dire qu'il faut suivre dans le temps un groupe de sujets (cohorte). L'étude permettra de révéler les sujets soumis à une exposition donnée ainsi qu'un groupe de témoins jamais soumis à cette exposition. Ceci permettra de rechercher si les taux d'incidence de certaines pathologies sont statistiquement plus élevés chez les exposés que chez les non exposés (enquête exposés/non exposés). Il existe ainsi i) des cohortes prospectives (ou contemporaines) qui sont des enquêtes où les sujets sont recrutés à un temps t et les observations se feront dans le futur ii) des cohortes historiques (rétrospectives) où le début de la période d'observation se situe de façon très antérieure à la réalisation de l'enquête.

Un des avantages de ce type d'enquête est le contrôle des facteurs de confusion (âge, sexe, status tabagique...). Pour les cohortes prospectives, ceci permet de rendre possible l'attribution de la maladie à l'exposition si les indicateurs de risque sont statistiquement significatifs et elles peuvent mettre en évidence le rôle du facteur de risque sur d'autres pathologies mais leur coût est élevé et elles nécessitent de suivre un nombre important de sujets sur une période suffisamment longue. Elles sont limitées par les problèmes des « perdus de vue », et du suivi de l'exposition au facteur de risque (il faut bien différencier la période d'exposition et la période d'observation et de recueil des cas incidents). Ces enquêtes ne peuvent en aucun cas être utilisées pour des maladies rares, si le temps de latence est très long ou si la population exposée est peu stable.

Pour les cohortes rétrospectives, on classe les sujets sur des expositions anciennes et on recueille des pathologies incidentes (mortalité, registres des cancers...) ce qui permet un gain de temps par rapport aux cohortes prospectives. Ces enquêtes ont un intérêt pour l'étude des effets d'expositions rares mais

groupées sur des sites géographiques connus (cohortes de risques professionnels), et d'autant plus si le délai de latence entre l'exposition et la maladie est grand (cancer).

Pour les études cas-témoins, l'objectif, de type étiologique, est également de démontrer la relation entre l'exposition et la maladie. Le principe étant de classer les sujets en malades (cas) ou non malades (témoins) et de rechercher si certaines expositions antérieures sont statistiquement plus souvent retrouvées chez les cas que chez les témoins. L'avantage de ce type d'étude est la nécessité d'un nombre de sujets nécessaires moins important que celui des cohortes, une durée plus courte un coût moindre, une réalisation pratique plus facile. Elles permettent l'étude des maladies rares et de recruter les cas au sein d'unités de soins qui les regroupent (ex. services de cancérologie). Par l'approche statistique, il est possible d'étudier plusieurs facteurs à la fois et de rechercher leur interaction potentielle (calculs d'Odds Ratio par régression logistique) mais une seule maladie peut être étudiée. Cependant, les évaluations rétrospectives des expositions peuvent générer de nombreux biais potentiels dont celui du biais de mémorisation. Les informations peuvent être biaisées par le répondant et/ou l'enquêteur du fait qu'il connaît le statut (cas ou témoin) de chaque sujet.

Ce type d'études nécessite que les témoins soient issus de la même population que celle d'où viennent les malades et une comparabilité des cas et des témoins pour les facteurs de confusion : une solution possible est l'appariement (sur l'âge, sexe, statut tabagique, conditions socio-économiques...) individuel ou par groupe (stratification).

B. Paramètres utilisés en épidémiologie

Les paramètres descriptifs utilisés en épidémiologie sont des indicateurs de mortalité et de morbidité, à savoir :- le taux de mortalité qui correspond au nombre de décès pendant la période fixée sur l'effectif de la population pendant cette période

- le taux d'incidence (I) qui correspond au nombre de nouveaux cas de la maladie survenus pendant la période observée sur l'effectif de la population pendant cette période
- le taux de prévalence (P) qui correspond au nombre de cas de la maladie, à un moment donné ou sur une période de temps rapporté à l'effectif de la population

	Malades M+	Non malades M-	Total
Exposés E+	a	b	n ₁
Non exposés E-	c	d	n ₀
Total	m ₁	m ₀	n

Les paramètres d'association entre un facteur d'exposition et une maladie sont notamment le **risque relatif (RR)** qui correspond à la probabilité de la maladie dans le groupe exposé (a/n₁) divisée par la probabilité de la maladie dans le groupe témoin (c/n₀) : $RR = a/n_1 / c/n_0$

La mesure du rôle étiologique du facteur de risque correspond à la classification suivante :

- RR significatif >1 : la présence du facteur entraîne une augmentation de la probabilité d'apparition de la maladie (facteur de risque)
- RR significatif <1 : la présence du facteur entraîne une diminution de la probabilité d'apparition de la maladie (facteur protecteur)
- RR = 1 : pas de lien (absence d'effet)

Significatif signifie que l'intervalle de confiance du RR ne comprend pas la valeur 1 (pour le seuil α fixé).

L'odds ratio (OR) ou rapport des cotes (cotes de la maladie ou cotes de l'exposition) est le rapport entre la probabilité de survenue d'un évènement et celle de survenue de l'évènement opposé (malade/non malade ou exposé/non exposé). $OR = a/b / c/d = a/c / b/d = ad/bc$. L'odds ratio fournit une estimation du risque relatif et si la maladie est rare, $RR = OR$.

C. Caractérisation des expositions

i) Mesures

Si l'épidémiologie étudie généralement des mesures objectives telles que des dosages biologiques ou une pression sanguine, les mesures subjectives (échelle de qualité de vie, autoévaluation de l'anxiété du patient...) sont de plus en plus utilisées.

Mesurer la subjectivité pose néanmoins de nombreux problèmes méthodologiques. Comment estimer la précision des mesures réalisées ? Comment être assuré que l'on mesure bel et bien le concept voulu ?
[20, 21]

ii) Biais

La notion de biais et de facteurs de confusion est important en épidémiologie. Ainsi le biais est une erreur systématique c'est-à-dire une erreur dans la planification ou le déroulement de l'enquête et non une erreur liée au hasard qui compromet la validité de l'enquête et l'interprétation des résultats.

Il en existe de deux types :

- le biais de sélection ou biais d'échantillonnage
- le biais d'information ou biais de mesure : biais de subjectivité, de mémorisation, de classement, de déclaration...

Le facteur de confusion appelé aussi variable confondante ou tiers facteur est une variable liée à la fois à la maladie et au facteur de risque étudié, qui interfère dans les résultats et entraîne de fausses conclusions. L'appariement des populations et/ou l'ajustement au moment de l'analyse des données peuvent permettre d'y remédier.

iii) Statistiques

En épidémiologie les statistiques sont utilisées pour comparer un paramètre à une valeur de référence ou plusieurs paramètres entre eux, elles permettent de répondre à la question : la différence observée est-elle liée au hasard (fluctuations d'échantillonnage) ou réelle ?

Le risque α (risque d'erreur de 1ère espèce) est la probabilité de rejeter à tort l'hypothèse nulle (pas de différence) c'est-à-dire de conclure à une différence qui n'existe pas réellement; il est choisi le plus souvent à égal à 5%.

Le degré de signification p au risque $\alpha = 5\%$ signifie que si p est inférieur à 0,05, la différence observée est statistiquement significative (c'est-à-dire non liée au hasard).

iv) Critères de causalité

Les critères de causalité ou critères de présomption causale (Bradford Hill) permettent de caractériser l'association entre un facteur de risque et une maladie en termes de niveau de preuves. Ces critères (internes à l'étude ou externes) incluent la " force de l'association " entre l'exposition au facteur de risque et le risque de maladie (valeur élevée du RR ou OR), « l'existence d'une relation dose-effet » entre le niveau d'exposition au facteur de risque et le risque de maladie, l'absence d'ambiguïté sur la chronologie « exposition-maladie », la « répétitivité en diverses circonstances des résultats » des différentes études, la « plausibilité de l'hypothèse » (plausibilité biologique), la « cohérence des résultats avec les faits généralement connus de la maladie » et la « spécificité de l'association ».

D. Conclusion

Alors que le jugement de la population reste très négatif à l'égard des drogues illicites réputées les plus dangereuses (cocaïne, héroïne et ecstasy), la dangerosité des drogues licites (alcool, tabac) n'est pas

toujours perçue, et leur image apparaît plus ambiguë. De plus, la question soulevée à l'appui de la typologie de consommation de substances est celle de savoir dans quelle mesure l'usage à risque de substances peut être associé à des situations problématiques ou à des dangers élevés. Ceci nécessite une mesure du risque qui s'évalue par la prise en compte des conséquences possibles de l'acte. Lors de cette phase d'évaluation il est nécessaire de tenir compte de l'ensemble des paramètres liés au concept de « vulnérabilité » c'est-à-dire : les causes (facteurs de risques ou périls), les objets du risque et l'impact selon le degré de gravité. Les principales difficultés de l'observation des usages problématiques tiennent à la nature différente des rapports à l'usage et des troubles liés à la consommation (risques associés, problèmes sanitaires, scolaires, sociaux, voire judiciaires). Au demeurant, le caractère problématique de l'usage n'est pas toujours observable au moment de l'enquête (s'agissant par exemple de problèmes consécutifs à l'usage qui ne sont pas encore survenus). Nous avons donc considéré une population particulière « les femmes enceintes » pour laquelle les problèmes évoqués ci-dessus semblaient le moins prédominants et ainsi décider de d'étudier grâce à l'utilisation de l'outil « épidémiologique » la pertinence nosographique de la notion d'« usage à risque » - « usage nocif » pour les consommations alcool/tabac dans cette population.

Au-delà du repérage des situations d'usage problématique d'alcool et de tabac et de leurs conséquences, il sera également dresser un tableau de la situation épidémiologique de la consommation d'alcool et de tabac. Il faut cependant ajouter que si l'usage problématique est la résultante de l'interaction entre trois séries de facteurs : les risques liés au produit, les facteurs individuels de vulnérabilité et les facteurs de risque environnementaux, dans notre étude, seuls les risques liés au produit seront évalués.

Le second volet de ce travail de thèse doit permettre la mesure épidémiologique de la pertinence d'utilisation d'une pathologie (la maladie de Parkinson) comme modèle d'étude des mécanismes addictifs. En population générale, la concomitance ou la succession de plusieurs dépendances fréquemment constatées dans la pratique clinique invite en effet à s'intéresser aux paramètres communs des sujets dépendants. Parallèlement, la réalité clinique montre fréquemment la juxtaposition des

symptômes non-moteurs dans la maladie de Parkinson qui sont en particulier l'apparition de jeu pathologique ou d'hypersexualité. Ces différentes dépendances peuvent être considérées comme les faces différentes d'un même trouble. Ce point de vue permet de dégager ce qui relève davantage des facteurs neurobiologiques du comportement addictif que de la nature du produit consommé ou du comportement adopté. Quelle place le comportement addictif occupe-t-il dans la maladie de Parkinson? Cette pathologie comporte-t-elle des facteurs de vulnérabilité vis-à-vis de la dépendance? La revue de la littérature relève que pratiquement toutes les recherches sur les conduites de dépendance dans la maladie de Parkinson ont été menées en considérant séparément chaque type de conduites, que les études réalisées concernaient essentiellement des populations parkinsoniennes (excluant une population témoin) et enfin qu'il n'y avait, à notre connaissance, aucune recherche extensive ayant comparé, à l'intérieur de la population et avec une population tout venant, la fréquence des addiction chez les patients parkinsoniens. Ces différents points méthodologiques ont constitué l'originalité de notre recherche qui offre une approche épidémiologique d'une large cohortes d'individus (atteints de la maladie de Parkinson) en fonction de plusieurs variables « objectivables » (dépendances alcool, tabac....) et en comparaison d'une population contrôle.

Conduites addictives (alcool et tabac) en périnatalité en Auvergne: Auto-questionnaires et Marqueurs Biologiques

I) Les Addictions : Cas particulier au moment de l'état de grossesse?

A. Concept nosographique de l'usage à risque – usage nocif

La notion d'usage nocif de substances psychoactives et tout particulièrement d'alcool a soulevé des doutes quand à l'intérêt de regrouper sous ce terme les diagnostics d'utilisation nocive pour la santé (CIM-10) [22] et d'abus d'alcool (DSM-IV) [3] [23]. Des travaux épidémiologiques notamment dans une population spécifique telle que les femmes enceintes permettront de mieux définir les relations entre ces deux diagnostics et ainsi de mieux définir le concept d'usage à risque – usage nocif d'alcool.

B. Prévention...

La consommation de substances psychoactives pendant la grossesse (tabac, alcool, médicaments psychotropes, drogues illicites) est liée à une morbidité et à une mortalité périnatales supérieures à la population générale et représente un problème majeur de santé publique. Si on se concentre sur les substances psychoactives les plus consommées en France à savoir le tabac et l'alcool, il existe quelques données sur les consommations de tabac, et sur l'impact direct sur le fœtus mais l'épidémiologie des conduites d'alcoolisation féminine reste en France insuffisamment développée. Plusieurs raisons peuvent expliquer cela : d'une part jusqu'à ces dernières années les conduites de consommation à risques et à fortiori les conduites d'alcoolisation féminine notamment au cours de la grossesse étaient un sujet tabou; d'autre part le déni et la culpabilité des femmes font qu'elles sont peu enclines à parler de leur niveau de consommation.

Il existe un large consensus pour recommander l'abstinence totale d'alcool et l'arrêt du tabac pendant la grossesse (OMS). Une campagne de l'INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé) [24] souligne le « Zéro alcool / Zéro tabac » pendant la grossesse. Les médecins, obstétriciens et sages-femmes doivent rappeler ces recommandations parmi les conseils donnés aux femmes enceintes mais il persiste cependant un pourcentage de femmes consommatrices qui font courir un risque d'exposition prénatale péjoratif pour le développement de l'enfant avec dans certains cas des déficiences irréversibles. Ces situations ne doivent pas être négligées pour permettre une meilleure prévention mais également une meilleure prise en charge.

II) État des connaissances

A. L'alcoolisation de la femme enceinte

1. Épidémiologie des conduites d'alcoolisation au cours de la grossesse.

Parmi les différentes pratiques addictives des femmes enceintes, la consommation d'alcool reste peu étudiée et, par conséquent, mal détectée et insuffisamment prise en charge [25, 26]. Pourtant le pourcentage de femmes gestantes consommant régulièrement des boissons alcoolisées est relativement important : 5 % d'entre elles ont une consommation d'au moins 7 verres par semaine et 1,4 % d'entre elles ont une consommation d'au moins 14 verres par semaine [27]. La survenue d'une grossesse semble motiver les futures mères à la tempérance, cependant l'enquête nationale périnatale de 1995 faisait ressortir une consommation d'au moins 2 verres d'alcool par jour chez 1,4 % des futures mères et d'au moins un verre par jour chez 5 % [27]. En 1998, près de 4 % des femmes interrogées à la maternité au cours de l'enquête nationale périnatale française déclaraient consommer au moins un verre par jour pendant leur grossesse [28]. Des résultats identiques ont été rapportés aux Etats Unis (pour la période

comprise entre 1988 et 1995), où 14,6 % des femmes ont consommé au moins une fois de l'alcool pendant leur grossesse et pour 2,5 % d'entre elles de façon régulière [29]. Une étude américaine de 2003 montre que sur un échantillon d'environ 1250 femmes, 15,1 % disent consommer de l'alcool durant la grossesse [30]. Des études locales retrouvent des consommations d'au moins 2 verres par jour dans 4 à 5% des cas [31]. Cependant si une majorité de femmes diminue leur consommation au premier trimestre de la grossesse, les changements de consommation restent largement sous étudiés [32].

2. Les effets de l'exposition prénatale à l'alcool

i) Généralités

Il est important de souligner ici qu'à consommation d'alcool identique les femmes présentent presque toujours une alcoolémie supérieure à celle des hommes. En effet les femmes présentent en général une masse pondérale moindre, un compartiment hydrique plus faible, un effet de premier passage gastrique moindre par suite d'une activité moindre de l'alcooldéshydrogénase gastrique. On sait, de plus, que le métabolisme de l'alcool est en partie dépendant des taux d'hormones qui régulent le taux d'expression du gène codant pour l'alcooldéshydrogénase [33].

L'alcool est une petite molécule qui franchit facilement par diffusion passive la barrière foetoplacentaire. Rapidement les alcoolémies maternelles et fœtales s'équilibrent. L'action tératogène de l'alcool est connue depuis longtemps. Cette action s'exerce tout au long de la grossesse. L'éthanol a une toxicité propre, il est dégradé par le foie et le placenta en acétaldéhyde qui est, lui aussi, foetotoxique. L'élimination de l'alcool par le fœtus est longue.

Les effets de l'exposition in utero à l'alcool sont variables et dépendent de nombreux paramètres : quantité d'alcool consommée, durée de l'exposition, stade de la grossesse, capacité métabolique maternelle, vulnérabilité génétique du fœtus. Les risques et l'étendue des dommages dépendent aussi de

facteurs en lien avec la mère et les conditions de vie : son âge, sa santé (physique et mentale), la consommation d'autres drogues ... L'environnement familial peut s'avérer peu stimulant, l'accès aux soins difficile etc. Selon ces différents facteurs, les conséquences incluent: avortement spontané, accouchement prématuré, naissance d'un enfant mort-né, malformations et retard dans le développement physique et psychologique.

L'effet le plus grave de l'exposition in utéro à l'alcool constitue le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale (SAF) [34, 35]. Il y a lieu toutefois d'insister sur ce que les auteurs anglo-saxons appellent les effets de l'alcool sur le fœtus (EAF). Cette entité comprend trois formes cliniques :

- le SAF partiel où tous les critères diagnostiques du SAF ne sont pas présents,
- les ARBD (Alcohol Related Birth Defects) ou anomalies congénitales liées à l'alcool,
- les ARND (Alcohol Related Neurodevelopmental Disorder) ou Désordres Neuro-développementaux liés à l'Alcool (DNLA) [30].

Le niveau de gravité des atteintes fœtales se présente donc comme un continuum, un spectre d'anomalies allant du SAF typique présent chez une minorité de sujets exposés in utero à l'alcool jusqu'à des effets congénitaux isolés et des troubles neuro-développementaux dont l'expression clinique ne se manifeste parfois qu'au moment de l'acquisition des apprentissages scolaires [36].

ii) Le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale (SAF)[30]

Il existe plusieurs classifications diagnostiques du SAF [37]. Il faut insister sur le fait que le diagnostic de ce syndrome est avant tout clinique et qu'il n'existe pas de test diagnostique. Durant la période néonatale, le SAF typique peut associer la triade suivante [30, 38, 39]:

- un retard de croissance intra-utérin et extra-utérin.

- une dysmorphie crâniofaciale avec un faciès caractéristique : fentes palpébrales étroites, un front bas et bombé, un allongement du philtrum (espace nasolabial) avec effacement des piliers et de l'arc de Cupidon lui donnant un aspect convexe (Figure 5)...
- une atteinte du Système Nerveux Central (SNC) anatomique et neurofonctionnelle

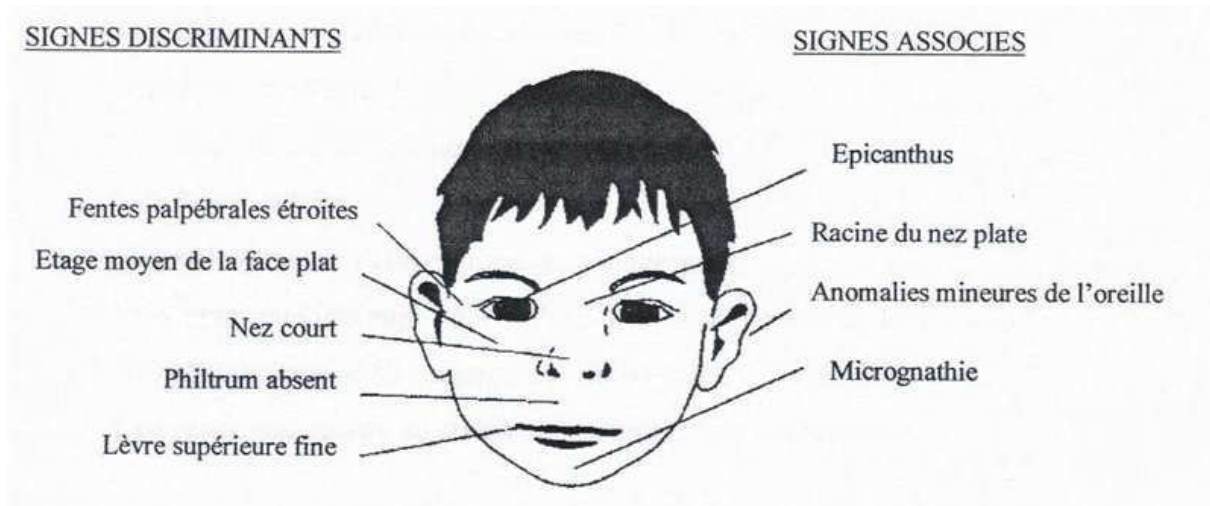


Figure 5: Les signes de la dysmorphie faciale caractéristiques d'un enfant SAF ([40])

Dans 30 % des cas [39, 41] on retrouve des malformations associées diverses de type cardio-vasculaires ou des soudures osseuses par exemple.

Le SAF concernerait 0,5 à 3 naissances pour mille, soit une incidence estimée de 700 à 2000 nouveau-nés par an en France [42]. Cependant, tous les enfants de femmes consommatrices excessives d'alcool ne sont pas atteints de SAF et il existe vraisemblablement des disparités géographiques. Il apparaîtrait chez environ un tiers des nouveau-nés de mères alcooliques [37]. Habituellement observé quand la femme enceinte consomme 60 à 75 grammes d'alcool par jour (10 grammes d'alcool = 1 verre d'alcool consommé = 1 unité d'alcool), une consommation aiguë et transitoire de plus de 50 grammes est également dangereuse pour le fœtus. Des formes cliniques atténuées ont été décrites pour une consommation de 20 à 30 grammes d'alcool par jour pendant le premier trimestre [43]. A Roubaix entre

1986 et 1990, on estime l'incidence à 1 à 2/1000 pour les formes sévères, à 5/1000 pour les formes modérées ou incomplètes. En 1996, dans le sud de l'île de la Réunion, on trouve une incidence du SAF de 4,3/1000 : 1,8/1000 pour les SAF complets et 2,5/1000 pour les SAF partiels [44].

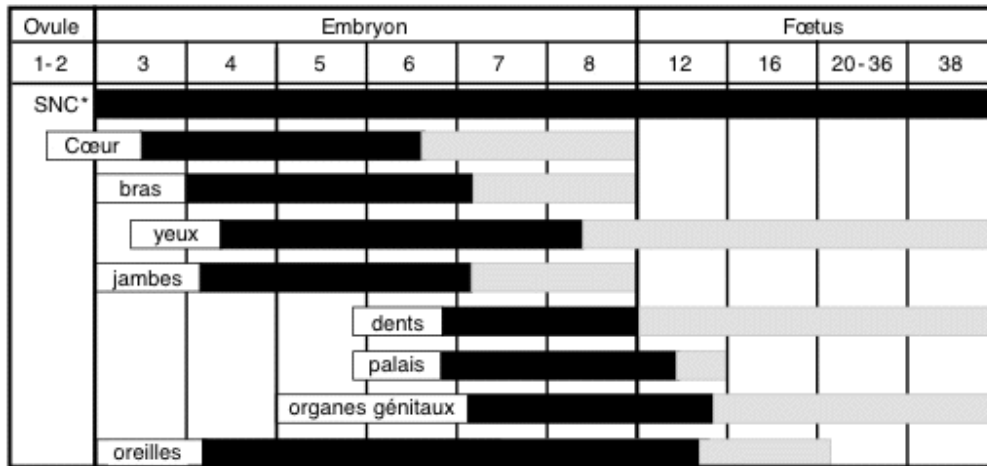
Pour certains auteurs, le SAF est la cause tératogène de retard mental la plus fréquente en Occident [45, 46].

iii) Effets de consommations plus modérées

Les auteurs de l'expertise collective Inserm « Alcool, effets sur la santé » [37], indiquent bien dans leurs recommandations que si l'effet le plus grave de l'exposition prénatale à l'alcool, le syndrome d'alcoolisation fœtale, apparaît pour des consommations très élevées, les consommations modérées ou occasionnelles, ne sont pas dénuées d'effets. Ainsi un certain nombre de dommages au fœtus peuvent être attendus pour des consommations moindres : le risque d'un poids de naissance plus faible apparaît pour des consommations supérieures ou égales à 20 g/j. Des effets sur le développement cognitif de l'enfant ont aussi été observés à partir de 20 g/j, avec une diminution du QI de l'ordre de 7 points [44].

Le SNC du fœtus est potentiellement sensible à l'alcool tout au long de la grossesse. Il existe toutefois des variations temporelles et régionales de la vulnérabilité à l'alcool du cerveau et des autres organes (Figure 6). Il existe ainsi une vulnérabilité sélective des structures médianes : noyaux gris centraux, thalami, corps calleux, cervelet. La vulnérabilité cellulaire varie aussi selon le moment d'exposition des populations cellulaires: cellules de la zone ventriculaire qui bordent le tube neural, cellule de la crête neurale, astrocytes.

Développement (en semaine)



* Système nerveux central

SOURCE : "Alcool et effets sur la santé", INSERM, 2001

■ Risque accru ■ Susceptibilité moindre

Figure 6: Périodes de développement des différents organes et sensibilité correspondant aux effets d'une exposition à l'alcool ([47])

Il est important de rappeler que nous ne connaissons pas à l'heure actuelle le seuil minimal d'alcool sans risque pendant la grossesse. Toute femme enceinte qui ingère de l'alcool expose son futur bébé à ce toxique. Ce n'est pas uniquement dans la maladie alcoolique qu'il faut voir le danger, mais bien dans le produit alcool lui-même.

3. Dépistage de la consommation d'alcool

Si, comme l'exprime B. Rueff [26], « la grossesse est un bon moment pour repérer les femmes en danger à cause de leur consommation et pour délivrer un message de sobriété qui a de bonnes chances d'être entendu », il n'en demeure pas moins que ce dépistage est loin d'être réalisé dans les maternités et qu'il présente de nombreuses difficultés. Tout d'abord que doit-on repérer ? Il convient d'avoir bien présent à l'esprit les différentes modalités d'usage de l'alcool, telles que les a définies la SFA dans ses recommandations pour la pratique clinique « Les conduites d'alcoolisation ». [25]. La SFA dans ses

recommandations insiste sur le repérage des conduites d'alcoolisation au cours de la grossesse. En effet les professionnels de la santé et notamment ceux de la périnatalité sont souvent peu enclins à aborder le sujet. Pourtant les gynécologues obstétriciens et les sages-femmes ont un rôle capital à jouer en la matière. Le groupe d'expert de ces recommandations préconise de s'enquérir des pratiques de consommations d'alcool chez toutes les femmes enceintes ou qui désirent une grossesse.

Il faut souligner l'importante sous-évaluation par les femmes enceintes de leur niveau de consommation d'alcool. Elles sous-évaluent notamment le volume contenant la boisson alcoolisée de l'ordre de 30 % [27].

i) Les questionnaires de dépistage standardisé de mésusage d'alcool

Les questionnaires font partie des méthodes de repérage des personnes présentant ou en voie de présenter des problèmes avec l'alcool, ainsi que de celles qui justifient une évaluation plus avant de leur mode de consommation [48]. Idéalement, ces méthodes ne doivent pas identifier uniquement les personnes présentant un syndrome d'abus ou de dépendance mais également les personnes en amont de ces troubles liés à l'utilisation de l'alcool, afin qu'elles bénéficient d'interventions précoces. En France, les deux questionnaires les plus utilisés sont l'AUDIT (Alcohol use disorders test) et le DETA (diminuer, entourage, trop, alcool).

Les auto-questionnaires permettent de bien refléter la quantité d'alcool consommée [49]. Leurs principaux inconvénients est i) le biais de « souvenir » c'est à dire qu'il est souvent difficile de rappeler la quantité et la fréquence de sa consommation d'alcool [50, 51]; et ii) le risque de partialité dans la réponse avec un biais de sous-déclaration [52].

- L'AUDIT

L'AUDIT [53, 54] a été développé par l'Organisation Mondiale de la Santé. Il a été validé aussi bien en population générale [55, 56] qu'en populations spécifiques. C'est un instrument simple et fiable, considéré comme l'un des meilleurs tests pour la détection de l'utilisation nocive d'alcool [57, 58].

L'AUDIT explore les douze derniers mois de la vie de l'individu et ses items ont été construits notamment pour aider à la détection des personnes dont le mode de consommation risque de causer des dommages dans le futur, tant au plan de la santé physique que de la santé mentale, ainsi que celles présentant un pattern de consommation déjà responsable de problèmes [59].

L'AUDIT est le plus souvent utilisé comme instrument de dépistage à 1 facteur (score des 10 items de 0 à 40). L'OMS a retenu qu'un score supérieur ou égal à 8 chez l'homme et à 7 chez la femme est évocateur d'un mésusage actuel d'alcool.

Chez les femmes enceintes, l'AUDIT a été testé et validé pour la détection de la consommation d'alcool [57, 60-62]. Il possède la meilleure courbe ROC (sensibilité, spécificité) par rapport au questionnaire T-ACE (Tolerance, Annoy, Cut down, Eye opener; questionnaire non traduit en français) et au questionnaire SMAST (Short Michigan Alcoholism Screening Test) [60].

ii) Les marqueurs biologiques de mésusage d'alcool

Les marqueurs biologiques peuvent constituer, lors de la consultation, un élément diagnostique précieux par leur objectivité. L'alcoolémie, le Volume Globulaire Moyen (VGM), les transaminases, la gammaglutamyltranspeptidase (γ GT), la carbohydre déficient transferrin (CDT) sont parmi les plus utilisés. Seuls les marqueurs utilisés dans cette étude seront détaillés ainsi que les raisons de ce choix.

- Transaminases (Aspartate Amino Transférase (ASAT) et Alanine Amino Transférase (ALAT))

L'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALAT) sont également utilisées comme marqueurs biologiques d'une alcoolisation chronique. Les concentrations sériques de ces enzymes augmentent en cas d'alcoolisation et sont plus volontiers considérées comme un indice de souffrance hépatique. Le rapport ASAT/ALAT peut être utilisé pour distinguer une hépatopathie liée à l'alcool d'une autre hépatopathie. Comme la valeur de l'ASAT est souvent plus grande que le valeur de l'ALAT dans les hépatopathies alcooliques, un rapport supérieur à 1 suggère que l'alcool pourrait être à l'origine de l'hépatopathie [63]. Hoeksema et De Bock en 1993 [64] attribuent à l'ASAT une sensibilité comprise entre 48 % et 69 % et une spécificité comprise entre 68 % et 91 %. Ils attribuent au rapport ASAT/ALAT une sensibilité comprise entre 69 % et 87 % et une spécificité comprise entre 46 % et 85 %, quand il est supérieur à 1, et une sensibilité à 19 % et une spécificité à 99 % quand il est supérieur à 2.

- La gammaglutamyltranspeptidase (γ GT)

La γ GT est une enzyme membranaire d'origine hépatique. C'est le marqueur biologique d'alcoolisation dont le dosage est le plus prescrit en France [65]. La fréquence, la durée et le profil de l'alcoolisation requis pour provoquer une augmentation des concentrations de γ GT ne sont toujours pas bien établis, même s'il est habituellement convenu qu'une alcoolisation quotidienne supérieure à 80 g par jour durant au moins trois semaines est nécessaire pour augmenter le taux de γ GT sérique [25]. Sa sensibilité dans l'abus d'alcool est meilleure que celle du VGM, mais reste faible (42 %) avec une spécificité de 76 % seulement [64, 66, 67]. Dans l'alcoolodépendance sa sensibilité augmente à 80 % mais toujours avec une spécificité assez faible [64]. Le taux de γ GGT ne peut en aucun cas être corrélé avec une estimation d'alcoolisation. Ce marqueur est non influencé par la grossesse [68]. Dans plusieurs études [69] il a été

observé une corrélation entre le taux de γ GT de femmes enceintes et le retard de croissance intra-utérin, des anomalies congénitales ou bien des complications péri et postnatales. Pour certains auteurs, l'augmentation des γ GT est prédictive d'effet de l'alcool sur le fœtus dans 61,5 % des cas avec un risque relatif de 2,4 [70]. Le dosage de la γ GT est parfaitement standardisé et de faible coût.

- La carbohydate deficient transferrin (CDT)

Ce marqueur semble être plus performant, plus précoce, plus spécifique que les tests classiquement utilisés (γ GT, transaminases, VGM par exemple) [71-74]. Reynaud M. et al. en 2000 [66] ont montré que la CDT est le meilleur marqueur biologique dans le dépistage d'un usage nocif d'alcool. La CDT est un indicateur de surconsommation récemment proposé. On considère qu'une consommation de 50 à 80 g d'alcool pur par jour pendant huit jours augmente le taux de CDT ; après arrêt de la consommation d'alcool, la CDT diminue et se normalise en deux à trois semaines [75-78]. La sensibilité de la CDT ne semble pas être très supérieure à celle de la γ GT (55% pour une consommation de 40 à 70 g par jour; 90 % pour une consommation de 70 à 500 g d'alcool par jour) et sa spécificité est meilleure et serait de l'ordre de 90 % [75-78]. En revanche, ces deux tests n'identifient pas toujours les mêmes patients: en effet, le taux de concordance entre eux pour le diagnostic de mésusage d'alcool n'est que 0,22 et 0,47 (la concordance étant maximale pour une valeur de 1) [79, 80]. En conséquence, des consommateurs avec mésusage à CDT normales peuvent avoir une γ GT élevée et vice versa. L'intérêt d'associer d'emblée les deux dosages n'est pas démontré.

Chez la femme enceinte, on note également une augmentation relativement faible de l'activité de la CDT [81]. Cependant, ce marqueur a été très peu utilisé pour détecter une conduite d'alcoolisation chez les femmes enceintes [82, 83]. Il serait donc très intéressant d'étudier et de valider sur un échantillon statistiquement correct, les intérêts et les limites de la CDT comme marqueur d'alcoolisation chez les femmes enceintes [68]. La technique de mesure utilisée dans cette étude est la Tina-quant %CDT

deuxième génération® (Roche Diagnostics®). Il s'agit de donner le résultat sous forme de pourcentage de CDT c'est-à-dire le nombre de CDT sur le nombre total de transferrine [84].

B. Le tabagisme de la femme enceinte

1. Épidémiologie des consommations tabagiques au cours de la grossesse

En 2002, en France, parmi les 18-25 ans, près de la moitié (45,7 %) des fumeurs réguliers sont des femmes [85]. A 18 ans, une femme sur 2 est une fumeuse [86]. Ce pourcentage de femmes fumeuses en âge de procréer, augmente depuis quelques années, passant de 17% en 1972 à 48% in 2000. En France, les femmes enceintes qui fument représentaient 10% en 1972. Ce chiffre n'a cessé d'augmenter pour atteindre 30% en 2000 [87]. Une étude sur la région parisienne de 2004 [88] a observé qu'avant la grossesse 37% des femmes de leur étude étaient fumeuses. Ce chiffre passe à 17% au premier trimestre de la grossesse, puis 15% au second, pour atteindre 14% au troisième trimestre. En effet, il est généralement constaté qu'environ 30% des femmes fumeuses parmi les 25-35ans continue de fumer quand elles sont enceintes [89], 43% d'entre elles fumant généralement plus de 10 cigarettes par jour [90].

Il est également important de prendre en compte non seulement le tabagisme actif de la femme enceinte, mais également son tabagisme passif (lié à celui de son compagnon ou de son entourage ou de son milieu professionnel...). Le tabagisme passif se définit par le fait d'inhaler involontairement de la fumée dégagée par un ou plusieurs fumeurs. La fumée respirée directement par le fumeur (courant principal) a une composition différente de celle qui s'échappe latéralement de la cigarette (courant secondaire), ou de celle rejetée par le fumeur (courant tertiaire).

La fumée du courant secondaire contient davantage de toxiques (monoxyde de carbone, oxydes d'azote...) et de cancérogènes (goudrons, benzène...) que celle du courant principal [91, 92]. Elle est donc plus toxique que la fumée inhalée directement par le fumeur.

Bien que parfois source de débat car il est souvent difficile de déterminer le degré exact d'exposition à la fumée de tabac ambiant (FTA), les effets délétères engendrés par la FTA sont aujourd'hui bien décrits [93] et s'étendent de problèmes respiratoires [94] à la mort subite du nourrisson [95]. Il a été récemment mis en évidence que même une exposition faible à la FTA pouvait conduire à des problèmes lors du déroulement de la grossesse en augmentant la probabilité de mortalité fœtale, d'accouchement prématuré et en diminuant la croissance fœtale [96, 97]. Une étude de Perera et al. en 1999 [98] a observé un transfert trans-placentaire des éléments de la fumée issue de l'exposition au tabagisme passif de la mère, le fœtus étant plus sensible que sa mère aux dommages génétiques engendrés par cette exposition.

2. Les effets de l'exposition prénatale au tabac :

i) Concernant le déroulement de la grossesse, le développement et la croissance fœtale

Il existe une augmentation du risque de :

- grossesse extra-utérine (GEU) avec une relation dose-effet, indépendamment des autres facteurs de risque des grossesses ectopiques. Le tabac augmente le risque de GEU en altérant la mobilité tubaire et la fonction ciliaire de la muqueuse endotubaire par l'effet délétère de la nicotine, et aussi en augmentant le risque infectieux génital. Il existe une relation dose-effet, à partir de 10 cigarettes par jour, le risque est multiplié par 1,5 ; à partir de 20 cigarettes par jour, il est multiplié par 3 et à partir de plus de 30 cigarettes par jour, il est multiplié par 5 [99].
- fausses-couches spontanées (augmentation du risque d'avortement spontané de l'ordre de 25 % [100])

- saignements au cours 3ème trimestre de la grossesse avec le dédoublement du risque d'hématome rétroplacentaire et le risque de la présence de placenta praevia (localisation anormale du placenta) est multiplié par 2 à 3 chez les femmes qui fument pendant la grossesse [101-104]
- accouchement prématuré (risque relatif multiplié par 2) et de la rupture prématurée des membranes avant terme (risque relatif de l'ordre de 2,1 à 2,2) chez les femmes qui fument au cours de leur grossesse [101-104]
- retard de la croissance intra-utérin du fœtus (diminution de son poids à la naissance de l'ordre de 150 à 300 g ; diminution de la taille de nouveau-né par la diminution de la masse non grasse (masse musculaire et osseuse) [101-103]
- diminution du périmètre crânien (< 32 cm) et du périmètre thoracique chez le nouveau-né est augmenté quand la mère fume au cours de la grossesse [101-103]
- de certaines malformations (risque multiplié par 1,2 à 2) (augmentation du risque de fente palatine, de cardiopathie congénitale, d'hypoplasie du nerf optique, de malformations des membres) [101-103]

ii) Concernant le développement de l'enfant exposé in utero au tabagisme

Il existe une augmentation du risque de la survenue des perturbations dans le fonctionnement de l'appareil respiratoire. Ces perturbations sont marquées par la diminution des fonctions respiratoires, d'une hyperactivité bronchique et de l'augmentation des maladies respiratoires dans l'enfance (bronchite, bronchiolite, pneumonie, otite moyenne...) [102].

Il a été également observé une augmentation du risque de l'apparition d'une hyperactivité neurologique avec déficit de l'attention [105] et pour des enfants de l'âge de 6 ans, une augmentation de la survenue d'une hypertension artérielle systolique [102].

Quand le nombre de cigarettes fumées par la mère, au cours de la grossesse dépasse les 10 cigarettes par jour, on retrouve un risque accru de la survenue du syndrome de sevrage nicotinique chez le nouveau-né

[102]. De plus, il semble qu'il existe un score de dépendance à la nicotine plus élevé chez les enfants de mères fumeuses et des corrélations significatives entre l'exposition in-utero au tabagisme et la consommation de tabac à l'adolescence mais ces données ne sont pas parfaitement documentées [106]. Par ailleurs, toutes les études épidémiologiques montrent que le tabac pendant la grossesse et le tabagisme passif de l'enfant après la naissance augmentent le risque de mort subite du nourrisson (risque multiplié par 3) [101-104].

3. Dépistage tabac

i) Les questionnaires de dépistage standardisé de la consommation de tabac

On peut distinguer deux types de dépendance vis-à-vis du tabac : la dépendance physique qui est estimée par le test de Fagerström et la dépendance psychique. Cette dernière est mesurée par le test de Horn représente le besoin de maintenir ou de retrouver des sensations associées à l'action de fumer : le plaisir, la détente, le bien-être ou, au contraire, l'anxiété, le stress, la tristesse...

Bien que plusieurs tests furent proposés pour mesurer la dépendance tabagique chez l'adulte, le Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) [107, 108] fait aujourd'hui référence. Ce test est validé [107, 109] et est très facile d'utilisation. Plusieurs études ont reporté que cet auto-questionnaire était significativement associé avec la durée du tabagisme [110], mais aussi avec les marqueurs biochimiques tels que la nicotine ou le monoxyde de carbone dans l'aire expiré [110, 111]. Il existe une bonne consistance interne de ce questionnaire à 6 items ($\alpha=0,56 - 0,64$) [108, 110, 111]. Le score total est compris entre 0 et 10. Un score total compris entre 0 et 2 indique qu'il n'y a pas la dépendance à la nicotine, un score entre 3 et 4 : dépendance faible, un score entre 5 et 6 : dépendance moyenne, un score entre 7 et 8 : forte dépendance, et entre 9 et 10 une très forte dépendance.

ii) Exposition au FTA

L'exposition à la FTA (fumée de tabac ambiant) peut être évaluée à l'aide de questionnaires et / ou des mesures de bio-marqueurs. Les questionnaires sont des outils peu coûteux et faciles d'emploi [112]. Des questions simples du type « vivez-vous dans un environnement tabagique dans le milieu familial; dans le milieu professionnel, ou parmi vos amis » [113] sont couramment utilisées et seront employées dans notre étude.

iii) Les marqueurs biologiques de l'exposition au tabac

La cotinine est le principal métabolite de la nicotine et est un marqueur spécifique du tabac. La cotinine sérique est considérée comme le meilleur indicateur du niveau d'intoxication tabagique et son taux dans ces milieux biologiques est significativement corrélé à la quantité totale de nicotine absorbée [114] et plus faiblement au nombre de cigarettes fumées quotidiennement [115]. Elle est lentement éliminée de l'organisme : sa demi-vie varie entre 10 et 37 heures en fonction des sujets et son dosage reflète l'imprégnation tabagique des deux ou trois jours précédents [116]. De plus la cotinine est considérée comme la meilleure mesure de l'exposition à la fumée secondaire (et donc au FTA) [117].

Le dosage de la cotinine sérique est réalisé par extraction liquide/liquide avec une limite de détection à 0,16 ng/ml [118]. La détection est couplée à la spectrométrie de masse (MS), pour un dosage sensible et spécifique. La mise en œuvre de cette méthode est simple mais coûteuse.

Le choix du dosage sanguin de la cotinine par rapport à son dosage urinaire, qui est classiquement utilisé, a été fait pour également ne pas alourdir la réalisation de l'étude. D'autres marqueurs non spécifiques (pouvant avoir d'autres origines que la fumée de cigarette) comme la mesure du CO dans l'air expiré montre une utilité et une facilité d'emploi lors des consultations de Tabacologie. Dans le cadre précis de notre étude c'est-à-dire au moment proche de l'accouchement, ce dosage est apparu comme peu réalisable.

III) Réalisation de l'étude

A. Buts

Par la réalisation d'une « photographie » des consommations et addictions courantes des femmes enceintes en Auvergne, il sera possible d'étudier la notion d'usage nocif d'alcool et de tabac, ainsi que les comportements d'abus et de dépendance dans une population particulière. En effet, la consommation de substances dans certaines situations (ici la grossesse) définit la notion de risque situationnel dont les dangers et les dommages ne sont ni systématiques ni toujours évidents, tant pour les usagers eux-mêmes que pour leur entourage. L'étude la plus récente sur une large population de femmes enceintes (235 femmes) en France avait été menée en 1992 [31].

1. Objectifs principaux

L'étude a été construite afin d'estimer i) la prévalence de la consommation d'alcool chez les femmes enceintes à partir des valeurs seuils usuelles du score de l'auto-questionnaire standardisé AUDIT; et ii) la prévalence du tabagisme actif chez ces mêmes femmes à l'aide du questionnaire Fagerström.

2. Objectifs secondaires

Dans un second temps cette recherche permettra d'évaluer :

- l'utilisation des marqueurs biologiques de l'alcoolisation (γ GT, ASAT, ALAT, CDT) chez les femmes enceintes en comparaison avec les résultats obtenus par auto-questionnaires
- l'exposition prénatale à l'alcool par l'utilisation de dosages cordonaux de γ GT et de CDT

- le nombre de cas de SAF. La prévalence attendue est trop faible pour être mesurée correctement par cette étude. Toutefois, il apparaît important de sensibiliser les équipes du dépistage du syndrome d'alcoolisation fœtale et d'illustrer l'écart entre le SAF, événement plutôt rare, et l'exposition du fœtus à l'alcool sans traduction clinique évidente, événement plus fréquent.
- la prévalence du tabagisme passif chez les femmes enceintes à l'aide du dosage de la cotinine sérique chez la parturiente
- l'exposition prénatale au tabac par l'utilisation de dosages cordonnaux de cotinine

B. Méthode

1. Description de l'étude

Cette étude épidémiologique nommée DATAMATER (Dépistage de l'Alcoolisation et du TAbagisme dans les MATERnités) a été réalisée sur un échantillon de parturientes en post-partum dans les maternités publiques et privées du réseau de soins périnataux de la région Auvergne. L'ordre des maternités a été tiré au sort et chaque maternité a été enquêtée durant un mois (Tableau 1). L'étude a duré 1 an. Chaque femme parturiente volontaire, qui a été recrutée après information et consentement éclairé, a rempli un auto-questionnaire comprenant l'AUDIT, le Fagerström qui font respectivement référence à sa consommation d'alcool et de tabac actuelle et au cours de la grossesse. Un auto-questionnaire nutritionnel a également été ajouté pour ne pas stigmatiser ses consommations et disposer d'une information sur le statut nutritionnel des parturientes. L'ensemble des données de ces questionnaires est recueilli en post-partum immédiat (au maximum 3 jours après l'accouchement). Une fiche « parturiente-nouveau-né » comportant des données obstétricales, néonatalogiques, sociodémographiques en relation avec cette naissance a également été remplie. Elle comprend

également une section permettant de renseigner si il s'agit d'un enfant atteint du S.A.F en suivant les critères classiques de diagnostic énoncé par Jones et Smith (1973) [119].

De plus, en salle de naissance, il a été systématiquement réalisé sur chaque parturiente et à l'occasion de la mise en place d'une voie veineuse et des prises de sang systématiques du début de travail, des prélèvements permettant les dosages sanguins de γ GT, ASAT, ALAT, CDT, cotinine. En parallèle, il a été également réalisé pour chaque nouveau-né une prise de sang au cordon afin d'établir les dosages de γ GT, ASAT, ALAT, CDT, cotinine. L'ensemble de l'analyse des dosages biologiques : γ GT, ASAT, ALAT, CDT a été réalisé par le Pr. V. Sapin et le Dr. L. Rosyk dans le Laboratoire de Biochimie Médicale du CHU de Clermont-Ferrand (γ GT, ASAT, ALAT sur les automates Modular P900 Roche et CDT par le test Tina-quant % CDT deuxième génération [84]). L'ensemble de l'analyse des dosages biologiques de la cotinine a été réalisé par le Pr. F. Coudore dans le Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie du CHU de Clermont-Ferrand.

Mois d'enquête	Maternité
Juillet 2003	Cantal : Centres Hospitaliers d'Aurillac et de Mauriac
Août 2003	Puy de Dôme : Centre Hospitalier de Thiers
Septembre 2003	Haute-Loire : Centre Hospitalier du Puy -en-Velay
Octobre 2003	Puy de Dôme : Centre Hospitalier de Riom
Novembre 2003	Puy de Dôme : Centre Hospitalier d'Ambert
Décembre 2003	Puy de Dôme : Centre Hospitalier d'Issoire
Janvier 2004	Cantal : Centre Hospitalier de Saint-Flour
Février 2004	Puy de Dôme : La polyclinique de Clermont-Fd Puy de Dôme : Clinique La Châtaigneraie - Beaumont
Mars 2004	Allier : Centre Hospitalier de Montluçon
Avril 2004	Allier : Centre Hospitalier de Vichy
Mai 2004	Allier : Centre Hospitalier de Moulins
Juin 2004	Puy de Dôme : Centre Hospitalier Universitaire - La maternité de Clermont-Fd

Tableau 1 : Ordre des maternités enquêtées dans l'étude DATAMATER

Cette enquête a été financée par un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (P.H.R.C.) régional en 2002. Elle a également obtenu un soutien auprès de la Société Française d'Alcoologie (S.F.A.), auprès du Comité Régional Exécutif des Actions de Santé (C.R.E.A.S.) en 2004 et de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (C.P.A.M.) via les Fonds National de Prévention d'Éducation et d'Information Sanitaire (F.N.P.E.I.S.).

Le Comité Consultatif de Protection des Personnes pour la Recherche Biomédicale a donné un avis favorable à la réalisation de cette étude le 19 Mai 2003.

2. Critères d'inclusion - exclusion

Il s'agit des femmes qui accouchent d'un nouveau-né vivant, dans une maternité participant à l'étude pendant le mois d'enquête. Les parturientes informées âgées de plus de 18 ans et lisant couramment le français, ont signé le formulaire de consentement.

3. Analyse statistique

L'analyse des données a été réalisée en utilisant le logiciel statistique SAS® (version 8; SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989). Les tests statistiques utilisés sont des tests bilatéraux avec un risque α de 5%.

Pour les habitudes de consommation d'alcool des parturientes, des tests du χ^2 ou des tests t de Student ont été utilisés.

Pour les tests des marqueurs biologiques de l'alcoolisation, les concentrations d'ASAT, ALAT, γ GT and les pourcentages de CDT ont été considérés comme des mesures non-paramétriques. Des tests de Wilcoxon ont été utilisés avec un $p \leq 0.01$ considéré comme significatif. Les coefficients de corrélation de Spearman r_s ont été calculés pour analyser les relations entre les valeurs obtenues dans le sang

maternel et celui du cordon. Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les valeurs obtenues dans le sang maternel et celui du cordon entre les groupes exposés et non à l'alcool, $p \leq 0.01$ étant considéré comme significatif.

Pour la mesure de l'exposition à la FTA, des tests du χ^2 ou des tests t de Student pour les variables catégorielles ont été utilisés.

IV) Résultats - Discussion

Cette étude épidémiologique régionale a inclus 1114 dyades « mère-nouveau-né ». Sur ces 1114 femmes, 1050 ont réuni les critères d'inclusion et ont accepté de participer. Et parmi elles, 837 ont entièrement complété le questionnaire. Les caractéristiques maternelles et néonatales sont présentées dans le Tableau 2.

L'âge moyen au moment de l'accouchement était de 29,7 ans (ET = 4,8 ans), avec un minimum de 18 ans et un maximum de 42 ans. Il s'agissait de leur première grossesse pour 28,8% des femmes interrogées. Soixante-dix virgule six pour cent des femmes travaillent et 67,3% d'entre elles sont des employés. Vingt-deux virgule deux pour cent des femmes fumaient pendant leur grossesse.

Les grossesses multiples ne sont pas présentées ici et représentent 1,8% des accouchements (N = 852).

La moyenne d'âge gestationnel était 39,3 semaines (N = 837; ET = 1,4 semaines; bornes 28-42 semaines).

Dix huit virgule cinq pourcent des mères ont subi césarienne. La moyenne des poids de naissance est 3278 g (N = 837; SD = 487 g; bornes 707-4850 g). Trois virgule cinq pourcent des bébés ont été transférés en néonatalogie, en réanimation ou aux soins intensifs.

	Ensemble des participantes	Score à l'AUDIT = 0	Score à AUDIT >0
Caractéristiques maternelles (n)	837	182	655
Age (moy ± ET)	29.7 ± 4.8	29.0 ± 4.5	29.9 ± 4.9 *
Primipare (%)	28.8	31.9	27.9
Situation professionnelle (%)			
Active	75.6	76.4	75.4
Demandeuse d'emploi	5.6	5.5	5.6
Etudiante	1.3	1.1	1.4
Femme au foyer	17.1	17.0	17.1
En invalidité	0.4	0	0.5
Catégorie socioprofessionnelle parmi celles qui travaillent (%)			
Agricultrice	2.0	1.4	2.2
Chef d'entreprise	6.2	7.2	5.9
Cadre	5.7	4.3	6.1
Profession intermédiaire	12.3	13.7	11.9
Ouvrière	6.5	8.6	5.9
Employée	67.3	64.8	68.0
Caractéristiques des enfants uniques (n)	837	182	655
Age gestationnel en semaines (moy ± ET)	39.3 ± 1.4	39.4 ± 1.3	39.2 ± 1.5
Type d'accouchement (%)			
Voie basse spontanée	69.5	68.1	69.9
Voie basse instrumentale	12.0	11.0	12.2
Césarienne	18.5	20.9	17.9
Poids de naissance en grammes (moy ± ET)	3278.4 ± 487.4	3253.3 ± 435.3	3285.4 ± 501.0
Transfer en néonatalogie, réanimation ou soins intensifs (%)	3.5	2.8	3.7
Mères fumeuses (%)	22.2	23.6	21.8

Tableau 2 : Caractéristiques maternelle et néonatales de l'échantillon enquêté (n=837)

A. La grossesse est-elle le moment du changement des habitudes de consommation d'alcool en France?

1. La consommation d'alcool et le score total à l'AUDIT

Les parturientes qui sont totalement abstinentes en terme de consommation d'alcool (Question : « avez-vous consommé de l'alcool au cours de votre grossesse ? ») sont en minorité puisque 52,2% (437/837) des femmes ont indiqué qu'elles avaient consommé au moins une fois de l'alcool pendant leur grossesse

(Tableau 3). De plus, si nous regardons les scores totaux à l'AUDIT, 54,5% des « abstinentes » ont un score positif (discordance entre les réponses aux items). Onze pourcent (48/437) consomment de l'alcool pendant toute leur grossesse et au moment des repas (données non présentées).

	Scores totaux à l'AUDIT								
	0	1	2	3	4	5	6	8	10
« Déclarée » abstinente de consommation d'alcool (%) n=400	182 (45,5)	211 (52,8)	4 (1,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0
Fumeuses (%) n=93	43 (46,2)	47 (50,5)	2 (2,2)	0	0	1 (1,1)			
Non Fumeuses (%) n=307	139 (45,3)	164 (53,4)	2 (0,7)	1 (0,3)	1 (0,3)	0			
« Déclarée » non abstinente de consommation d'alcool (%) n = 437	0	271 (62,0)	100 (22,9)	34 (7,8)	16 (3,7)	7 (1,6)	6 (1,4)	2 (0,5)	1 (0,2)
Fumeuses (%) n=93		48 (51,6)	22 (23,7)	11 (11,8)	6 (6,5)	2 (2,2)	3 (3,2)	0	1 (1,1)
Non Fumeuses (%) n=344		223 (64,8)	78 (22,7)	23 (6,7)	10 (2,9)	5 (1,5)	3 (0,9)	2 (0,6)	0

Tableau 3 : Répartition des scores totaux à l'AUDIT chez les abstinentes et non abstinentes de consommation d'alcool au cours de leur grossesse (n = 837)

Les modes de consommation d'alcool pendant la grossesse ont été rapportés dans le Tableau 4. Parmi les femmes qui consomment de l'alcool pendant la grossesse, 94,3% consomment de l'alcool un ou deux verres en une occasion de boire. 69,1% rapportent un à deux verres par occasion d'une fois par mois ou moins. Plus de deux fois par semaine, elles représentent 4,8% (consommation régulière). Trois à six verres standards en une occasion de boire ont été consommés principalement deux à quatre fois par mois (3,2% des femmes qui consomment de l'alcool). Seule une femme boit 5 à 6 verres par occasion, elle a un score de 6 à l'AUDIT (données non présentées).

Si les grossesses sont classées en « pas ou peu de risques » (pas de consommation, ou consommation d'alcool une fois par mois) ou « haut risque » (consommation d'au moins deux fois par mois), nous observons que 28,8% des grossesses seraient classées à « haut risque ». En référence au seuil de l'AUDIT de 6 pour la détection d'une consommation nocive d'alcool pour les femmes non enceintes [120], 9 femmes seraient dans cette catégorie (2,1%). Un score supérieur ou égal à 2 à l'AUDIT a été observé chez 38,0% (166/437) (Tableau 3).

Nombre de verre standard par occasion de boire	Fréquence de la consommation d'alcool par occasion de boire (%)			
	≤ une fois par mois	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	≥ 4 fois par semaine
1 ou 2	69.1	20.4	4.1	0.7
3 ou 4	1.8	3.2	0.5	0
5 ou 6	0.2	0	0	0

Tableau 4 : Quantité et fréquence de la consommation d'alcool pendant la grossesse chez les consommatrices d'alcool (n = 437)

Parmi les "non abstinentes" et qui ont un score à l'AUDIT supérieur ou égal à 2, 27,1% (45/166) sont des fumeuses. Si nous augmentons le seuil de l'AUDIT à 4, 37,5% (12/32) sont des fumeuses et pour un seuil à 6, 44,4% (4/9) sont des fumeuses.

Une analyse multivariée sur l'ensemble de la population des nouveau-nés n'a pas été en mesure d'identifier une relation entre le poids à la naissance et la consommation d'alcool des mères (score à l'AUDIT).

2. « Binge drinking »

Treize virgule sept pourcent des femmes enceintes qui ont consommé de l'alcool, avaient signalé au moins un épisode de « binge drinking » (c'est-à-dire, 5 verres ou plus en une occasion) au cours de leur grossesse (Tableau 5) (7,2% de l'ensemble de la population étudiée). 13,7% des femmes ont déclaré de 1 à 8 épisodes de « binge drinking » pendant leur grossesse (Tableau 5). Dans notre étude, il apparaît donc que le mode de consommation de type « binge drinking » est plus fréquent que la consommation régulière d'alcool (au moins une boisson plus d'une fois par semaine) (13,7 vs 5,3% p <0,05). De plus, les « binge drinkers » sont plus susceptibles d'avoir une plus grande consommation d'alcool (AUDIT score ≥ 3) et de tabac (38,3 vs 18,6% p <0,05) par rapport aux femmes qui n'ont jamais bu 5 verres ou plus en une occasion (68,3 vs 23,3% p <0,05). Il n'existe pas de différence significative en terme d'âge ou de catégorie socioprofessionnelle entre les « binge drinking » ayant une consommation régulière et élevée d'alcool (AUDIT score ≥ 3) et ceux ne consommant pas régulièrement de l'alcool.

	Total (%)	Score ≥ 3 à l'AUDIT (%)	Fumeuses (%)	Age (moy \pm ET)	Catégorie socioprofessionnelle parmi celles qui travaillent %	
					Chef d'entreprise / Cadre / Profession intermédiaire	Ouvrier / Employer
Jamais	377 (86.3)	88 (23.3)	70 (18.6)	30.5 \pm 4.6		
< une fois par mois	57 (13.0)	38 (66.7)				
Une fois par mois	2 (0.5)	2 (100)	23 (38.3)*	30.1 \pm 4.9		
Une fois par semaine	1 (0.2)	1 (100)				
Total	437					
Score ≥ 3 à l'AUDIT et "binge drinker" (n=41)			41.5	30.1 \pm 4.9	21.2	75.8
Score < 3 à l'AUDIT et "binge drinkers" (n=19)			31.6*	29.4 \pm 5.1	14.3	78.6

Tableau 5 : Fréquence de la consommation d'alcool de type « binge drinking » au cours de la grossesse (n = 437)

3. Cas de SAF

Deux cas de Syndrome d'Alcoolisme Fœtal (SAF) ont été identifiés soit une prévalence de 1,8 pour 1.000 naissances vivantes dans notre étude.

La mère d'un de ces enfant déclare consommer de l'eau aux repas, mais elle a bu 1 ou 2 bières, 2 à 3 fois par semaine. Un ami, un médecin s'est inquiété de sa consommation d'alcool ou lui a suggéré qu'elle la réduise au cours de sa grossesse. L'autre mère a déclaré ne consommer que de l'eau au cours et en dehors des repas. Néanmoins, elle a signalé avoir bu six verres d'alcool ou plus à plusieurs reprises au cours de sa grossesse. On constate donc qu'une mère s'inscrit dans le registre d'une consommation régulière d'alcool alors que l'autre a une consommation correspond plutôt au phénomène de « binge drinking ».

4. Discussion

i) Consommation d'alcool pendant la grossesse

Une étude des modes de consommation d'alcool dans la population française montre que 4,5% des femmes entre 20 et 40 ans sont abstinentes (contre 0,5% des hommes dans cette tranche d'âge), 40% boivent de temps en temps sur une base mensuelle (contre 15,5% d'hommes). 55,5% des femmes entre 20 et 40 ans consomment de l'alcool de manière au moins hebdomadaire (contre 80% d'hommes) dont 14,5% (contre 20% d'hommes) sur une base quotidienne [121]. Nous avons constaté avec notre étude que moins de la moitié des femmes sont abstinentes au cours de la grossesse. Parmi celles qui ont continué à boire, le nombre de consommateurs occasionnels au cours de la grossesse (score à l'AUDIT<3) (44,3%) est proche de celui de la population féminine en général (40%). La principale différence concerne la consommation régulière durant la grossesse, qui chute à 7,9% chez les femmes enceintes contre 55,5% dans la population générale.

Dans notre étude, nous avons constaté qu'environ 52% des femmes consomment de l'alcool au cours de leur grossesse. En outre, si l'on considère uniquement les scores totaux à l'AUDIT, ce chiffre grimpe à 78%. Il y a une grande différence avec d'autres pays comme les États-Unis, où 12% des femmes enceintes déclarent consommer de l'alcool [122]. Plus récemment, des données américaines de 2005 sur les femmes âgées de 18-44 ans (en âge de procréer) issues du programme « Behavioral Risk Factor Surveillance System » (BRFSS) tendent à indiquer que ces valeurs restent stables. Toutefois, ces données doivent être considérées avec prudence car l'enquête fait référence à une ou plusieurs consommations d'alcool au cours des 30 derniers jours, et non pas sur toute la période de grossesse. Colvin et al. en 2007 [123] montrent que la consommation d'alcool au cours des trois trimestres de la grossesse peut être chaotique. Nos valeurs sont plus proches de celles obtenues sur une étude de la consommation des femmes Ouest-Australiennes non-autochtones ; 59% consomment de l'alcool pendant la grossesse [123]. En Russie, 2/3 des femmes ont bu au cours de leur grossesse [124]. En Suède, 30% ont une consommation régulière pendant la grossesse [125]. Les différences observées entre les pays peuvent s'expliquer par la spécificité des programmes de prévention sur l'alcool et des variables démographiques propres au pays. En effet, ces dernières, tel que l'origine ethnique [126, 127], le statut socio-économique [128], les antécédents médicaux (par exemple, la parité, l'utilisation de soins prénatals) [128-130] sont connus pour influencer la consommation de substances pendant la grossesse.

ii) Le phénomène du « Binge Drinking »

Comme exposé par Tsai et al., en 2007 [131], nous avons confirmé que les « binge drinkers » ayant une consommation élevée et régulière d'alcool sont surtout des jeunes et des fumeuses. Toutefois l'estimation américaine [122] de la prévalence « binge drinkers » au cours de la grossesse est beaucoup plus faible que la notre (respectivement de 4,6% et 13,7%). Ce chiffre semble augmenter au fil des ans si on se réfère à l'estimation du nombre de « binge drinkers » parmi les femmes en âge de procréer de

2001 à 2003 [131]. Les valeurs françaises sont plus proches de celles observées en Russie avec 7,4% des femmes enceintes qui consomment 5 verres ou plus d'alcool au moins 1 fois dans les 30 derniers jours [124]. Une étude suédoise [125] montre que leurs valeurs sont bien supérieures avec 46% des femmes enceintes qui déclarent consommer six verres ou plus d'alcool une fois par mois ou moins, 9% chaque mois, et 1% chaque semaine.

iii) Risques pour l'enfant à naître

- Dépendant du type de consommation ?

L'augmentation des risques de dommages liés à l'alcool sur l'enfant à naître ne sont exclusivement reliés à une consommation fréquente d'alcool durant tous les trimestres de la grossesse. Le phénomène de « binge drinking » comporte également des risques, indépendamment du niveau de consommation d'alcool global [132-134]. Le « binge drinking » semble être un mode de consommation d'alcool auquel il est difficile de renoncer, même pendant la grossesse [135].

- Le SAF

Le principal facteur de risque de SAF est la consommation de grandes quantités d'alcool, généralement dans de forts épisodes (type « binge drinking ») au cours de la grossesse [136]. Ceci semble confirmer par nos 2 cas de SAF. Cependant comme le montre Abel en 1995 [136] c'est à la fois la quantité et le mode de consommation d'alcool qui sont les facteurs originels dans l'étiologie du SAF. La consommation de type « binge drinking » semble être aussi délétère qu'une consommation régulière (cas 1). Notre incidence du SAF est comparable à celle observée à Roubaix [42]. De plus, nos résultats semblent démontrer que, avec une prévalence du SAF de 1,8 pour 1.000 naissances, la France métropolitaine rejoint les chiffres obtenus aux Etats-Unis (0,5-2,0 pour 1.000 naissances) [137]. Abel,

1998 [138] a décrit le « paradoxe Américain » : bien que les Américains aient une faible consommation d'alcool par habitant, il existe un taux élevé de SAF aux États-Unis. C'est le « binge drinking » qui a été suggéré comme un facteur probablement important pour le taux élevé du SAF [34].

5. Conclusion

i) Conceptualisation de l'usage d'alcool à risque – usage nocif d'alcool

Le cas si particulier du moment de grossesse révèle ici tout l'intérêt de la définition d'usage à risque – usage nocif d'alcool. En effet, la conceptualisation même de ces syndromes, parfois discuté, ne prête plus à discussion par les conséquences confirmées dans notre étude. De plus, comme évoqué par le Pr Reynaud en 2005 [139], il n'est d'intérêt à un concept que si celui-ci présente une véritable utilité pour la pratique clinique.

L'intérêt majeur ici est donc bien d'affirmer qu'il peut exister une nécessité de soins. « La reconnaissance par le corps médical de l'existence d'une consommation nocive rend plus difficile le déni, individuel et collectif, dans la mesure où il existe des données objectives et consensus scientifique » [139]

ii) Impact sur la santé publique

En France, il y a encore un grand nombre de femmes qui continuent à consommer de l'alcool pendant la grossesse. Nos résultats signalent donc la nécessité de poursuivre les efforts visant à informer toutes les femmes en âge de procréer sur les effets néfastes de la consommation d'alcool sur la grossesse et en particulier sur les comportements à haut risque de type « binge drinking ».

L'abstinence de consommation d'alcool est la seul type de consommation sure pour la femme enceinte. Toutefois, si la connaissance des risques encourus par l'enfant à naître [140] est une des principales raisons qui peuvent faire changer les comportements, elle peut ne pas suffire.

6. Publication des résultats

Is pregnancy the time to change alcohol consumption habits in France?

de Chazeron I, Llorca PM, Ughetto S, Vendittelli F, Boussiron D, Sapin V, Coudore F, Lemery D. Alcohol Clin Exp Res. 2008 May;32(5):868-73. Epub 2008 Mar 27.

Alcohol consumption during pregnancy: a urge to increase prevention and screening.

Malet L, de Chazeron I, Llorca PM, Lemery D.

Eur J Epidemiol. 2006;21(10):787-8. Epub 2006 Nov 15.

[Alcohol Use Disorders Identification Test in question]

Malet L, De Chazeron I, Schwan R, Llorca PM, Falissard B.

Encephale. 2005 Jul-Aug;31(4 Pt 1):518-9. French.

B. Utilité des marqueurs biochimiques usuels de l'alcoolisation chez le nouveau né et chez la mère?

1. Résultats

Les scores totaux à l'AUDIT, les concentrations en ASAT, ALAT, γ GT et le pourcentage de CDT ont été établis pour 870 paires d'échantillons foeto-maternels.

Le pourcentage de CDT (%CDT) a été obtenu en suivant les indications de Schwarz et al. 2003 [84]

Une consommation élevée d'alcool durant à la grossesse a été défini par un score total ≥ 4 à l'AUDIT [57] et/ou un %CDT $> 2,6\%$ [84, 141].

Plus de 6% des mères présentent une consommation d'alcool à risque selon les critères de score à l'AUDIT et/ou de %CDT. Pour les 2 cas de SAF, aucune corrélation significative entre les quatre marqueurs biologiques maternels et cordonaux n'a été observée. Le test de Wilcoxon a montré une différence significative ($p < 0,005$) entre le dosage des marqueurs ASAT, γ GT et %CDT maternel et cordonal. Dans le Tableau 6 et selon les critères définis plus haut sur l'exposition maternelle, nous avons confirmé que, dans le sang maternel, les valeurs de γ GT et %CDT étaient significativement ($p < 0,01$) plus élevée dans le groupe « exposé à l'alcool » par rapport au groupe « non-exposé ». En revanche, aucun des marqueurs biologiques du sang de cordon ne diffèrent significativement entre ces deux groupes.

	Sang Maternel			Sang du Cordon		
	Mères exposées à l'alcool (n= 46)	Mères non-exposées (n=824)	<i>p</i>	Mères exposées à l'alcool (n= 46)	Mères non-exposées (n=824)	<i>p</i>
γ GT (UI/l)	13.00 (236.00)	10.00 (183.00)	<0.01*	103.00 (418.00)	112.00 (508.00)	0.97
CDT (%)	2.20 (1.90)	1.90 (1.70)	<0.001 *	3.10 (3.60)	3.20 (5.70)	0.94
ASAT (UI/l)	25.50 (62.00)	25.00 (310.00)	0.92	47.00 (159.00)	43.00 (461.00)	0.85
ALAT (UI/l)	13.00 (63.00)	14.00 (654.00)	0.79	12.00 (137.00)	13.00 (102.00)	0.014

Tableau 6 : Dosages des marqueurs biologiques maternel et cordonaux dans le groupe exposé à l'alcool (AUDIT \geq 4 and/or CDT > 2.6) et on exposé (AUDIT < 4 and/or CDT < 2.6)

*Les concentrations d'ASAT, ALAT, γ GT and %CDT sont présentées en valeur médiane et avec leur écart type. * significativité du test de Mann-Whitney test ($p \leq 0.01$).*

2. Discussion - Conclusion

Nous avons utilisé la combinaison du questionnaire AUDIT et du marqueur CDT comme outil de dépistage d'une consommation excessive d'alcool parce que i) la sensibilité d'un seul et unique marqueur a été jugé insuffisant [68] et ii) AUDIT et CDT sont des instruments complémentaires pour l'identification des personnes exposés à l'alcool [79]. Nous avons démontré par cette étude qu'aucun des marqueurs biologiques du sang de cordon ne sont adaptés pour l'identification de l'exposition du nouveau né à l'alcool ce qui avait été précédemment évoqué pour la CDT [83]. En effet la CDT aurait une maturation qui conduirait à fausser le dosage [142]. Aux vues de ces résultats, il apparaît important de mieux dépister les parturientes qui consomment de l'alcool car il n'existe pas d'outils biologiques fiables qui marqueraient une exposition fœtale à l'alcool.

3. Publication des résultats

Limits of usual biochemical alcohol markers in cord blood at term: a fetal/maternal population-based study.

Gallot D, de Chazeron I, Boussiron D, Ughetto S, Vendittelli F, Legros FJ, Roszyk L, Llorca PM, Lemery D, Sapin V.

Clin Chem Lab Med. 2007; 45(4):546-8.

C. Exposition maternelle insoupçonnée à la FTA

1. Résultats

Sur les 1050 parturientes qui ont réuni les critères d'inclusion et ont accepté de participer à l'étude, 909 ont complété leur statut d'exposition au tabac et pour lesquels un dosage de la cotinine a pu être réalisé.

Le Tableau 7 présente les cotininémies par rapport à l'exposition au FTA et au statut tabagique. La valeur médiane de la cotininémie chez les mères fumeuses est de 46 fois supérieur à celle obtenue chez les non-fumeuses exposés au FTA ($p < 0,0001$). La séparation des exposés des non-exposés chez les

mères non-fumeuses a été plus difficile car la cotininémie médiane du groupe « exposé » est 1,2 fois plus élevée que dans le groupe « non-exposé » ($p < 0,05$). Il a été cependant bien confirmé par le dosage que la cotininémie augmentait avec le degré d'exposition à la FTA (données non présentées).

La gamme de cotininémie dans chaque groupe (fumeuses, non-exposées, exposées) est très grande, notamment chez les mères non-fumeuses exposées où la valeur la plus élevée représente près de 520 fois la limite de détection. Une grande majorité (64,2%) des mères avaient des cotininémies au dessus de seuil de détection bien que ses femmes déclarent ne pas être exposées à la FTA. Deux de ces femmes ont même des cotininémies équivalentes à celle de fumeuses (> 15 ng/mL).

	Non-fumeuses Non-exposées	Non-fumeuses Exposées	Fumeuses
Dosage de la cotinine (N)	305	393	211
$n < \text{LdD}$	109 (35.7%)	130 (33.1%)	4 (1.9%)
$n \geq \text{LdD}; \leq 15 \text{ ng/mL}$	194 (63.6%)	249 (63.4%)	35 (16.6%)
$n > 15 \text{ ng/mL}$	2 (0.7%)	14 (3.6%)	172 (81.5%)
Valeur médiane de la cotininémie (ng/mL)	1.1****	1.3****	58.0****
ET	2.2	20.7	81.5
Min. (ng/mL)	0.46	0.46	0.55
Max. (ng/mL)	20.4	239.1	390.4
Interquartile range (ng/mL)	0.6	1.0	114.5

Tableau 7 : Cotininémie ($> \text{LdD}$) dans chaque groupe d'exposition

La limite de détection (LdD) = 0,46 ng / mL

ET: écart-type, Min: minimum, Max: maximum

** $p < 0,05$ par rapport aux non-fumeuses exposées et aux fumeuses*

*** $p < 0,05$ par rapport aux non-fumeuses exposées et non exposées*

**** $p < 0,05$ par rapport aux non-fumeuses exposées*

***** $p < 0,05$ par rapport à chacun des autres groupes*

2. Discussion - Conclusion

Les résultats de cette étude montrent que les femmes enceintes sous-estiment leur exposition à la FTA. C'est une question complexe qui ne se limite pas à l'exposition réelle ou la non-exposition puisqu'il existe un large éventail de l'exposition, comme en témoigne les niveaux de cotininémie.

L'exposition à la FTA peut interagir avec de nombreux facteurs tels que l'environnement social [113] et être influencé par des facteurs d'exposition chronique, comme le fait d'avoir un conjoint fumeur [143]. Plus que la sous estimation, la méconnaissance de l'exposition au FTA qui prévaut pour plus de la moitié des femmes enceintes de notre étude.

La limite de détection utilisée ici est de 0,46 ng/mL, or des données de la littérature trouvent qu'il y a une exposition à la FTA pour des valeurs de cotininémie supérieur à 0,05 ng/mL [97, 113, 144, 145].

Ceci tendrait à démontrer que l'ignorance de cette pollution est de bien plus grande ampleur encore.

Les discordances de résultats entre le déclaratif et le dosage de cotinine ont été observées dans le groupe des femmes non fumeuses. En effet, il existe un biais dit « de souvenir » lors de la réponse au questionnaire [96], ce biais étant également influencé par l'exposition irrégulière à la FTA [146].

Il apparait donc qu'une mesure objective de l'exposition à la FTA reflète mieux la réalité. Cependant, interroger sur l'environnement tabagique est un minima afin de se préoccuper de ce type de danger. Si depuis le 1er février 2007, il est interdit de fumer dans tous les lieux publics, dans l'ensemble des transports en commun, et depuis le 1er janvier 2008 dans les débits de boissons, hôtels, restaurant etc..., il ne faut pas oublier qu'outre l'exposition sur le lieu de travail, il existe d'autres sources principales d'expositions à la FTA qui sont le conjoint chez les adultes et la fumée des parents les pour les jeunes enfants....

3. Publication des résultats

Occult maternal exposure to environmental tobacco smoke exposure.

de Chazeron I, Llorca PM, Ughetto S, Coudore F, Boussiron D, Perriot J, Vendittelli F, Sapin V, Lemery D.

D. Prolongements de l'étude

Cette étude épidémiologique a permis d'évaluer l'utilisation des outils de dépistage et de secondairement mieux sensibiliser et mobiliser les collaborations déjà instaurées entre le réseau de soins périnatal et le réseau addictologique autour de la prévention et de la prise en charge de l'alcoolisation et du tabagisme pendant la grossesse.

Addictions dans la Maladie de Parkinson : outils de détection, prévalence, perspectives d'un modèle d'étude
--

I) Maladie de Parkinson

A. Généralités

La maladie de Parkinson idiopathique (MPI) est une affection neuro-dégénérative du système nerveux central (SNC) touchant environ 100 000 personnes en France (1,5 % des sujets de plus de 65 ans). Généralement, elle débute entre 55-60 ans et entraîne un ralentissement gestuel (bradykinésie), une rigidité de type extrapyramidal et un tremblement de repos. Elle est due à une diminution des concentrations en dopamine dans le striatum, liée à la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta (SNpc) qui envoient massivement des afférences dopaminergiques sur le striatum. La déplétion dopaminergique est à l'origine d'une hyperactivité du noyau sous-thalamique (NST) et du pallidum interne.

Dans les années soixante, la dopa-thérapie a inauguré le concept du remplacement d'un neuromédiateur déficient dans le traitement des maladies neurodégénératives. Actuellement seuls les troubles moteurs (akinésie, rigidité, tremblement) sont accessibles à la thérapeutique.

B. État des connaissances des addictions dans la maladie de Parkinson

Bien que la consommation de substances psychoactives ait été étudiée dans le sens de l'impact de leur présence sur l'apparition de la maladie de Parkinson, peu d'études observent ces comportements une fois la maladie avérée. La bibliographie révèle cependant des observations sur la présence d'addictions sexuelle et au jeu pour ces patients. Une étude récente conforte le fait que ces comportements complexes sont souvent sous-estimés. Ainsi Dodd et al., 2005 [147] qui décrivent les cas cliniques de 11 de leurs patients atteints de maladie de Parkinson et ayant développé une addiction au jeu, précisent que certains patients ont aussi simultanément développé d'autres troubles tels que l'ingestion compulsive de nourriture, une augmentation de leur consommation d'alcool ou des dépenses accrues.

1. Tabac

Pour la dépendance au tabac, peu de données sont disponibles et comme fumer est inversement corrélé à la MPI, une hypothèse serait que fumer pourrait retarder plutôt que prévenir le début de la MPI [148]. Cependant cette liaison reste peu claire et la possibilité d'inversion de causalité a été suggérée [149]. Si on extrait des études de risque, la prévalence du tabagisme chez les patients atteints de maladie de Parkinson, on trouve des proportions très variables de 6% [150], passant par 20% [151-153] et allant jusqu'à 47% [154]. Dans une étude longitudinale plus récente [155] environ 33% des patients atteints de maladie de Parkinson inclus en 1993 sont fumeurs (n=239). Dans cette même étude, 4 ans plus tard, 34% des patients atteints de la maladie de Parkinson (n=144) sont fumeurs et ce chiffre reste stable 4

ans plus tard en 2001 (n=89). De plus, Benedetti constate dans son étude en 2000 que 15,7% des patients atteints de maladie de Parkinson fument plus de 20 cigarettes par jour et que 20,3% fument plus de 30 paquets de cigarettes par an. Scott (2005) observe dans son étude cas/témoins que les patients atteints de maladie de Parkinson fument en moyenne 24,1 paquets de cigarette par an. Seule une étude concernant des patients parkinsoniens qui ingèrent en excès leur traitement dopaminergique (diagnostiqués HHD) [156], mesure leur dépendance à diverses substances. Ils trouvent 5 patients sur 10 HHD qui sont dépendants à la nicotine. Dans le groupe « témoin » constitué de patients atteints de la maladie de parkinson sans diagnostic de HDD, 4 sur 10 ont aussi une dépendance nicotinique (critères DSM-IV [1]).

2. Alcool

Comme pour la dépendance au tabac, la dépendance à l'alcool est peu étudiée chez les patients atteints de la MPI.

Pendant plusieurs décennies les chercheurs ont débattu sur le fait que l'alcool pourrait prévenir la Maladie de Parkinson. Cependant des études récentes tentent plutôt à contredire cette relation directe entre consommation d'alcool et Maladie de Parkinson [154, 157]. Les patients atteints de MPI auraient plutôt une personnalité particulière (moraliste, respectueux de la loi, consciencieux...) qui pourrait influencer sur leur consommation d'alcool [158, 159].

Benedetti en 2000 [154] trouve une fréquence de 25% de buveurs réguliers d'alcool et de 6.5% de buveurs excessifs d'alcool. Hernán en 2003 [157] observe que 5,8% des patients atteints de la maladie de parkinson consomment 30g ou plus d'alcool par jour (1 verre de boisson alcoolisée représente environ 10g d'alcool pur). 19.3% consomment de la bière au moins une fois par semaine, 7,3% consomment du vin au moins cinq fois par semaine et 13,1% consomment de la liqueur au moins cinq fois par semaine. Dans l'étude de Bearn et al., 2004 [156], on observe que 5 patients sur 10 HHD ont

une dépendance alcoolique contre 1/10 pour le groupe « témoin ». Au total, les études restent controversées.

3. Hypersexualité

Des dysfonctionnements sexuels et plus particulièrement l'hypersexualité a été décrite en 1983 [160] chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Ce comportement, seul ou associé à d'autres formes d'addiction, a depuis été plusieurs fois décrit [161-169]. La prévalence de l'hypersexualité associée à la MPI est très variable en fonction des cas reportés. La revue bibliographique de Lambert et Waters en 1998 [170] révèle notamment la présence de syndrome d'hyperactivité sexuelle chez les patients parkinsoniens avec une pharmacothérapie [171-173].

4. Jeu pathologique

L'association entre la MPI et le jeu pathologique (PG) a été initialement décrit en 2000 [174, 175] mais depuis cette date d'autres éléments ont été présentés : sous forme de cas clinique [147, 176-179], d'étude rétrospective [180] et études épidémiologiques [162, 181, 182]. Une prévalence de 5% a été observée pour l'étude de Molina et al. en 2000 [174].

5. Syndrome de dysrégulation de la dopamine (DDS)

Giovannoni et al. ont été les premiers à décrire [163] une dérégulation homéostatique hédonistique (HHD), terme originel pour le syndrome de dysrégulation de la dopamine (DDS). Beaucoup d'études ont reportées ce syndrome suggérant qu'il pourrait être bien plus fréquent que supposé [158, 183-189]. Il se caractérise par une automédication et une addiction sévère aux drogues dopaminergiques associée

à une hypomanie. Les symptômes de HHD ressemblent à ceux des addictions aux agents psychostimulants tels que la cocaïne. En plus des cas décrits par Bearn et al. en 2004 [156] et Witjas et al. en 2005 [189], une étude de prévalence plus vaste a été menée par Pezzella et al. en 2005 [190]. Sur 202 patients suivis, 7 cas de HHD ont été recensés. Cette prévalence est proche de celle retrouvée dans la littérature (de l'ordre de 3 à 4%) [163, 190].

6. Autres comportements ou substances

i) Cannabis

Venderova et al., 2004 [191] ont demandé à tous les patients traités pour la maladie de Parkinson dans un centre de Prague de remplir un questionnaire sur la consommation de cannabis. Parmi les réponses, 25% des personnes questionnées (n=339) ont indiqué avoir utilisé le cannabis. Dans l'étude de Bearn et al., 2004 citée plus haut, on observe que 4 patients sur 10 HHD font un mésusage du cannabis ou de cocaïne ou d'opiacées alors qu'il n'y en a pas dans le groupe témoin.

ii) Hyperphagie et troubles du comportement alimentaire

Des cas de patients atteints de la MPI et ayant un trouble des conduites alimentaires de type hyperphagie ont été décrits [192, 193]. Il s'agit d'« hyperalimentation » caractérisée par la prise, en une courte période de temps (moins de deux heures), d'une quantité de nourriture dépassant notablement ce

que la plupart des personnes mangent dans le même temps et les mêmes circonstances. La personne n'a pas l'impression d'avoir le contrôle de sa prise alimentaire ni la possibilité de s'arrêter, et il s'en suit un sentiment de dégoût, de honte. Contrairement à la boulimie, l'hyperphagie est une prise d'aliments précis et choisis. La prévalence de ces comportements n'a pour l'heure pas été évaluée.

ii) Achats compulsifs

Les achats compulsifs constituent une forme de dépendance comportementale au cours de laquelle les objets achetés sont généralement inutiles, l'acte d'achat étant réalisé dans une atmosphère de déséquilibre émotif. De nombreux cas cliniques de patient atteints de MPI et ayant des achats compulsifs ont été décrits [194] et la prévalence de ces comportements a été estimée à 0.7% par Voon et al. en 2006 [169].

iii) « Punding »

Le « Punding » est une activité humaine caractérisée par une fascination compulsive et l'exécution de tâches répétitives, mécaniques, comme l'assemblage et le démontage, la collection d'objets... Par exemple, le punding peut consister en activités comme :

- rassembler des cailloux et les aligner aussi parfaitement que possible,
- démonter des poignées de porte et les remettre ensemble de nouveau,
- construire des dizaines de boîtes en bois sans en voir l'utilité...

Les personnes qui s'engageant dans le « punding » trouve cette activité réconfortante, même quand elle ne sert à aucun but. Si on les détourne de cette activité cela génère une frustration.

En parallèle de ce type de cas cliniques déjà décrits [161, 195, 196], il existe un spectre plus large de comportements de type « punding-like » qui a été reconnu et se définit comme « un engagement excessif vis-à-vis d'un passe-temps ou d'une activité ». Ainsi ceci peu inclure le nettoyage [161], le

bricolage [197], le jardinage [198-200], l'écriture [201] et autres activités plus ou moins artistiques [195, 199, 200, 202, 203].

Le « Punding » est à distinguer de la manie [161]. Ainsi les personnes ayant ce comportement se replient sur eux-mêmes, au lieu d'être expansif, avec parfois un engagement simultanément dans des activités multiples. Par opposition avec les Trouble Obsessionnels Compulsifs (TOC), ils ne déclarent pas avoir de pensées importunes en relation avec leurs comportements (par exemple, le nettoyage n'arrive pas en réponse à une crainte de microbes ou la saleté).

La fréquence du « Punding » chez les patients parkinsoniens est variable allant de 1,4% à 14% en fonction de la technique de repérage [161, 204].

iv) Co-addictions

Les co-addictions ont été retrouvées surtout avec une association avec le DDS comme relevé par la revue de la littérature de Laurence et al. [165].

C. Lien avec les addictions

1. Circuits

Deux publications récentes soulignent l'existence de multiples circuits qui influenceraient les addictions dans la MPI [205, 206]. Cependant la majorité de la littérature s'accorde, dans ce cadre, sur le rôle important dans la MPI de la dopamine mésolimbique ; du striatum dorsal et du lobe frontal. Une hypothèse serait que les patients parkinsoniens seraient sensibilisés par un surdosage mésolimbique de leur traitement dopaminergique. La personnalité prémorbide des patients MPI a probablement également une influence. L'ensemble de ses facteurs contribueraient à augmenter le risque de

développer la dépendance. Everitt et Robbins [207] ont proposé que la dépendance représente un changement dans la réponse aux signaux du strium ventral au dorsal, transformant un comportement qui devient habituel voire compulsif. Ce processus est accéléré par la sensibilisation [208] et probablement par la prise quotidienne de traitement de type dopamine.

D'un autre côté, dans la maladie de Parkinson, il y a une perte réduite et variable de neurones dopaminergiques dans les aires ventrales tegmentaires [209]. Les projections dopaminergiques vers le noyau accumbens sont impliquées dans les comportements dirigés vers l'acquisition et la consommation de nourriture, de sexe et d'autres récompenses et peuvent jouer un rôle dans le comportement associé aux addictions.

Enfin, l'étude de Witjas et al. en 2005 [189] montre que la stimulation profonde du noyau sous thalamique (STN DBS) a amélioré l'état des patients parkinsoniens (2 cas) atteints de syndrome de dysrégulation de la dopamine (DDS). Les articles de Bandini et al. 2007 [210] et Ardouin et al. en 2006 [183] exposent quant à eux une amélioration du jeu pathologique suite à une STN DBS. A contrario, Doshi et Bhargava en 2008 [211] observent 2 cas d'hypersexualité, Smeding et al. 2007 [212] un patient développant un jeu pathologique suite à une STN DBS. L'ensemble des résultats évoquent donc la possible implication du STN dans les addictions.

2. Récepteurs

Gerfen et al. en 1990 [213] ont établi qu'il existait une augmentation du nombre de récepteur D2 de la dopamine de la voie striato-pallidale chez les malades atteints de Parkinson, du moins au début de l'évolution de cette affection. Hors les récepteurs D2 sont activés lors de la réponse aux drogues. Ils sont notamment impliqués dans l'hyperactivité du système mésocorticolimbique qui explique le pouvoir renforçant du contact avec l'activité addictogène [214].

Plus récemment, il a été montré que le récepteur dopaminergique D3 est impliqué dans des phénomènes de sensibilisation comportementale et dans la dépendance aux drogues par des éléments pharmacologiques, génétiques et post mortem [215]. Ce récepteur est surexprimé dans le noyau accumbens d'animaux sensibilisés aux drogues et dans la maladie de parkinson. Un agoniste partiel et spécifique du récepteur dopaminergique D3, le BP 897, a la propriété de réduire le comportement de recherche de drogue induit par la présentation d'indices préalablement associés à la prise de cocaïne sans posséder lui-même de propriétés renforçantes. De plus, des ligands sélectifs du récepteur dopaminergique D3 inhibent le conditionnement à la cocaïne et à la nicotine chez le rongeur. L'homozygotie pour l'allèle Bal I 1-1 est associée à l'abus de substances psychoactives, à la dépendance aux opiacés [216] et à l'abus de drogue chez les sujets schizophrènes [217, 218], mais pas à l'alcoolodépendance [219], ni à l'ADHD (Attention Déficit and Hyperactivity Disorder) [220]. À ce jour, aucune étude n'a porté sur le gène DRD3 et la dépendance à la nicotine.

De plus, pour compenser le déficit striatal en dopamine, l'administration pulsatile de traitement antiparkinsonien de type lévodopa peut notamment conduire à des comportements addictifs de tout type. Ainsi, la lévodopa a pour cible l'ensemble des sous types de récepteur dopaminergique. Elle peut induire un phénomène de sensibilisation vis-à-vis de la dopamine via les récepteurs D1 [221]. Ce même phénomène existe dans le phénomène d'addiction [222]. Les patients traités par lévodopa sont donc particulièrement enclins à développer des comportements provoquant une dépendance de tout type [223]. Certaines études épidémiologiques récentes montrent que les agonistes dopaminergiques, plutôt spécifiques des récepteurs D2 seraient fréquemment associées à la présence de comportements addictifs. [224]. Dodd et al. en 2005 [147] préfèrent l'hypothèse d'une stimulation disproportionnée des récepteurs D3 de la dopamine, via les agonistes dopaminergiques, qui pourrait être responsable du jeu pathologique.

3. Influence du traitement dopaminergique

Comme déjà évoqué précédemment, le facteur traitement semble être important quand à son impact sur la survenue de comportements addictifs bien que les données restent contradictoires.

Concernant l'hypersexualité et le jeu pathologique, décrits dans des cas cliniques ou des études à petits effectifs, une association avec le traitement dopaminergique a été suggérée [174, 179, 180, 224-227]. D'autres [160, 161, 168, 228, 229] indiquent plutôt l'influence de l'ajout d'agonistes dopaminergiques bien que des cas d'hypersexualité aient été observés pour des patients sous monothérapie à la lévodopa [164, 176, 224]. Des doses équivalentes en lévodopa (LEDD) plus élevées ont aussi été suggérées comme pouvant influencer ces comportements [179, 224]. Dodds et al. 2005 [147] concluent que le traitement par agoniste dopaminergique est associé à une possible réversibilité du jeu pathologique (majoritairement la pramipexole comme observé par Driver-Dunckley et al. 2003 [180]). Cependant, il a été observé que le jeu pathologique pouvait survenir indépendamment du traitement dopaminergique [178]. Dans la plupart des études, il est difficile de voir le rôle exact de chaque traitement car la MPI est souvent gérée en ajoutant un agoniste dopaminergique à la levodopa plutôt qu'en permutant ces deux traitements.

4. Interactions multiples

Cependant comme précédemment exposé dans le chapitre « addiction », nous devons garder à l'esprit que les addictions résultent très probablement d'une interaction complexe entre plusieurs domaines dont la sociologie, le comportement, le génotype et le traitement potentiel du sujet [230]. Dans ce sens, Dagher et Robbins en 2009 [205] décrivent que les patients atteints par la MPI auraient une personnalité particulière (moraliste, consciencieux...) qui pourrait influencer sur le développement de comportements addictifs.

D. Intérêts de l'épidémiologie descriptive : Pourquoi un profil addictif des patients parkinsoniens?

Suite aux précédents exposés, il apparaît donc que les mécanismes de l'addiction participent pour partie aux mêmes voies de neurotransmission que ceux impliqués dans la maladie de Parkinson. Cependant il n'existe pas d'étude qui établirait un profil addictif général dans cette population, notamment en comparaison d'une population témoin. L'observation des contrastes des conduites addictives permettrait de légitimer l'utilisation d'un modèle : la maladie de Parkinson dans le but d'améliorer la compréhension des mécanismes physiopathologiques des addictions. Il va de soit que mieux dépister ces conduites dans ce type de population doit également conduire à une meilleure prise en charge de ces patients.

II) Outils de mesure

i) Dépendance au tabac et à l'alcool

Nous avons choisi d'utiliser l'AUDIT pour la dépendance à l'alcool et le Fagerström (FTND) pour la dépendance au tabac. Les qualités métrologiques de ces échelles ont été préalablement décrites en page 26 et 32 et ces échelles sont parfaitement applicables à la maladie de Parkinson [231].

ii) Dépendance au traitement dopaminergique (DDS)

Il n'existe pas à notre connaissance de questionnaire validé en français évaluant cette dépendance. Nous avons donc établi un auto-questionnaire inspiré des travaux de l'équipe de Bearn [156] dérivant du DSM IV [3] et du questionnaire MINI section « Dépendance aux substances » (K2) [232]. Ce questionnaire sur la toxicomanie médicamenteuse permet de mesurer l'utilisation pathologique du traitement dopaminergique. Il explore les motivations pour prendre le traitement, les effets sur

l'humeur, les difficultés de sevrage, la perte de contrôle etc... Il reprend notamment les critères établis par Pezzella et al. en 2005 [190] qui a défini le DDS.

Cet auto-questionnaire comprend 7 items et un score seuil de 3 ou plus définit une addiction au traitement dopaminergique.

iii) Jeu pathologique

L'auto-questionnaire "South Oaks Gambling Screen" (SOGS) [233] est le seul instrument validé pour repérer les joueurs pathologiques [233-236]. Cependant la SOGS ne peut détecter « abuseurs » c'est-à-dire les personnes qui sont dans le processus addictif à degré moindre et qui jouent de manière excessive (conduisant à des dommages psychosociaux voire corporels) [237]. Cette échelle est donc utilisée de manière catégorielle.

Il existe en version française [238]. Le score global est calculé sur 20 questions. Un score supérieur ou égal à 5 est interprété comme le signe de "jeu pathologique", un score entre 1 et 4, propose le qualificatif de "joueur à risque" [239].

iv) Hypersexualité (HS)

Le questionnaire HS est une version française du Test de dépistage de Dépendance Sexuel (SAST). Il est simple et est validé pour les hommes et les femmes [240]. Il s'agit de répondre par oui ou non aux 25 questions. Cependant ce questionnaire a été modifié en raison de quelques questions (5) qui posaient un problème vis-à-vis de la position à adopter en cas de réponse positive à ces items (obligation de signalement ? dispositions prévues par le code de déontologie médicale ? et celles du code pénal ?). Ces questions ont été enlevées et le seuil score adapté en conséquence. Ainsi un score total supérieur à 8 réponses positives sur 20 définit la présence d'une dépendance sexuelle (hypersexualité).

III) Réalisation de l'étude

A. Buts

1. Objectifs principaux

L'objectif principal est de i) comparer la prévalence des addictions (tabac / alcool / jeu / sexe) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson avec une population témoin et ii) d'observer la dépendance au traitement dopaminergique.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs seront d'étudier l'influence de certains facteurs comme la durée de la maladie, la durée du traitement, la nature du traitement sur la présence de comportements addictifs.

B. Méthode

1. Description de l'étude

Pendant une année, du 1er Septembre 2006 au 31 août 2007, l'ensemble des patients atteints d'une maladie de parkinson idiopathique non opérés pour le traitement de cette maladie et qui sont venus consulter dans le service de Neurologie du C.H.U de Clermont-Ferrand ont été enquêtés. Cette population définissant les sujets « cas ». Une population contrôle a également été recrutée, en dehors de l'hôpital compte tenu du fait que le facteur de risque étudié (les addictions) peut être un motif

d'hospitalisation. Il s'agit de personnes vues en examen périodique de santé de même aire géographique, âge et sexe, et indemnes de la maladie de Parkinson, définissant les sujets « témoins ». Il apparaît difficile d'explorer toutes les addictions et nous nous avons donc choisi de nous focaliser sur les plus courantes et celles les plus relevées de la littérature chez les patients atteints de maladie de parkinson à savoir : dépendance tabagique; dépendance à alcool; jeu pathologique; hypersexualité et dépendance au traitement dopaminergique.

Les témoins et les patients atteints de la MPI ont rempli un questionnaire comprenant :

- des données sociodémographiques,
- le Fagerström (FTND)
- l'AUDIT
- le SOGS
- le questionnaire HS
- l'anxiété et la dépression par l'échelle « Hospital Anxiety and Depression scale » (HADS) de Zigmond et Snaith (1983) [241] (version française Lépine et al., 1985 [242]). Elle est un instrument standardisé qui prend en compte conjointement les symptômes anxieux et dépressifs (7 items cotés de 0 à 3 pour chacune des 2 dimensions anxiété et dépression). C'est une échelle simple et rapide. La dimension anxieuse inclut notamment la tension intérieure, les préoccupations, la panique. La dimension dépressive est centrée sur le concept d'anhédonie (capacité ou non à éprouver le plaisir). Ce questionnaire permet d'avoir des applications d'ordre diagnostique. Un seuil de score à 11 pour les dimensions dépression ou anxiété est établi [241]. Il est nécessaire de mesurer l'anxiété et la dépression lors de l'observation des comportements addictifs. En effet, anxiété et dépression constituent l'envers de l'addiction parce qu'elles soulignent ce qui, dans la souffrance psychique, relève de l'impuissance à agir : elle est alors l'autre face du dérèglement de l'action.

En plus de ces données et concernant uniquement le groupe de patients parkinsoniens, seront évalués :

- le traitement en cours en dose équivalente de lévodopa*, la dose cumulée de traitement dopaminergique* et les critères de la maladie (dont l'évaluation des troubles moteurs par l'UPDRS [243]).
 - la dépendance au traitement dopaminergique par le questionnaire DDS.
- * Le traitement antiparkinsonien est exprimé en doses quotidiennes équivalentes de levodopa (LEDD), calculé sur la base des correspondances adaptées de Lozano et al. [244]. Les doses ont été calculées dans mg/jour.

Cette recherche a été financée par un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (P.H.R.C.) régional en 2006. Elle a également obtenu le soutien de la Société Française de Tabacologie (S.F.T.).

2. Critères d'inclusion - exclusion

L'ensemble des personnes inclus dans cette recherche devront être capable de remplir les questionnaires (c'est-à-dire ne pas avoir de déficit cognitif, visuel, ne pas lire le français ...).

Dans le groupe « cas », ont été inclus les patients des deux sexes souffrant d'une maladie de Parkinson idiopathique selon les critères de l'UKPDSBB [245, 246], n'ayant pas bénéficié d'un traitement par stimulation cérébrale profonde selon des critères standardisés recommandés par l'ANAES [247], âgés de 30 à 75 ans. Dans le groupe « témoins », ont été inclus l'ensemble des personnes des deux sexes âgés de 30 à 75 ans, indemne de la maladie de Parkinson idiopathique.

3. Analyse statistique

L'analyse des données a été réalisée en utilisant le logiciel statistique SAS® (version 9.1; SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989). Les tests statistiques utilisés sont des tests bilatéraux avec un risque α de 5%.

Les comparaisons des profils addictifs ont utilisés le test de McNemar sur séries appariées et le test de Bowker. Des tests du χ^2 ou des tests t de Student respectivement pour les variables catégorielles ou quantitatives ont également été utilisés. Une régression logistique pas à pas a été effectuée pour vérifier la contribution des facteurs conduisant au développement de syndrome de dysrégulation de la dopamine dans le groupe des patients atteints de la maladie de Parkinson à l'exclusion de variables corrélées entre elles. Les valeurs de p inférieures à 0,05 sont considérées comme significatives.

IV) Résultats- Discussion

A. Addictions plus fréquentes chez les patients parkinsoniens ?

Nous avons examiné une série consécutive de 159 sujets affectés par la MPI et 188 témoins. Après avoir sélectionné uniquement les questionnaires complets et apparié sur le genre et l'âge (± 6 ans), nous avons obtenu 115 patients et témoins.

Aucune différence en termes de situation et catégorie socio- professionnelle n'a été trouvée entre les deux groupes appariés (Répartition Homme/Femme : 69/46; Moyenne d'âge en année (ET) : 66.9 (0.6) groupe Parkinson / 66.3 (0.5) groupe Témoins).

Pour la dépendance tabagique, il n'existe pas de différences entre les 2 groupes (Tableau 8).

	Patients MPI	Témoins
Fumeurs (%)	3 (2.6)	6 (5.2)
Niveaux de dépendance tabagique(%) ^a		
Faible ou pas de dépendance	2 (66.6)	5 (83.3)
Dépendance Moyenne	1 (33.3)	1 (16.7)
Ne boivent pas d'alcool(%)	37 (32.2)*	21 (18.3)

Niveaux d'alcool-dépendance chez les buveurs (%) ^a		
Dépendance	3 (3.8)	4 (4.3)
Consommation nocive	2 (2.6)	10 (10.6)*
Consommation à faible risque	73 (93.6)	80 (85.1)
Niveaux de dépendance au jeu (%) ^a		
Joueurs à risque	14 (12.2)	12 (10.4)
Joueurs pathologiques	1 (0.9)	1 (0.9)
Addiction sexuelle (%)	2 (1.8)	0
Trouble Anxieux (%) ^a	33 (28.7)**	13 (11.3)
Trouble Dépressif (%) ^a	13 (11.3)*	4 (3.5)
Troubles Anxieux et Dépressif (%) ^a	6 (5.2)	4 (3.5)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

^a Tests de Bowker / Mac Nemar

Tableau 8 : Profile des dépendances et des troubles de l'humeur dans le groupe MPI et Témoins (n=115)

Concernant la prévalence de la consommation d'alcool dans le groupe témoins, elle est voisine à 2 fois celle de groupe MPI, la prévalence de l'usage nocif d'alcool étant significativement plus élevée (Tableau 8).

La prévalence de joueurs pathologiques ou à risque n'est significativement pas différente entre les 2 groupes, au contraire de celle mesurant l'hypersexualité qui est bien plus importante dans le groupe MPI (1.8 % vs 0) (Tableau 8). Les troubles anxieux ou dépressif sont significativement plus importants dans le groupe MPI, bien que la comorbidité d'une trouble anxieux et dépressif ne diffère pas entre les deux groupes (Tableau 8).

B. Facteurs liés au DDS

Le syndrome de dysrégulation de la dopamine le (DDS) est observé dans la population de patients MPI totale (et données complètes) pour 139 patients (Tableau 9). L'âge au début de maladie, la fréquence des troubles dépressifs ou les symptômes du moteur ne sont pas significativement différents entre les

patient MPI avec ou sans DDS. La dose moyenne LEDD et la fréquence des troubles anxieux sont significativement bien plus importante dans le groupe de patients MPI souffrant de DDS.

Trois des patients qui ont développé une addiction au traitement dopaminergique ont également développé d'autres type de dépendance DDS (1 cas a également une dépendance tabagique; 2 cas ont une dépendance à l'alcool).

	DDS ⊕	Patients MPI sans DDS
Nombre de patients (%)	16 (11.5)	123 (88.5)
Homme : Femme ^a	11:5	74:49
Moyenne d'âge en année (ET) ^b	65.7 (8.1)	66.1 (9.7)
Moyenne d'âge de début de la MPI en année (ET) ^b	56.4 (8.0)	58.7 (9.6)
Moyenne de la dose journalière de levodopa, mg/j (ET) ^b	737.5 (497.8)*	455.6 (376.2)
Moyenne de la dose journalière d'Agonistes dopaminergiques, mg/j (ET) ^b	136.6 (135.7)	131.3 (167.2)
Moyenne des LEDD, mg/j (ET) ^b	881.6 (473.5)*	587.8 (422.4)
Nombre de patients sous différentes médications pour la MPI (%) ^a		
Sans Agoniste ou L-dopa	0	11 (8.9)
L-dopa seul	5 (31.3)	35 (28.5)
Agoniste seul	2 (12.5)	12 (9.8)
Avec adjonction d'Agoniste	9 (56.2)	65 (52.8)
Nombre de patients avec un trouble de l'humeur (%) ^a		
Anxiété	9 (56.3)*	31 (25.2)
Dépression	3 (18.8)	14 (11.4)
Moyenne des scores UPDRS III moteur (ET) ^b	11.4 (11.6)	12.7 (7.7)

* $p < 0.05$

^a Tests du Chi-deux ou exacte de Fisher

^b Test t

Tableau 9: Caractéristiques des patients MPI avec ou sans DDS (n=139)

C. Discussion - Conclusion

1. Validité d'outils

Cette recherche a permis de proposer notamment une première mesure du DDS et de l'hypersexualité. A l'aide des échelles ici proposées, les neurologues et psychiatres pourront désormais mieux détecter les addictions au traitement dopaminergiques et les addictions sexuelles. Cette détection doit permettre de mieux comprendre et répondre aux besoins des patients à travers une meilleure prise en charge de ces troubles.

2. Comportements addictifs

Concernant le nombre de fumeur, nous observons une prévalence 50% plus élevée dans le groupe témoin par rapport au groupe MPI ce qui a été précédemment décrit [151, 155, 248-251]. Cependant elle est bien inférieure (2.6%) à celle observée dans d'autres études (proportion allant de 5.2 à 34.0%) [150-152, 154, 155, 248-251]. Cependant si on regarde les données produites dans le groupe initial de patients MPI (n=159), nous obtenons une prévalence de 5.7% ce qui est cohérent avec les données de la littérature [150, 154, 251]. La différence avec d'autres études [151, 152, 155, 248, 249] peut être due à des variables confondantes comme l'âge et le sexe des participants, la date de publication lié à l'impact de campagne nationale d'interdiction de fumer par exemple. La proportion de dépendants tabagiques ne semble pas être différente entre groupe témoins et MPI, mais le petit nombre de cas limite considérablement la puissance d'analyse statistique.

L'usage nocif ou la dépendance à l'alcool sont en général moins fréquents chez les patients MPI que dans la population générale [154, 157]. Nous retrouvons ici que 32.2% des patients MPI ne consomment pas d'alcool ce qui a déjà été observé par Hernán et al. 2003 [157].

Il existe beaucoup de références bibliographiques concernant la description de cas cliniques ou de série de cas sur le jeu pathologique et la MPI. Notre étude conclut que 13.0 % des patients MPI sont des joueurs (en danger ou pathologiques). La moyenne d'âge de la population, le sex-ratio, la période de temps explorée, la méthode et les outils d'interrogation rendent difficile la comparaison entre les résultats avec d'autres articles. Nos résultats (13.1%) sont proches mais légèrement supérieur à ceux obtenus dans d'autres recherches de population d'étude comparable (9.3%) : Singh et al. 2007 [167], Voon et al. 2006 [169] et Crockford D. et al. 2008 [252]. L'identification de joueurs pathologiques par auto-questionnaire plutôt que par réponse directe à un entretien et le type de questions posées peuvent influencer sur ce taux. Il est sans doute plus difficile de répondre directement au médecin ou à un entretien téléphonique, ce qui conduit à sous-estimer la prévalence. Dans l'étude de Voon et al. 2006 [169], la SOGS a aussi été utilisée comme instrument de dépistage mais avec un seuil en référence identique à celui de l'article original de Lesieur et Blum en 1987 [233]. Nous avons choisi une classification plus clinique et plus récente établie par Shaffer and Hall en 1996 [253] et 2002 [239]. Si l'on reprend le seuil de Lesieur et Blum en 1987, nous retrouvons une prévalence de joueurs pathologiques de 2.6% ce qui correspond à la gamme évoquée par Voon et al. 2006 [224] (1.7- 3.4%). Comparé à la population générale, nous n'observons pas de différence de prévalence de joueurs pathologiques. Une seule étude à notre connaissance à également comparé cela [254] et si l'on reprend les seuils de détection utilisés dans cette référence, nous observons des résultats différents à savoir 0.87% dans le groupe MPI et 0.87% dans le groupe témoin (contre respectivement 6.1% et 0.25% dans l'étude d'Avanzi et al. 2006). Si peu de données sont disponibles en France, nos résultats semblent plus proches de ceux notamment observés en population générale. Ainsi, en Italie où a eu lieu d'étude d'Avanzi et al. en 2006, Biganzoli et al. 2004 [255] retrouvent une prévalence de joueurs pathologiques en population générale de 0.8%, en Europe on estime cette prévalence entre 1 à 2% (Becona, 1996). Il est à noter cependant que cette prévalence semble varier selon l'âge et notamment au-delà de 60 ans car elle pourrait être liée au temps libre et à la lutte contre la solitude.

Concernant l'hypersexualité dans la population des patients MPI, celle-ci est très difficile à obtenir car beaucoup de patients sont réticents pour discuter de ce comportement (11/159 patients MPI n'ont pas répondu à au moins une question du TDAS dans notre étude). Dans la population générale, nous n'avons trouvé aucun cas d'hypersexualité pathologique, mais il est généralement admis que le niveau le plus haut de dépendance sexuelle est observé entre 36 et 50 ans.

Beaucoup d'études préalables ont exposé des cas cliniques ou des séries de cas de DDS [183-189, 207] mais seule l'étude de Pezzella et al., 2005 [190] a étudié cette prévalence dans la population de patient MPI. Nous observons des chiffres supérieurs (11.5% contre 3-4%) sans doute à cause de l'utilisation de questionnaires et de seuil différents qui permettent de détecter des formes moins sévères (le mésusage) de dépendance au traitement dopaminergique. Nous avons retrouvé l'impact du traitement dopaminergique (lévodopa) sur le DDS comme exposé en début de chapitre [158] bien que nous n'ayons pas trouvé de relation avec la présence d'un traitement par agonistes [161, 162, 165, 256, 257] ou la durée du traitement par agonistes [162]. Cependant, les controverses sur ce domaine sont nombreuses.

Les co-addictions pourraient être sous-estimées. Si le support premier est souvent le traitement dopaminergique pour les patients MPI, une addiction secondaire peut venir se surajoutée à la première [165].

3. Limite de l'étude

Tout d'abord, la taille de notre échantillon - et plus spécifiquement le nombre de cas observés (16 DDS) - limite le nombre de variables potentielles prédictives. En règle générale, le nombre de variables que l'on peut raisonnablement introduire dans un modèle va dépendre du nombre d'observations que l'on a disposition. Une règle du pouce pour la régression logistique est d'avoir au moins 10 « outcomes » positifs (cas) par co-variable [258]. Nous avons essayé de limiter le biais qui consiste à

inclure dans le modèle toutes les covariables que l'on peut trouver [259] en choisissant les régresseurs comme « cliniquement » judicieux. Cependant, comme habituellement dans n'importe quelle étude d'observation, des facteurs confondants ou non mesurés peuvent mettre en péril la portée ou la précision du modèle.

Deuxièmement, les auto-questionnaires utilisés présentent des limites : la compréhension des consignes et la quantification (assertions pas toujours comprises, stéréotypes de réponse tenant aux traits de personnalité plus qu'aux phénomènes étudiés, biais du souvenir, volonté de non réponse causée par une pression sociale). Cependant ces erreurs bien documentées peuvent avoir tendance à minimiser le nombre de cas et l'entretien direct peut présenter encore plus d'erreurs de mesure. Rosen et and Beck en 1988 [260] affirme qu'un auto-questionnaire peut être un outil approprié et d'autant plus valide qu'il traite des sujets sensibles comme le comportement sexuel.

Troisièmement, nous n'avons pas exploré d'autres troubles de l'addiction ou du contrôle de l'impulsivité, comme évoqués plus haut tels que l'hyperphagie ou le « punding » et ceci pour deux raisons principales: i) nous n'avons pas de questionnaires validés en version français correspondants à ces autres troubles et ii) la multiplication des formulaires aurait conduit à un questionnaire total plus long avec lequel nous risquons d'obtenir un plus fort taux de non réponse.

4. Conclusion

L'approche descriptive constitue la première étape de la validité d'un modèle. La maladie de Parkinson semble donc bien être un modèle particulier pour les addictions. Mieux en préciser les contours et leurs facteurs de risques permettrons d'avancer dans la connaissance des mécanismes des addictions. De plus cette perspective dynamique permet également de porter un autre regard sur la notion de comorbidité.

D. Publication des résultats

En cours de soumission : Neurology

Blaming Parkinson's for addiction

de Chazeron I.; Llorca P.M., Chéreau-Boudet I., Blanc O., Perriot J., Ouchchane L., Ulla M., Debilly B.; Derost P., Delhay D., Durif F.

V) Perspectives

L'étude présentée s'applique aux patients atteints de la maladie de Parkinson non opéré. Il serait intéressant de voir secondairement à ce travail :

A. L'impact de la stimulation cérébrale profonde (STN DBS)

Les patients souffrant de la maladie de Parkinson bénéficient en général de traitements médicamenteux. Cependant, ces dernières années la stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique, a ouvert une nouvelle possibilité thérapeutique pour les malades les plus invalidés, permettant à court et à long terme, une amélioration motrice significative mais aussi une diminution du traitement antiparkinsonien. Qu'en est-il pour les patients qui présentent une comorbidité « addictive » ? Ainsi si certains rares cas cliniques ont été décrits après le début de la stimulation cérébrale profonde sur des comportements d'hypersexualité (régressant parfois avec la modification des paramètres de stimulation) ou/et de jeux pathologiques et/ou d'un syndrome de dysrégulation de dopamine (DDS). Concernant l'impact de la stimulation cérébrale profonde sur le tabagisme, la consommation d'alcool aucune donnée n'existe, à ce jour. Un Programme hospitalier de Recherche Clinique a été déposé et obtenu en 2008. L'inclusion des premiers patients est estimée à septembre 2009.

B. Le traitement par le STN DBS de l'alcool-dépendance

Dans les pays d'Europe occidentale et en Amérique du Nord, on peut considérer qu'approximativement 10% des hommes et 5% des femmes souffrent d'une dépendance à l'alcool selon les critères de l'Association Américaine de Psychiatrie. L'alcool-dépendance est une maladie chronique à évolution progressive se présentant par des symptômes tels qu'une envie irrésistible de boire malgré des conséquences délétères sur la vie sociale, affective, professionnelle ou sur la santé. Deux classes de médicaments sont prescrits dans le traitement de l'alcool-dépendance. Les premiers sont de la classe des benzodiazépines (ex Valium®, Seresta®) qui sont utilisés pendant le temps du sevrage physique pour diminuer ou éviter les symptômes qui peuvent se développer à l'arrêt de l'alcool tels que tremblements, sudations, palpitations, épilepsie et delirium tremens. La deuxième catégorie de médicaments aident à être abstinent en diminuant l'envie de boire (ex : acamprosate et naltrexone). Prescrits conjointement à un suivi médical, social et psychologique adapté, ces médicaments agissent de manière à diminuer l'envie de boire et constituent une protection de la rechute dans la plupart des cas. Dans certains cas sévères, il existe une résistance des symptômes aux différents traitements conduisant à un handicap majeur. Le développement récent de la stimulation cérébrale profonde pourrait donner la possibilité de moduler l'activité de structures impliquées dans la médiation de récompense, de façon adaptable, réversible et avec une faible morbidité. Une étude pilote pourrait être envisagée afin de tester l'efficacité de la stimulation bilatérale du STN dans le traitement de l'alcool-dépendance très sévère et résistant à toute thérapeutique médicale

C. Les mécanismes fondamentaux sur modèles animaux

L'utilisation de modèles animaux pour la maladie de Parkinson et/ou la susceptibilité à l'addiction permettrait de mieux cerner les mécanismes fondamentaux via l'étude et les comparaisons des manifestations biochimiques et comportementales. La mise en œuvre d'un test de préférence de place

conditionnée et la sensibilisation comportementale avec par exemple de la lévodopa est en cours se développement.

D. La pharmacogénétique de la dépendance

Plusieurs études expérimentales ou épidémiologiques suggèrent un déterminisme génétique de la dépendance à la nicotine [261]. Qu'en est-il de la génétique de la tolérance (si elle existe) pour les patients Parkinsoniens ? Existe-t-il un polymorphisme génétique particulier des récepteurs dopaminergique pour les patients Parkinsoniens (contrôle génétique du système de récompense cérébrale) ? Qu'en est-il des neurotransmetteurs en termes d'expression temps/localisation ?

Références

1. Fernandez, L. and H. Sztulman, [*Approche du concept d'addiction en psychopathologie*]. Ann Med Psy, 1997. **155**(4): p. 255-65.
2. Pedinielli, J.L., [*Clinique des conduites addictives*]. Psychol Med, 1985. **17**(12): p. 1837-39.
3. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Fourth Edition ed. 1994, Washington: American Psychiatric Association.
4. *International Classification of Diseases 10*. 1992.
5. Sullivan, P.F. and K.S. Kendler, *The genetic epidemiology of smoking*. Nicotine Tob Res, 1999. **1 Suppl 2**: p. S51-7; discussion S69-70.
6. Swan, G.E., *Implications of genetic epidemiology for the prevention of tobacco use*. Nicotine Tob Res, 1999. **1 Suppl 1**: p. S49-56.
7. Emilien, G., et al., *Dopamine receptors--physiological understanding to therapeutic intervention potential*. Pharmacol Ther, 1999. **84**(2): p. 133-56.
8. Bassareo, V. and G. Di Chiara, *Modulation of feeding-induced activation of mesolimbic dopamine transmission by appetitive stimuli and its relation to motivational state*. Eur J Neurosci, 1999. **11**(12): p. 4389-97.
9. Nestler, E.J., *Psychogenomics: opportunities for understanding addiction*. J Neurosci, 2001. **21**(21): p. 8324-7.
10. *Tabac, Comprendre la dépendance pour agir*. INSERM ed. Expertise Collective INSERM. 2004.
11. Salomon, L., et al., *Behavioral sensitization to amphetamine results from an uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(19): p. 7476-81.
12. Tassin, J.P., C. Lanteri, and L. Salomon, [*Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons: As a mechanism for drug addiction*]. Med Sci (Paris), 2006. **22**(10): p. 798-800.
13. Berlin, I. and R.M. Anthenelli, *Monoamine oxidases and tobacco smoking*. Int J Neuropsychopharmacol, 2001. **4**(1): p. 33-42.
14. Berlin, I., O. Spreux-Varoquaux, and J.M. Launay, *Platelet monoamine oxidase B activity is inversely associated with plasma cotinine concentration*. Nicotine Tob Res, 2000. **2**(3): p. 243-6.
15. Rose, J.E., et al., *Platelet monoamine oxidase, smoking cessation, and tobacco withdrawal symptoms*. Nicotine Tob Res, 2001. **3**(4): p. 383-90.
16. Azar, M.R., et al., *A non-invasive gating device for continuous drug delivery that allows control over the timing and duration of spontaneous opiate withdrawal*. J Neurosci Methods, 2004. **135**(1-2): p. 129-35.
17. Guillem, K., et al., *Monoamine oxidase inhibition dramatically increases the motivation to self-administer nicotine in rats*. J Neurosci, 2005. **25**(38): p. 8593-600.
18. Stinus, L., et al., *Buprenorphine and a CRF1 antagonist block the acquisition of opiate withdrawal-induced conditioned place aversion in rats*. Neuropsychopharmacology, 2005. **30**(1): p. 90-8.
19. Comings, D.E. and K. Blum, *Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders*. Prog Brain Res, 2000. **126**: p. 325-41.
20. Falissard, B., *Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie*. Masson ed. Abrégés. 2005. 372.
21. Falissard, B., *Mesurer la subjectivité en santé. Perspective méthodologique et statistique*. Masson ed. Evaluation et statistique. 2001. 211.
22. Organisation Mondiale de la Santé, *CIM-10/ICD-10: Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement -Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic*. Masson ed. 1992. 305.
23. Adès, J., *Intérêts et limites des catégories diagnostiques des troubles liés à la consommation d'alcool*. Alcoologie et Addictologie, 2003. **25**(4S): p. 8S.
24. *Zéro alcool / Zéro tabac: Communiqué de l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé)*. Gynécologie Pratique, 2005(174): p. 17.
25. *Recommandations pour la pratique clinique 2001 - Les conduites d'alcoolisation. Lecture critique des classifications et définitions. Quel objectif thérapeutique? Pour quel patient? Sur quels critères?* Alcoologie et Addictologie, 2001. **23**(4S): p. 1S-72S.
26. Rueff, B., *Les malades de l'alcool: guide pratique. Alcoolisation à problèmes et alcoolodépendance*, ed. P.S. Formation. 1995, Paris: John Libbey Eurotext.

27. Kaskutas, L.A., *Understanding drinking during pregnancy among urban American Indians and African Americans: health messages, risk beliefs, and how we measure consumption*. Alcohol Clin Exp Res, 2000. **24**(8): p. 1241-50.
28. Diekman, S.T., et al., *A survey of obstetrician-gynecologists on their patients' alcohol use during pregnancy*. Obstet Gynecol, 2000. **95**(5): p. 756-63.
29. *Alcool: Effets sur la santé*. INSERM ed. Expertise Collective INSERM. 2001. 321-23.
30. *Recommandations de la SFA 2002 - Les conduites d'alcoolisation au cours de la grossesse*. Alcoologie et Addictologie, 2003. **25**(2S): p. 45S-104S.
31. Kaminski, M., et al., *Change in alcohol, tobacco and coffee consumption in pregnant women: evolution between 1988 and 1992 in an area of high consumption*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1995. **60**(2): p. 121-8.
32. Waterson, E.J. and I.M. Murray-Lyon, *Screening for alcohol related problems in the antenatal clinic; an assessment of different methods*. Alcohol Alcohol, 1989. **24**(1): p. 21-30.
33. Limosin, F., [*Clinical and biological specificities of female alcoholism*]. Encephale, 2002. **28**(6 Pt 1): p. 503-9.
34. Allebeck, P. and J. Olsen, *Alcohol and fetal damage*. Alcohol Clin Exp Res, 1998. **22**(7 Suppl): p. 329S-332S.
35. Lemoine, P., et al., *Les enfants de parents alcooliques, anomalies observées à propos de 127 cas*. Ouest Méd, 1968. **8**: p. 476-82.
36. Danel, T., « *Syndrome d'alcoolisme fœtal* ». Alcoologie, 1999. **18**(3): p. 285-92.
37. *Alcool: Effets sur la santé*. INSERM ed. Expertise Collective INSERM. 2001. 143-63.
38. Bieder, J. and H. Callens, [*Embryofœtopathie alcoolique (syndrome de Lemoine) = Alcohol foetopathy (Lemoine's syndrom)*]. Annales médico-psychologiques, 2002. **160**(1): p. 67-71.
39. Dehaene, P., *La grossesse et l'alcool*. 1995, Paris: Puf.
40. Streissguth, A.P. and R.E. Little, *Unit 5: Alcohol, Pregnancy, and the Fetal Alcohol Syndrome: Second Edition*. Biomedical Education: Alcohol Use and Its Medical Consequences, ed. P.C.I.M.S. Curriculum. 1994: Dartmouth Medical School. Timonium, MD: Milner-Fenwick.
41. Romera Modamio, G., et al., [*Alcoholic embryofetopathy. Neonatal case reports for the past twelve years*]. An Esp Pediatr, 1997. **47**(4): p. 405-9.
42. Sampson, P.D., et al., *Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder*. Teratology, 1997. **56**(5): p. 317-26.
43. Streissguth, A., H.M. Barr, and P.D. Sampson, *Alcohol use during pregnancy and child development: a longitudinal, prospective, study of human behavioral teratology*, in *Longitudinal studies of children at psychological risks: Cross national perspectives*, C.W. Greenbaun and J.G. Auerbach, Editors. 1992: Norwood, NJ: Ablex. p. 174-200.
44. Reynaud, M., D. Bailly, and J.-L. Venisse, *Médecine et addictions: peut-on intervenir de façon précoce et efficace?* Masson ed. Médecine et psychothérapie. 2005, Issy-les-Moulineaux.
45. Budden, S.S., *Intrauterine Exposure to Drugs and Alcohol: How Do the Children Fare?* Medscape Womens Health, 1996. **1**(10): p. 6.
46. Mattson, S.N., et al., *Heavy prenatal alcohol exposure with or without physical features of fetal alcohol syndrome leads to IQ deficits*. J Pediatr, 1997. **131**(5): p. 718-21.
47. *Alcool: Effets sur la santé*. INSERM ed. Expertise Collective INSERM. 2001. 119-42.
48. Bohn, M.J., T.F. Babor, and H.R. Kranzler, *The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings*. J Stud Alcohol, 1995. **56**(4): p. 423-32.
49. Miller, P.M., S.E. Thomas, and R. Mallin, *Patient attitudes towards self-report and biomarker alcohol screening by primary care physicians*. Alcohol Alcohol, 2006. **41**(3): p. 306-10.
50. Dawson, D.A. and R. Room, *Towards agreement on ways to measure and report drinking patterns and alcohol-related problems in adult general population surveys: the Skarpo conference overview*. J Subst Abuse, 2000. **12**(1-2): p. 1-21.
51. Greenfield, T.K., et al., *Maximum quantity consumed and alcohol-related problems: assessing the most alcohol drunk with two measures*. Alcohol Clin Exp Res, 2006. **30**(9): p. 1576-82.
52. Bearer, C.F., et al., *Validation of a new biomarker of fetal exposure to alcohol*. J Pediatr, 2003. **143**(4): p. 463-9.
53. Saunders, J.B., et al., *Alcohol consumption and related problems among primary health care patients: WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption*. Addiction, 1993. **1**(88): p. 349-362.

54. Saunders, J.B., et al., *Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption*. *Addiction*, 1993. **II**(88): p. 791–804.
55. Aertgeerts, B., et al., *Screening properties of questionnaires and laboratory tests for the detection of alcohol abuse or dependence in a general practice population*. *Br J Gen Pract*, 2001. **51**(464): p. 206-17.
56. Fiellin, D.A., M.C. Reid, and P.G. O'Connor, *Screening for alcohol problems in primary care: a systematic review*. *Arch Intern Med*, 2000. **160**(13): p. 1977-89.
57. Bradley, K.A., et al., *Alcohol screening questionnaires in women: a critical review*. *Jama*, 1998. **280**(2): p. 166-71.
58. Chang, G., et al., *Identifying prenatal alcohol use: screening instruments versus clinical predictors*. *Am J Addict*, 1999. **8**(2): p. 87-93.
59. Allen, J.P., et al., *A review of research on the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)*. *Alcohol Clin Exp Res*, 1997. **21**(4): p. 613-9.
60. Chang, G., et al., *Alcohol use and pregnancy: improving identification*. *Obstet Gynecol*, 1998. **91**(6): p. 892-8.
61. Gale, T.C., J.A. White, and T.K. Welty, *Differences in detection of alcohol use in a prenatal population (on a Northern Plains Indian Reservation) using various methods of ascertainment*. *S D J Med*, 1998. **51**(7): p. 235-40.
62. Russell, M., et al., *Detecting risk drinking during pregnancy: a comparison of four screening questionnaires*. *Am J Public Health*, 1996. **86**(10): p. 1435-9.
63. Allen, J.P. and R.Z. Litten, *The role of laboratory tests in alcoholism treatment*. *J Subst Abuse Treat*, 2001. **20**(1): p. 81-5.
64. Hoeksema, H.L. and G.H. de Bock, *The value of laboratory tests for the screening and recognition of alcohol abuse in primary care patients*. *J Fam Pract*, 1993. **37**(3): p. 268-76.
65. Whitfield, J.B., *Gamma glutamyl transferase*. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2001. **38**(4): p. 263-355.
66. Reynaud, M., et al., *Objective diagnosis of alcohol abuse: compared values of carbohydrate-deficient transferrin (CDT), gamma-glutamyl transferase (GGT), and mean corpuscular volume (MCV)*. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000. **24**(9): p. 1414-9.
67. Sillanaukee, P. and U. Olsson, *Improved diagnostic classification of alcohol abusers by combining carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase*. *Clin Chem*, 2001. **47**(4): p. 681-5.
68. Cook, J.D., *Biochemical markers of alcohol use in pregnant women*. *Clin Biochem*, 2003. **36**(1): p. 9-19.
69. Halperin, D.S., et al., *[Gamma-glutamyltransferase in maternal serum and prenatal screening for the fetal alcohol syndrome]*. *Soz Praventivmed*, 1984. **29**(4-5): p. 209-10.
70. Ylikorkala, O., U.H. Stenman, and E. Halmesmaki, *gamma-Glutamyl transferase and mean cell volume reveal maternal alcohol abuse and fetal alcohol effects*. *Am J Obstet Gynecol*, 1987. **157**(2): p. 344-8.
71. Litten, R.Z., J.P. Allen, and J.B. Fertig, *Gamma-glutamyltranspeptidase and carbohydrate deficient transferrin: alternative measures of excessive alcohol consumption*. *Alcohol Clin Exp Res*, 1995. **19**(6): p. 1541-6.
72. Musshoff, F. and T. Daldrup, *Determination of biological markers for alcohol abuse*. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1998. **713**(1): p. 245-64.
73. Reynaud, M., et al., *Usefulness of carbohydrate-deficient transferrin in alcoholic patients with normal gamma-glutamyltranspeptidase*. *Alcohol Clin Exp Res*, 1998. **22**(3): p. 615-8.
74. Sillanaukee, P., *Laboratory markers of alcohol abuse*. *Alcohol Alcohol*, 1996. **31**(6): p. 613-6.
75. Allen, J.P., et al., *Carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and macrocytic volume as biomarkers of alcohol problems in women*. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000. **24**(4): p. 492-6.
76. Rosalki, S.B., *Biochemical identification of alcohol abuse*. *Int J Clin Pract*, 1999. **53**(2): p. 138-9.
77. Salaspuro, M., *Carbohydrate-deficient transferrin as compared to other markers of alcoholism: a systematic review*. *Alcohol*, 1999. **19**(3): p. 261-71.
78. Schellenberg, F. and H. Mouray, *Les marqueurs biologiques de la consommation d'alcool*. *Alcoologie*, 1999. **21**: p. 417-20.
79. Hermansson, U., et al., *The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) and carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in a routine workplace health examination*. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000. **24**(2): p. 180-7.
80. Poupon, R.E., et al., *Assessment of the transferrin index in screening heavy drinkers from a general practice*. *Alcohol Clin Exp Res*, 1989. **13**(4): p. 549-53.

81. Sarkola, T., et al., *Mean cell volume and gamma-glutamyl transferase are superior to carbohydrate-deficient transferrin and hemoglobin-acetaldehyde adducts in the follow-up of pregnant women with alcohol abuse*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000. **79**(5): p. 359-66.
82. Stoler, J.M., et al., *The prenatal detection of significant alcohol exposure with maternal blood markers*. J Pediatr, 1998. **133**(3): p. 346-52.
83. Whitty, J.E., et al., *Cord blood carbohydrate-deficient transferrin levels are markedly higher than maternal*. J Matern Fetal Med, 1997. **6**(1): p. 45-8.
84. Schwarz, M.J., et al., *Multicentre evaluation of a new assay for determination of carbohydrate-deficient transferrin*. Alcohol Alcohol, 2003. **38**(3): p. 270-5.
85. Beck, F. and S. Legleye, *Adults and drugs: levels of use and recent trends*. Trends, 2003(30).
86. Delcroix, M. and M.L. Jacquemont, *Tabac et grossesse*. La lettre du gynécologue, 2001. **265**: p. 16-21.
87. Delcroix, M., *La grossesse et le tabac*. PUF ed. Que sais je? 2002, Paris.
88. Blanchon, B., et al., *[Smoking and pregnancy: survey among women enrolled in an independent worker insurance program]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2004. **33**(1 Pt 1): p. 21-9.
89. Assurance_maladie and CFES, *Alcool, tabac et femme enceinte*. 2002.
90. Perriot, J., et al., *Tabacologie et sevrage tabagique*. 2003, Paris: John Libbey Eurotext.
91. Becquemin, M.H., et al., *[Particle size in the smoke produced by six different types of cigarette]*. Rev Mal Respir, 2007. **24**(7): p. 845-52.
92. Cook, D.G. and D.P. Strachan, *Health effects of passive smoking-10: Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research*. Thorax, 1999. **54**(4): p. 357-66.
93. *Air Quality Guidelines for Europe*. European Series. 2000, Bonn: World Health Organization, Regional Office for Europe.
94. Janson, C., *The effect of passive smoking on respiratory health in children and adults*. Int J Tuberc Lung Dis, 2004. **8**(5): p. 510-6.
95. Anderson, H.R. and D.G. Cook, *Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence*. Thorax, 1997. **52**(11): p. 1003-9.
96. DeLorenze, G.N., et al., *Exposure to environmental tobacco smoke in pregnant women: the association between self-report and serum cotinine*. Environ Res, 2002. **90**(1): p. 21-32.
97. Kharrazi, M., et al., *Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome*. Epidemiology, 2004. **15**(6): p. 660-70.
98. Perera, F.P., et al., *Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus*. Environ Health Perspect, 1999. **107** Suppl 3: p. 451-60.
99. Fernandez, H., *Grossesses extra-utérines*, in *Traité de gynécologie*. 2005. p. 418.
100. Walsh, R.A., *Effects of maternal smoking on adverse pregnancy outcomes: examination of the criteria of causation*. Hum Biol, 1994. **66**(6): p. 1059-92.
101. Cabrol, D., J.-C. Pons, and F. Goffinet, *Traité d'obstétrique*, in *Médecine-Sciences*. 2003. p. 706-8.
102. Godding, V., *Tabagisme maternel durant la grossesse: quel effets sur le fœtus*. La lettre du gynécologue, 2004: p. 8-9.
103. Kaminski, M., *Tabac, alcool, et grossesse*, in *Obstétrique*. 1995: Paris. p. 1019-27.
104. Rayr, C., L. Marpeau, and C. Carpentier, *L'événement Fumeuses et enfumeuses*. Gyn.Obs. la médecine de la femme, 2000. **429**: p. 6-7.
105. Gatzke-Kopp, L.M. and T.P. Beauchaine, *Direct and passive prenatal nicotine exposure and the development of externalizing psychopathology*. Child Psychiatry Hum Dev, 2007. **38**(4): p. 255-69.
106. Delcroix, M., *Tabagisme et grossesse: la première conférence de consensus*. Sevrage Tabagique Pratique, 2004. **5**: p. 1-2.
107. Etter, J.F., T.V. Duc, and T.V. Perneger, *Validity of the Fagerstrom test for nicotine dependence and of the Heaviness of Smoking Index among relatively light smokers*. Addiction, 1999. **94**(2): p. 269-81.
108. Heatherton, T.F., et al., *The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire*. Br J Addict, 1991. **86**(9): p. 1119-27.
109. Heatherton, T.F., et al., *Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day*. Br J Addict, 1989. **84**(7): p. 791-9.
110. Pomerleau, C.S., et al., *Reliability of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire and the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence*. Addict Behav, 1994. **19**(1): p. 33-9.

111. Payne, T.J., et al., *Assessing nicotine dependence: a comparison of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire (FTQ) with the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND) in a clinical sample.* *Addict Behav*, 1994. **19**(3): p. 307-17.
112. Murray, C.S., et al., *Tobacco smoke exposure, wheeze, and atopy.* *Pediatr Pulmonol*, 2004. **37**(6): p. 492-8.
113. Nondahl, D.M., K.J. Cruickshanks, and C.R. Schubert, *A questionnaire for assessing environmental tobacco smoke exposure.* *Environ Res*, 2005. **97**(1): p. 76-82.
114. Rosa, M., et al., *How the steady-state cotinine concentration in cigarette smokers is directly related to nicotine intake.* *Clin Pharmacol Ther*, 1992. **52**(3): p. 324-9.
115. Benowitz, N.L. and P. Jacob, 3rd, *Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method.* *Clin Pharmacol Ther*, 1994. **56**(5): p. 483-93.
116. Prignot, J. *Critères permettant de juger de l'arrêt de la consommation de tabac.* in *Arrêt de la consommation du tabac: Conférence de consensus.* 1998.
117. Seccareccia, F., et al., *Serum cotinine as a marker of environmental tobacco smoke exposure in epidemiological studies: the experience of the MATISS project.* *Eur J Epidemiol*, 2003. **18**(6): p. 487-92.
118. James, H., Y. Tizabi, and R. Taylor, *Rapid method for the simultaneous measurement of nicotine and cotinine in urine and serum by gas chromatography-mass spectrometry.* *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1998. **708**(1-2): p. 87-93.
119. Jones, K.L., et al., *Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers.* *Lancet*, 1973. **1**(7815): p. 1267-71.
120. Bergman, H. and H. Kallmen, *Alcohol use among Swedes and a psychometric evaluation of the alcohol use disorders identification test.* *Alcohol Alcohol*, 2002. **37**(3): p. 245-51.
121. Guilbert, P., et al., *Baromètre santé 2000.* Vanves ed, ed. C.f.d.é.p.l.s. (CFES). 2001.
122. Floyd, R.L. and J.S. Sidhu, *Monitoring prenatal alcohol exposure.* *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2004. **127C**(1): p. 3-9.
123. Colvin, L., et al., *Alcohol consumption during pregnancy in nonindigenous west Australian women.* *Alcohol Clin Exp Res*, 2007. **31**(2): p. 276-84.
124. Kristjanson, A.F., et al., *Alcohol use in pregnant and nonpregnant Russian women.* *Alcohol Clin Exp Res*, 2007. **31**(2): p. 299-307.
125. Goransson, M., et al., *Fetus at risk: prevalence of alcohol consumption during pregnancy estimated with a simple screening method in Swedish antenatal clinics.* *Addiction*, 2003. **98**(11): p. 1513-20.
126. Wallace, J.M., Jr., *The social ecology of addiction: race, risk, and resilience.* *Pediatrics*, 1999. **103**(5 Pt 2): p. 1122-7.
127. Wiemann, C.M., A.B. Berenson, and B.M. Landwehr, *Racial and ethnic correlates of tobacco, alcohol and illicit drug use in a pregnant population.* *J Reprod Med*, 1995. **40**(8): p. 571-8.
128. Cornelius, M., et al., *Epidemiology of substance abuse during pregnancy,* in *Sourcebook on Substance Abuse: Etiology, Epidemiology, Assessment, and Treatment.* 1995: Boston, MA. p. 1-13.
129. Jones-Webb, R., et al., *Relationships between physician advice and tobacco and alcohol use during pregnancy.* *Am J Prev Med*, 1999. **16**(3): p. 244-7.
130. Westphal, L.L., *Prenatal alcohol use among urban American Indian/Alaska Native women.* *Am Indian Alsk Native Ment Health Res*, 2000. **9**(3): p. 38-48.
131. Tsai, J., et al., *Patterns and Average Volume of Alcohol Use Among Women of Childbearing Age.* *Matern Child Health J*, 2007.
132. Barr, H.M., et al., *Binge drinking during pregnancy as a predictor of psychiatric disorders on the Structured Clinical Interview for DSM-IV in young adult offspring.* *Am J Psychiatry*, 2006. **163**(6): p. 1061-5.
133. Maier, S.E. and J.R. West, *Drinking patterns and alcohol-related birth defects.* *Alcohol Res Health*, 2001. **25**(3): p. 168-74.
134. Ramadoss, J., et al., *All three trimester binge alcohol exposure causes fetal cerebellar purkinje cell loss in the presence of maternal hypercapnea, acidemia, and normoxemia: ovine model.* *Alcohol Clin Exp Res*, 2007. **31**(7): p. 1252-8.
135. Dejin-Karlsson, E., B.S. Hanson, and P.O. Ostergren, *Psychosocial resources and persistent alcohol consumption in early pregnancy--a population study of women in their first pregnancy in Sweden.* *Scand J Soc Med*, 1997. **25**(4): p. 280-8.
136. Abel, E.L., *An update on incidence of FAS: FAS is not an equal opportunity birth defect.* *Neurotoxicol Teratol*, 1995. **17**(4): p. 437-43.

137. May, P.A. and J.P. Gossage, *Estimating the prevalence of fetal alcohol syndrome. A summary.* Alcohol Res Health, 2001. **25**(3): p. 159-67.
138. Abel, E.L., *Fetal alcohol syndrome: the 'American Paradox'.* Alcohol Alcohol, 1998. **33**(3): p. 195-201.
139. Reynaud, M., *Addiction et psychiatrie.* Masson ed. 2005. 292.
140. Alvik, A., et al., *Alcohol use before and during pregnancy: a population-based study.* Acta Obstet Gynecol Scand, 2006. **85**(11): p. 1292-8.
141. Martensson, O., et al., *Transferrin isoform distribution: gender and alcohol consumption.* Alcohol Clin Exp Res, 1997. **21**(9): p. 1710-5.
142. Parker, W.C. and A.G. Bearn, *Studies on the transferrins of adult serum, cord serum, and cerebrospinal fluid. The effect of neuraminidase.* J Exp Med, 1962. **115**: p. 83-105.
143. Farchi, S., et al., *Exposure to environmental tobacco smoke is associated with lower plasma beta-carotene levels among nonsmoking women married to a smoker.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. **10**(8): p. 907-9.
144. *EPA's Draft Report on the Environment*, ed. H. Health. Vol. Chapter 4. 2003, Washington: U.S. Environmental Protection Agency.
145. Hanke, W., W. Sobala, and J. Kalinka, *Environmental tobacco smoke exposure among pregnant women: impact on fetal biometry at 20-24 weeks of gestation and newborn child's birth weight.* Int Arch Occup Environ Health, 2004. **77**(1): p. 47-52.
146. Cummings, K.M., et al., *Measurement of current exposure to environmental tobacco smoke.* Arch Environ Health, 1990. **45**(2): p. 74-9.
147. Dodd, M.L., et al., *Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease.* Arch Neurol, 2005. **62**(9): p. 1377-81.
148. Ritz, B., et al., *Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease.* Arch Neurol, 2007. **64**(7): p. 990-7.
149. Allam, M.F., et al., *Parkinson's disease protects against smoking?* Behav Neurol, 2004. **15**(3-4): p. 65-71.
150. Kuopio, A.M., et al., *Environmental risk factors in Parkinson's disease.* Mov Disord, 1999. **14**(6): p. 928-39.
151. Godwin-Austen, R.B., et al., *Smoking and Parkinson's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1982. **45**(7): p. 577-81.
152. Marttila, R.J. and U.K. Rinne, *Smoking and Parkinson's disease.* Acta Neurol Scand, 1980. **62**(5): p. 322-5.
153. Paganini-Hill, A., *Risk factors for parkinson's disease: the leisure world cohort study.* Neuroepidemiology, 2001. **20**(2): p. 118-24.
154. Benedetti, M.D., et al., *Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study.* Neurology, 2000. **55**(9): p. 1350-1358.
155. Alves, G., et al., *Cigarette smoking in Parkinson's disease: influence on disease progression.* Mov Disord, 2004. **19**(9): p. 1087-1092.
156. Bearn, J., et al., *Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study.* Drug Alcohol Depend, 2004. **76**(3): p. 305-310.
157. Hernan, M.A., et al., *Alcohol consumption and the incidence of Parkinson's disease.* Ann Neurol, 2003. **54**(2): p. 170-5.
158. Evans, A.H., et al., *Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease.* Neurology, 2005. **65**(10): p. 1570-4.
159. Voon, V., et al., *Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease.* Arch Neurol, 2007. **64**(2): p. 212-6.
160. Vogel, H.P. and R. Schiffter, *Hypersexuality--a complication of dopaminergic therapy in Parkinson's disease.* Pharmacopsychiatry, 1983. **16**(4): p. 107-10.
161. Evans, A.H. and A.J. Lees, *Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease.* Curr Opin Neurol, 2004. **17**(4): p. 393-8.
162. Giladi, N., et al., *New onset heightened interest or drive for gambling, shopping, eating or sexual activity in patients with Parkinson's disease: the role of dopamine agonist treatment and age at motor symptoms onset.* J Psychopharmacol, 2007. **21**(5): p. 501-6.
163. Giovannoni, G., et al., *Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000. **68**(4): p. 423-8.

164. Klos, K.J., et al., *Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005. **11**(6): p. 381-6.
165. Lawrence, A.D., A.H. Evans, and A.J. Lees, *Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry?* *Lancet Neurol*, 2003. **2**(10): p. 595-604.
166. O'Sullivan, J.D. and A.J. Hughes, *Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 1998. **13**(3): p. 536-9.
167. Singh, A., et al., *Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists*. *J Clin Neurosci*, 2007. **14**(12): p. 1178-81.
168. Uitti, R.J., et al., *Hypersexuality with antiparkinsonian therapy*. *Clin Neuropharmacol*, 1989. **12**(5): p. 375-83.
169. Voon, V., et al., *Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease*. *Neurology*, 2006. **67**(7): p. 1254-7.
170. Lambert, D. and C.H. Waters, *Sexual dysfunction in Parkinson's disease*. *Clin Neurosci*, 1998. **5**(2): p. 73-7.
171. Basson, R., *Sex and idiopathic Parkinson's disease*. *Adv Neurol*, 2001. **86**: p. 295-300.
172. Jamieson, S., *Sexuality and Parkinson's disease*. *Elder Care*, 1999. **11**(1): p. 39-42.
173. Nappi, R.E., et al., *Sexual disorders in Parkinson's disease*. *Funct Neurol*, 2001. **16**(3): p. 283-8.
174. Molina, J.A., et al., *Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment?* *Mov Disord*, 2000. **15**(5): p. 869-72.
175. Seedat, S., et al., *Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents*. *Depress Anxiety*, 2000. **11**(4): p. 185-6.
176. Gschwandtner, U., et al., *Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease*. *Clin Neuropharmacol*, 2001. **24**(3): p. 170-2.
177. Imamura, A., R.J. Uitti, and Z.K. Wszolek, *Dopamine agonist therapy for Parkinson disease and pathological gambling*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2006. **12**(8): p. 506-8.
178. Kurlan, R., *Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2004. **19**(4): p. 433-7.
179. Weintraub, D., et al., *Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease*. *Arch Neurol*, 2006. **63**(7): p. 969-73.
180. Driver-Dunckley, E., J. Samanta, and M. Stacy, *Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease*. *Neurology*, 2003. **61**(3): p. 422-3.
181. Avanzi, M., E. Uber, and F. Bonfa, *Pathological gambling in two patients on dopamine replacement therapy for Parkinson's disease*. *Neurol Sci*, 2004. **25**(2): p. 98-101.
182. Szafrman, A., et al., *Association between pathologic gambling and parkinsonian therapy as detected in the Food and Drug Administration Adverse Event database*. *Arch Neurol*, 2006. **63**(2): p. 299-300; author reply 300.
183. Ardouin, C., et al., *Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation*. *Mov Disord*, 2006. **21**(11): p. 1941-1946.
184. Gallagher, D.A., et al., *Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series*. *Mov Disord*, 2007. **22**(12): p. 1757-63.
185. Knobel, D., et al., *Rapid resolution of dopamine dysregulation syndrome (DDS) after subthalamic DBS for Parkinson disease (PD): a case report*. *Cogn Behav Neurol*, 2008. **21**(3): p. 187-9.
186. Kondo, T., *Dopamine dysregulation syndrome. Hypothetical application of reward system stimulation for the treatment of anhedonia in Parkinson's disease patients*. *J Neurol*, 2008. **255 Suppl 4**: p. 14-8.
187. Linazasoro, G., *Dopamine Dysregulation Syndrome and Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson Disease: Common Consequences of Anomalous Forms of Neural Plasticity*. *Clin Neuropharmacol*, 2008.
188. Weintraub, D., *Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease*. *Ann Neurol*, 2008. **64 Suppl 2**: p. S93-100.
189. Witjas, T., et al., *Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation*. *Mov Disord*, 2005. **20**(8): p. 1052-5.
190. Pezzella, F.R., et al., *Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2005. **20**(1): p. 77-81.
191. Venderova, K., et al., *Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms*. *Mov Disord*, 2004. **19**(9): p. 1102-6.
192. Miwa, H. and T. Kondo, *Alteration of eating behaviors in patients with Parkinson's disease: possibly overlooked?* *Neurocase*, 2008. **14**(6): p. 480-4.

193. Nirenberg, M.J. and C. Waters, *Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use*. *Mov Disord*, 2006. **21**(4): p. 524-9.
194. Stamey, W. and J. Jankovic, *Impulse control disorders and pathological gambling in patients with Parkinson disease*. *Neurologist*, 2008. **14**(2): p. 89-99.
195. Friedman, J.H., *Punding on levodopa*. *Biol Psychiatry*, 1994. **36**(5): p. 350-1.
196. Kimber, T.E., P.D. Thompson, and M.A. Kiley, *Resolution of dopamine dysregulation syndrome following cessation of dopamine agonist therapy in Parkinson's disease*. *J Clin Neurosci*, 2008. **15**(2): p. 205-8.
197. Lawrence, A.J., et al., *Predictors of punding in Parkinson's disease: results from a questionnaire survey*. *Mov Disord*, 2007. **22**(16): p. 2339-45.
198. Fernandez, H.H. and J.H. Friedman, *Punding on L-dopa*. *Mov Disord*, 1999. **14**(5): p. 836-8.
199. McKeon, A., et al., *Unusual compulsive behaviors primarily related to dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007. **13**(8): p. 516-9.
200. Shapiro, M.A., et al., *Hypersexuality and paraphilia induced by selegiline in Parkinson's disease: report of 2 cases*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2006. **12**(6): p. 392-5.
201. Kummer, A., et al., *Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: case report*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2006. **64**(4): p. 1019-22.
202. Bonvin, C., et al., *Compulsive singing: another aspect of punding in Parkinson's disease*. *Ann Neurol*, 2007. **62**(5): p. 525-8.
203. Walker, R.H., R. Warwick, and S.P. Cery, *Augmentation of artistic productivity in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2006. **21**(2): p. 285-6.
204. Miyasaki, J.M., et al., *Punding prevalence in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2007. **22**(8): p. 1179-81.
205. Dagher, A. and T.W. Robbins, *Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease*. *Neuron*, 2009. **61**(4): p. 502-10.
206. Torta, D.M. and L. Castelli, *Reward pathways in Parkinson's disease: clinical and theoretical implications*. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2008. **62**(2): p. 203-13.
207. Everitt, B.J. and T.W. Robbins, *Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion*. *Nat Neurosci*, 2005. **8**(11): p. 1481-9.
208. Nelson, A. and S. Killcross, *Amphetamine exposure enhances habit formation*. *J Neurosci*, 2006. **26**(14): p. 3805-12.
209. German, D.C., et al., *Midbrain dopaminergic cell loss in Parkinson's disease: computer visualization*. *Ann Neurol*, 1989. **26**(4): p. 507-14.
210. Bandini, F., et al., *Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007. **13**(6): p. 369-371.
211. Doshi, P. and P. Bhargava, *Hypersexuality following subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease*. *Neurol India*, 2008. **56**(4): p. 474-6.
212. Smeding, H.M., et al., *Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. **78**(5): p. 517-9.
213. Gerfen, C.R., et al., *D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons*. *Science*, 1990. **250**(4986): p. 1429-32.
214. Robinson, T.E. and K.C. Berridge, *Incentive-sensitization and addiction*. *Addiction*, 2001. **96**(1): p. 103-14.
215. Le Foll, B., S.R. Goldberg, and P. Sokoloff, *The dopamine D3 receptor and drug dependence: effects on reward or beyond?* *Neuropharmacology*, 2005. **49**(4): p. 525-41.
216. Duaux, E., et al., *Homozygosity at the dopamine D3 receptor gene is associated with opiate dependence*. *Mol Psychiatry*, 1998. **3**(4): p. 333-6.
217. Dubertret, C., et al., *Meta-analysis of DRD3 gene and schizophrenia: ethnic heterogeneity and significant association in Caucasians*. *Am J Med Genet*, 1998. **81**(4): p. 318-22.
218. Krebs, M.O., et al., *Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia*. *Mol Psychiatry*, 1998. **3**(4): p. 337-41.
219. Gorwood, P., et al., *Lack of association between alcohol-dependence and D3 dopamine receptor gene in three independent samples*. *Am J Med Genet*, 1995. **60**(6): p. 529-31.
220. Muglia, P., et al., *A quantitative trait locus analysis of the dopamine transporter gene in adults with ADHD*. *Neuropsychopharmacology*, 2002. **27**(4): p. 655-62.
221. Calon, F., et al., *Molecular basis of levodopa-induced dyskinesias*. *Ann Neurol*, 2000. **47**(4 Suppl 1): p. S70-8.

222. White, F.J. and P.W. Kalivas, *Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction*. Drug Alcohol Depend, 1998. **51**(1-2): p. 141-53.
223. Linazaroso, G., N. van Blercom, and A. Lasa, [*Hypothesis: Parkinson's disease, reward deficiency syndrome and addictive effects of levodopa*]. Neurologia, 2004. **19**(3): p. 117-27.
224. Voon, V., et al., *Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease*. Neurology, 2006. **66**(11): p. 1750-2.
225. Grosset, K.A., et al., *Problematic gambling on dopamine agonists: Not such a rarity*. Mov Disord, 2006. **21**(12): p. 2206-8.
226. Morgan, J.C., S.S. Iyer, and K.D. Sethi, *Impulse control disorders and dopaminergic drugs*. Arch Neurol, 2006. **63**(2): p. 298-9; author reply 299.
227. Pontone, G., et al., *Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease*. Neurology, 2006. **67**(7): p. 1258-61.
228. Mamikonyan, E., et al., *Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2008. **23**(1): p. 75-80.
229. Meco, G., et al., *Sexual dysfunction in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2008. **14**(6): p. 451-6.
230. Jones, D.C. and G.W. Miller, *The effects of environmental neurotoxicants on the dopaminergic system: A possible role in drug addiction*. Biochem Pharmacol, 2008. **76**(5): p. 569-81.
231. Fagerstrom, K.O., et al., *Nicotine may relieve symptoms of Parkinson's disease*. Psychopharmacology (Berl), 1994. **116**(1): p. 117-9.
232. Lecrubier, Y., et al., *The mini international neuropsychiatric interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI*. Eur. Psychiatry, 1997. **12**: p. 224-31.
233. Lesieur, H.R. and S.B. Blume, *The South Oaks Gambling Screen (SOGS): a new instrument for the identification of pathological gamblers*. Am J Psychiatry, 1987. **144**(9): p. 1184-8.
234. Duvarci, I. and A. Varan, *Descriptive features of Turkish pathological gamblers*. Scand J Psychol, 2000. **41**(3): p. 253-60.
235. Shaffer, H.J., M.N. Hall, and J. Vander Bilt, *Estimating the prevalence of disordered gambling behavior in the United States and Canada: a research synthesis*. Am J Public Health, 1999. **89**(9): p. 1369-76.
236. Stinchfield, R., *Reliability, validity, and classification accuracy of the South Oaks Gambling Screen (SOGS)*. Addict Behav, 2002. **27**(1): p. 1-19.
237. Strong, D.R., et al., *Using the Rasch model to evaluate the South Oaks Gambling Screen for use with nonpathological gamblers*. Addict Behav, 2003. **28**(8): p. 1465-72.
238. Adès, J. and M. Lejoyeux, *Encore plus! Jeu, sexe, travail, argent*. Odile Jacob ed. 2001, Paris.
239. Shaffer, H.J. and M.N. Hall, *The natural history of gambling and drinking problems among casino employees*. J Soc Psychol, 2002. **142**(4): p. 405-24.
240. Carnes, P.J., *Out of the Shadows. Understanding sexual addiction*. 3rd Revised edition ed, ed. H.I.E. Services. 2001, Center City. 240.
241. Zigmond, A.S. and R.P. Snaith, *The hospital anxiety and depression scale*. Acta Psychiatr Scand, 1983. **67**(6): p. 361-70.
242. Lepine, J.P., et al., [*Evaluation of anxiety and depression among patients hospitalized on an internal medicine service*]. Ann Med Psychol (Paris), 1985. **143**(2): p. 175-89.
243. Fahn, S., R.L. Elton, and U.D. Committee, *The Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, in *Recent developments in Parkinson's disease*. 1987: New Jersey. p. 153-63.
244. Lozano, A.M., et al., *Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease*. Lancet, 1995. **346**(8987): p. 1383-7.
245. Gibb, W.R. and A.J. Lees, *A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease*. Neurology, 1988. **38**(9): p. 1402-6.
246. Hughes, A.J., et al., *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(3): p. 181-4.
247. ANAES and F.F.d. Neurologie. *Conférence de consensus: la Maladie de Parkinson: critères diagnostiques et thérapeutiques*. 2000.
248. Gorell, J.M., et al., *Smoking and Parkinson's disease: a dose-response relationship*. Neurology, 1999. **52**(1): p. 115-9.
249. Grandinetti, A., et al., *Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease*. Am J Epidemiol, 1994. **139**(12): p. 1129-38.

250. Hellenbrand, W., et al., *Smoking and Parkinson's disease: a case-control study in Germany*. Int J Epidemiol, 1997. **26**(2): p. 328-39.
251. Scott, W.K., et al., *Family-based case-control study of cigarette smoking and Parkinson disease*. Neurology, 2005. **64**(3): p. 442-7.
252. Crockford, D., et al., *Prevalence of problem and pathological gambling in Parkinson's disease*. J Gambl Stud, 2008. **24**(4): p. 411-422.
253. Shaffer, H.J. and M.N. Hall, *Estimating prevalence of adolescent gambling disorders: A quantitative synthesis and guide toward standard gambling nomenclature*. J Gambling Stud, 1996. **12**: p. 193-214.
254. Avanzi, M., et al., *Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease*. Mov Disord, 2006. **21**(12): p. 2068-2072.
255. Biganzoli, A., et al., *[An investigation into pathological gambling. Epidemiological study of gambling attitudes and prevalence of pathological gambling in the Pavia province (Italy)]*. 2004.
256. Jimenez-Jimenez, F.J., D. Mateo, and S. Gimenez-Roldan, *Premorbid smoking, alcohol consumption, and coffee drinking habits in Parkinson's disease: a case-control study*. Mov Disord, 1992. **7**(4): p. 339-44.
257. Maia, A.F., et al., *Obsessive-compulsive symptoms, obsessive-compulsive disorder, and related disorders in Parkinson's disease*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2003. **15**(3): p. 371-4.
258. Peduzzi, P., et al., *A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis*. J Clin Epidemiol, 1996. **49**(12): p. 1373-9.
259. Concato, J., A.R. Feinstein, and T.R. Holford, *The risk of determining risk with multivariable models*. Ann Intern Med, 1993. **118**(3): p. 201-210.
260. Rosen, R.C. and J.G. Beck, *Patterns of Sexual Arousal: Psychophysiological Processes and Clinical Applications*. 1st edition ed. 1988: The Guilford Press.
261. Carmelli, D., et al., *Genetic influence on smoking--a study of male twins*. N Engl J Med, 1992. **327**(12): p. 829-33.

Annexes

Is pregnancy the time to change alcohol consumption habits in France?

de Chazeron I, Llorca PM, Ughetto S, Vendittelli F, Boussiron D, Sapin V, Coudore F, Lemery D.
Alcohol Clin Exp Res. 2008 May;32(5):868-73. Epub 2008 Mar 27.

Alcohol consumption during pregnancy: a urge to increase prevention and screening.

Malet L, **de Chazeron I**, Llorca PM, Lemery D.
Eur J Epidemiol. 2006;21(10):787-8. Epub 2006 Nov 15.

[Alcohol Use Disorders Identification Test in question]

Malet L, **de Chazeron I**, Schwan R, Llorca PM, Falissard B.
Encephale. 2005 Jul-Aug;31(4 Pt 1):518-9. French.

Limits of usual biochemical alcohol markers in cord blood at term: a fetal/maternal population-based study.

Gallot D, **de Chazeron I**, Boussiron D, Ughetto S, Vendittelli F, Legros FJ, Roszyk L, Llorca PM, Lemery D, Sapin V.
Clin Chem Lab Med. 2007;45(4):546-8.

Occult maternal exposure to environmental tobacco smoke exposure.

de Chazeron I, Llorca PM, Ughetto S, Coudore F, Boussiron D, Perriot J, Vendittelli F, Sapin V, Lemery D.
Tob Control. 2007 Feb;16(1):64-5.