



**ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE**

*Fondée le 3 août 1803*

*sous le nom de Société de Pharmacie de Paris*

*Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877*



## Compte rendu de la séance thématique bi-académique

### « L'alcoolisme : bases physiopathologiques »

#### Sous le Haut patronage du Ministre de la Santé

**Mercredi 19 novembre 2014 de 10 h 00 à 12 h 15**

**Accueil par Jean-Pierre FOUCHER**, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie.*

Selon l'OMS, l'alcool tue dans le monde 2,5 millions de personnes chaque année. Cela représente 4 % des décès (9 % chez les jeunes de 15 à 29 ans). Il est responsable de 5 % des handicaps. Le coût de l'alcoolisme est évalué à 1% du PNB des pays riches.

Rien qu'en France, il provoque 45 000 à 50 000 décès par an, soit plus de 120 par jour. Sont inclus dans ce nombre, les décès prématurés qui découlent directement de la toxicité de l'alcool sur l'organisme et ceux qui sont la conséquence d'actes de violence et deux d'accidents de la route dont il est responsable.

En France toujours, on évalue le nombre de buveurs excessifs (plus de 6 verres de vin par jour) à 6 millions et celui des personnes dépendantes à l'alcool à 2 millions. Ce sont des estimations.

Depuis une dizaine d'année plusieurs médicaments sont apparus et permettent, avec plus ou moins de succès, de vaincre la dépendance alcoolique.

Il nous a paru intéressant de faire le point sur cette question de l'alcoolisme.

Cette journée, comme vous le savez, est placée sous le haut patronage de Madame la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé. Elle se déroulera en deux temps : ce matin, nous verrons les bases physiopathologiques de l'alcoolisme et cet après-midi, nos collègues de l'Académie nationale de médecine se joindront à nous pour parler des dangers et des traitements.

La vidéo de cette séance, permise grâce au don de Martine CLARET que le Président remercie, sera mise sur le site de l'Académie nationale de Pharmacie.

**Introduction générale par Pr Jean-Paul TILLEMENT**, *membre de l'Académie nationale de médecine, Président de la Commission Thérapeutique - Médicament et Pharmacologie - Toxicologie, membre de l'Académie nationale de Pharmacie.*

La lutte contre les toxicomanies est une longue tradition pharmaceutique solidement ancrée dans l'exercice officinal, dans l'enseignement et dans l'éducation thérapeutique. Initiée par les toxicologues, elle a rapidement intégré d'autres compétences pharmaceutiques, en premier lieu la chimie analytique et la pharmacologie. Associée aux grandes disciplines cliniques, cette lutte est devenue multidisciplinaire et tente d'endiguer le fléau que constitue l'apport croissant de nouvelles drogues dans notre pays.

L'Académie nationale de Pharmacie a soutenu les efforts de nos collègues pharmaciens dès leurs débuts, ce qui explique et justifie, s'il en était besoin, cette séance. C'est donc tout naturellement que, lorsque la lutte contre les drogues est devenue un objectif national, les pharmaciens y ont pris part. Parmi les structures qu'ils animent, le Centre National de Prévention, d'Etudes et de Recherches sur les drogues et les Toxicomanies (CNPRT) y participe activement. Il a été créé par une poignée d'enseignants et de parents d'élèves du lycée Henri IV de Fontainebleau, sa présidence ayant été confiée à Roger BOULU,

professeur de pharmacologie de la faculté de pharmacie de Paris, trop tôt disparu. Cette séance lui est dédiée. La présidence actuelle est assurée par un autre pharmacologue, Jean-Henri COSTENTIN. Tous deux ont dénoncé les ravages du cannabis. Roger BOULU a évoqué la « pandémie cannabique » pour en souligner l'importance et la gravité.

Mais nous ne parlerons pas ici de cannabis, mais d'alcool. Le mal est plus profond, peut-être plus ancien en France, certains considérant qu'il est inéluctable et donc non maîtrisable. Ce n'est pas notre avis. Il est possible de le faire reculer, l'évolution récente le prouve, et ceci avec trois moyens principaux, la prévention, la détection et les traitements. C'est la trame de notre réunion.

Pourquoi parler de l'alcool ? Pour plusieurs raisons :

1. C'est la première drogue sévissant en France par sa fréquence et sa gravité : il est responsable d'environ 50 000 morts par an et de l'émergence de 4 millions de toxicomanes alcoolodépendants.
2. L'alcoolisme est un problème récurrent qui s'aggrave car il touche désormais une population qui semblait jusqu'alors partiellement épargnée, les jeunes, et plus particulièrement les adolescents adeptes du « binge drinking » ou de la consommation régulière d'alcool pendant la période de maturation du cerveau.
3. Lutter contre l'alcoolisme est un problème difficile car c'est une véritable toxicomanie appelée encore imprégnation alcoolique, qu'il convient de distinguer de la consommation modérée de boissons alcoolisées qui, elle, est bien tolérée. Tout est donc question de dose, de rythme de consommation et d'âge du consommateur. Réservée à l'adulte en dehors de la grossesse, la consommation mesurée est acceptable. En ce sens, l'intoxication par l'alcool est très différente de celle du tabac qui peut être très rapidement toxique, même à petites doses ; de ce fait, le tabac doit être totalement banni.
4. C'est aussi une toxicomanie pour laquelle il existe des solutions thérapeutiques, actuellement partielles mais en pleine évolution. Ce sont ces solutions que nous allons découvrir avec les exposés de trois spécialistes. D'abord Jean-Pierre GOULLÉ présentera les caractéristiques cinétiques, métaboliques de l'alcool ingéré et les méthodes de détection utilisables. Puis Jean-Henri COSTENTIN présentera les effets psychotropes de l'alcool et les bases neurobiologiques de l'alcoolomanie. Enfin, nous avons demandé à deux collègues médecins, Gilles CRÉPIN, chirurgien gynécologique, et Philippe DEHAENE, pédiatre, de nous apprendre ce qu'est le syndrome d'alcoolisation fœtale et ses conséquences sur la conduite à tenir de la future mère vis-à-vis de l'alcool pendant sa grossesse.

Le modérateur est Patrick MURA, *membre de l'Académie nationale de Pharmacie*

#### « **Éthanol : cinétique, métabolisme et méthodes analytiques** »

Jean-Pierre GOULLÉ, *Laboratoire de toxicologie, Faculté de médecine et de pharmacie de Rouen, membre de l'Académie nationale de Pharmacie, membre de l'Académie nationale de médecine.*

L'alcool est une drogue licite dont la consommation est largement répandue. A ce titre, elle constitue un problème majeur de santé publique, non seulement en raison des nombreux décès liés à son usage, mais également de fait de son implication dans les accidents de la voie publique ou du travail, ainsi que dans des actes de violence. Cette présentation est principalement axée sur les aspects cinétiques de l'éthanol : son absorption et son devenir dans l'organisme. Les principales méthodes de dépistage et de dosage sont également abordées. L'absorption de l'éthanol s'effectue principalement au niveau de l'intestin grêle. A l'exception des os et des graisses, il diffuse dans tous les tissus de manière homogène en suivant les mouvements de l'eau. Il traverse la barrière foeto-placentaire. Son volume de distribution (Vd), mesuré dès 1932 par Widmark s'établit à 0,68 pour l'homme et à 0,55 pour la femme. A partir de cette donnée, du poids du sujet (P en kg) et de la quantité ingérée (Q en g), il est possible d'évaluer l'alcoolémie (A en g/L) d'un sujet au pic :  $A = Q / P \times Vd$ . Ainsi, un homme de 75 kg qui consomme une unité alcoolique (chaque "verre standard" de vin, de bière ou de whisky renferme 10 g d'alcool pur) présente une alcoolémie au pic qui peut-être estimée à 0,20 g/L. Les seuils contraventionnels et délictuels seront atteints chez un homme en moyenne après la consommation de 2,5 et 4 unités alcooliques sur une courte période. A quantité égale d'éthanol, le pic d'alcoolémie est significativement plus élevé après la consommation d'un alcool titrant 40° que de vin à 12°, lui-même supérieur à de la bière à 5°. La vacuité de l'estomac augmente également la vitesse d'absorption, alors que la prise simultanée d'un repas la réduit, mais sans modifier la cinétique d'élimination. La principale voie de détoxication de l'éthanol (85 à 90%) est hépatique. Elle fait appel à deux étapes d'oxydation saturables qui fonctionnent au maximum de leurs possibilités dès que l'alcoolémie atteint 0,10 g/L : oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde par l'alcool déshydrogénase (ADH), puis de l'acétaldéhyde en acide acétique par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). De nombreux

facteurs sont susceptibles de modifier l'absorption et/ou le métabolisme de l'éthanol : génétiques ou médicamenteux en particulier.

Il existe deux autres voies enzymatiques de détoxification non oxydative, accessoires chez les sujets non consommateurs, mais pouvant être majoritaires chez les consommateurs excessifs d'alcool et donc d'une grande importance biologique. En effet, alors que chez les premiers, la vitesse moyenne sanguine d'élimination de l'éthanol s'établit à 0,16 g/L/h, dans le second cas elle peut atteindre 0,36 g/L/h, voire 0,52 g/L/h ou davantage. Les métabolites formés sont l'éthyl glucuronide (EG), les esters éthyliques d'acides gras (FAEE), l'éthyl sulfate (ES) et le phosphatidyl éthanol (PE). Les méthodes analytiques de mise en évidence d'un état d'imprégnation alcoolique font appel au dosage dans l'air expiré ou dans le sang. Dans le cadre de la sécurité routière, les mesures sont réalisées dans l'air expiré. Un éthylotest est utilisé pour le dépistage préalable. En cas de dépassement du seuil légal (0,25 mg/L), un dosage est effectué avec un éthylomètre. En milieu hospitalier, le dosage sanguin constitue la règle. Il est pratiqué en routine sur automate de laboratoire par une méthode enzymatique. Dans un contexte d'expertise judiciaire, la chromatographie en phase gazeuse s'impose.

En conclusion, l'éthanol est une drogue licite toxique facilement absorbée, qui suit les mouvements de l'eau et subit un métabolisme hépatique. Son dosage est réalisé dans le sang ou dans l'air expiré. Au cours des dernières années, de nouveaux marqueurs biologiques directs d'alcoolisation sont apparus : EG et ES dont l'analyse capillaire permet de mettre en évidence une consommation excessive et une consommation excessive répétée.

### QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Jean COSTENTIN (Q) : Quel est l'effet de l'alcool fort sur la vidange gastrique et quelle est la finalité du trou normand ?

(R) : *Il permet de se débarrasser plus vite des graisses qui tapissent le tube digestif. C'est l'effet chasse d'eau.*

Pierre GODEAU (Q) : Le pic d'alcoolémie semble être supérieur avec un alcool fort pris avec une boisson gazeuse. Par ailleurs, j'ai observé des cas de douleurs au cours de la maladie de Hodgkin à localisation osseuse, peut-être par la production, par la tumeur, de substances qui inhibent l'aldéhyde déshydrogénase. A-t-on avancé dans ce domaine ?

(R) : *Effectivement, dans le travail que je vous ai présenté, la vodka était prise avec une boisson gazeuse qui augmente le pic d'absorption de l'alcool sans modifier la cinétique. Je ne peux pas répondre à votre seconde question.*

Claude-Henri CHOUARD (Question non rédigée) : Pourquoi la muqueuse buccale ne fait-elle pas partie des zones où l'alcool peut passer dans le sang, comme pour d'autres médicaments ?

(R) : *Le passage existe, mais est très faible malgré tout. Ce passage est subjectif à cause de la sensation de picotement.*

Jean-Paul TILLEMENT (Q) : Quelle est l'influence de l'atteinte fonctionnelle hépatique induite par l'alcool, sur sa propre élimination ?

(R) : *L'atteinte hépatocytaire va réduire la capacité d'élimination de l'alcool.*

François CHAST (Q) : Quel est l'effet du paracétamol, médicament le plus consommé dans le monde, et d'autres médicaments, sur le métabolisme de l'alcool ?

(R) : *Les interactions avec les médicaments sont très nombreuses, avec augmentation ou diminution du métabolisme hépatique de l'alcool. Pour le paracétamol qui subit un métabolisme essentiellement hépatique, il y a une compétition au niveau du foie.*

Guy RAYNAUD (Q) : Les potions anti-alcool comme le citrate doivent-elles être prises avant, avec ou après la consommation d'alcool ?

(R) : *Le citrate doit être pris avant la consommation d'alcool car il joue sur la vidange gastrique : il limite un peu le pic d'alcoolémie, mais sans modifier le métabolisme de l'alcool.*

Jean LAMARCHE (Q) : Qu'en est-il des études validées sur un éventuel lien entre la consommation d'alcool et le cancer du pancréas ?

(R) : *Des études montrent que l'alcool est un facteur favorisant.*

### « Effets psychotropes aigus de l'alcool et substrats neurobiologiques de l'alcoolomanie »

Jean COSTENTIN, Professeur émérite de pharmacologie, Directeur de l'Unité de neuropsychopharmacologie CNRS (1984-2008), Directeur de l'unité de neurobiologie clinique CHU de Rouen (1999-2011), Président du centre national de prévention, d'études et de recherches sur les toxicomanies (CNPERT), membre de l'Académie nationale de médecine, membre de l'Académie nationale de Pharmacie.

Les effets psychotropes aigus de l'éthanol présentent certaines analogies avec l'intensification de la transmission GABAergique via les récepteurs de type GABA<sub>A</sub> qui sont des composants du canal membranaire aux ions chlorure (Cl<sup>-</sup>). L'éthanol agit au niveau d'un des constituants de ce canal ; ce faisant il accroît la conductance des ions Cl<sup>-</sup> (g Cl<sup>-</sup>). C'est ainsi qu'il reproduit divers effets des benzodiazépines (qui sont des co-agonistes de ces récepteurs GABA<sub>A</sub>) : sédation, désinhibition, anxiolyse et, aux plus fortes doses, sommeil, voire même anesthésie générale (coma alcoolique) et qu'il potentialise leurs effets. Certains de ces effets, ainsi que l'ivresse et la sensation de plaisir, sont relayés par des transmissions endocannabinoïdiques et leurs médiateurs (anandamide, diarachidonoylglycerol = DAG, virhodamine, noladin éther...) qui stimulent des récepteurs du type CB<sub>1</sub>, ainsi que par des transmissions endorphinergiques (endomorphines, enképhalines, dynorphines, béta-endorphine...) qui stimulent des récepteurs opioïdes de type mu, delta ou kappa. L'alcool mobilise en outre, pour ses effets psycholeptiques, des transmissions adénosinergiques qui stimulent des récepteurs du type A<sub>2a</sub> (expliquant leur antagonisme par la caféine, sollicitée pour pallier le coma éthylique résultant du « *binge drinking* »).

La sensation de plaisir émane surtout de l'intensification de la transmission dopaminergique, aux terminaisons de neurones qui prennent naissance dans l'aire du tegmentum ventral (mésencéphalique) et qui se projettent dans la partie latérale (« *shell* ») du noyau accumbens (« *striatum ventral* »), en regard de récepteurs du type D<sub>2</sub>. Cet effet est à l'origine de la dépendance psychique de toute drogue, au point d'en constituer la signature neurobiologique. Quand l'alcool disparaît la concentration extra-cellulaire / synaptique de dopamine chute, faisant succéder au plaisir, le déplaisir, la frustration, l'incomplétude, le malaise, le mal-être, la dysthymie, l'irritabilité et d'autres expressions liées à la dépression de l'humeur. Pour échapper à ces troubles, la victime a la solution trop facile de consommer à nouveau de l'alcool.

La dépendance à l'alcool s'édifie à partir du couple Pavlovien : alcool – plaisir. Plusieurs stratégies visent à rompre ce couple infernal : le blocage des récepteurs opioïdes de type mu (naltrexone), mu et kappa (nalméfène) ; le blocage des récepteurs cannabinoïdiques du type CB<sub>1</sub> (rimonabant); l'inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase (disulfiram) qui, accumulant de l'acétaldéhyde, substitue au plaisir de l'alcool le profond malaise suscité par l'acétaldéhyde.

La vulnérabilité à l'alcoolisme comporte des composantes génétiques, éducatives, culturelles ; elle a des relations avec le stress, l'anxiété, la dépression. Au niveau de l'amygdale, l'injection du corticotrophin releasing factor (CRF), en stimulant ses récepteurs du type 1 (CRF r 1), accroît la réponse au stress. Lors de l'abstinence alcoolique du sujet dépendant, la libération de CRF est accrue ; des antagonistes de ses récepteurs du type 1 (antalarmine, MTIP) s'opposent au « *binge drinking* ». Un autre neuropeptide, le neuropeptide Y (NPY), qui suscite, lui, de puissants effets anxiolytiques après son injection dans l'amygdale, s'oppose à la prise d'alcool chez le rat rendu dépendant.

A la phase d'abstinence survient, dans le noyau accumbens, une baisse de la transmission sérotoninergique ; elle pourrait être associée aux expressions dépressives et justifier le recours aux antidépresseurs de la famille des IRSS. Alors que l'alcool accroît, en aigu, la libération de dopamine, l'importance de cette libération est moindre chez le sujet dépendant, qui présente en outre une diminution de la densité des récepteurs D<sub>2</sub> dans son noyau accumbens. Une telle conjonction l'incite à accroître sa consommation d'alcool pour pallier la diminution de ses effets. Ce schéma physiopathologique invite à recourir à un agoniste partiel des récepteurs D<sub>2</sub>, tel l'aripiprazole, pour assurer une transmission dopaminergique stable et d'une intensité moyenne.

Dans le puzzle des médiateurs impliqués dans l'effet psychotrope de l'alcool et de la dépendance qu'il suscite, nous avons mis en exergue, outre la dopamine, le système GABAergique, l'adénosine, la sérotonine, les endorphines, les endocannabinoïdes, le CRF, le NPY. Cette complexité est sans doute très en deçà des mécanismes qui sont à l'œuvre.

## QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Claude MONNERET (Q) : L'expertise collective de l'INSERM de début 2014 a souligné que les effets néfastes de l'alcool étaient exacerbés chez les jeunes, dont le cerveau est encore en maturation. Quels sont les mécanismes impliqués, en particulier au niveau du cortex préfrontal ?

(R) : *Le cerveau de l'adolescent n'est pas fini, il est en construction. De la 13<sup>ème</sup> à la 22-24<sup>ème</sup> année surviennent des processus de maturation avec prolifération des ramifications cylindriques pour établir le maximum de connexions avec les éléments neuronaux de proximité. Certaines synapses, non impliquées dans un réseau fonctionnel, vont alors être éliminées : c'est l'élagage. Ainsi, il existe un équilibre entre la maturation et l'élagage. Durant cette phase critique de vulnérabilité du cerveau de l'adolescent, l'alcool provoque des modifications de la connectivité, avec des conséquences fonctionnelles immédiates et ultérieures. Les mécanismes régulateurs nés au niveau du cortex préfrontal, malmenés, ne vont pas avoir le développement fonctionnel normal.*

Jean-Luc WAUTIER (Q) : La consommation d'alcool augmente chez les sujets au-delà de 50 ans. Cela a-t-il un effet sur les différentes formes de démence ?

(R) : *Les voies métaboliques particulières de l'alcool sont responsables d'attaques radicalaires contre lesquelles le cerveau se défend de moins en moins bien avec l'âge. Si l'on peut voir un certain effet protecteur des polyphénols des vins rouges, notamment le resvératrol, contre ces agressions, le poison est dans la dose. La toxicité augmente donc avec l'âge mais la consommation d'alcool aussi.*

Marie-Claude GUELFY (Q) : Comment expliquer mon dégoût spontané et naturel à toute consommation d'alcool (néphalisme) ?

(R) : *Il faut dissocier vin et alcool. L'idée de l'alcool est peut-être associée à un événement négatif. Un déficit en aldéhyde déshydrogénase existe peut-être, comme chez les asiatiques chez qui la consommation d'alcool provoque une rubéfaction de la face, une chute tensionnelle, etc.*

Patrick MAGALOFF (Question non rédigée) : Dans le milieu sportif, on connaît la 3<sup>ème</sup> mi-temps. Quels conseils donner pour l'éviter ?

(R) : *L'alcool provoque des douleurs musculaires avec diminution de la performance. L'acidose lactique serait majorée par l'alcool, ce qui est à étudier.*

### « Le syndrome d'alcoolisation fœtale »

Gilles CRÉPIN, *Hôpital Jeanne de Flandre, CRU de Lille, membre de l'Académie nationale de médecine* et Philippe DEHAENE, *Pédiatre néonatalogiste, Centre Hospitalier de Roubaix.*

Des décennies après son identification, le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) reste, avec une incidence d'environ un pour cent des naissances, un problème de santé publique préoccupant. C'est la cause la plus fréquente de désordres cérébraux non génétiques. Son incidence est variable selon l'âge de la mère, les pays et l'ethnie. Quatre faits sont incontournables : un phénotype dose-dépendant, le cerveau est une cible privilégiée de l'alcool, une embryopathie évitable, l'alcoolisation féminine persiste et se modifie. Les malformations (malformations crânio-faciales, retard de croissance, cardiopathies, malformations oculaires, micro-encéphalie, atteintes neurologiques) et les anomalies neurocomportementales (déficit intellectuel, déficits cognitifs et désordres comportementaux, voire neuropsychiatriques) de cette embryofœtopathie sont corrélées aux composantes de l'alcoolisation maternelle. Les progrès en imagerie cérébrale, en biologie et en épidémiologie permettent d'améliorer la prise en charge et la prévention des séquelles après la naissance. Des inconnues persistent quant au danger des très faibles consommations d'alcool. Parmi les mesures de prévention, il reste capital de prôner l'option « zéro alcool » avant et pendant la grossesse. Les troubles causés par l'alcoolisation de l'embryon et du fœtus ne devraient plus être la première cause de déficit mental chez l'enfant. En définitive, en l'absence de preuves de l'innocuité des consommations modérées, s'abstenir de boissons alcooliques ou alcoolisées est la meilleure décision que puisse prendre une future mère.

## QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Patrick MURA (Question non rédigée) : Les marqueurs biologiques de l'alcoolisation chronique sont-ils utilisés pour surveiller les mères ?

(R) : *Oui, on les a utilisés pendant la grossesse quand on suspectait une alcoolisation. Chez le nouveau-né, les acides gras sont dosés actuellement dans le méconium dans une enquête en Seine-Maritime, mais je n'ai pas étudié la question.*

Jean-Paul TILLEMENT (Question non rédigée) : Quel est le métabolisme de l'alcool chez le fœtus ?

Gilles CRÉPIN (R) : *Je ne peux pas répondre, mais le métabolisme de l'alcool chez le fœtus est très retardé par rapport à la femme. En plus de malformations, il y a donc un surdosage d'alcool puisqu'il n'est pas éliminé.*

Jean-Pierre GOULLÉ (R) : *L'accumulation de l'alcool est plus importante dans les tissus fœtaux car le foie du fœtus n'est pas mature et n'est pas capable d'assurer le métabolisme de l'alcool. L'alcoolisation fœtale provoque donc une atteinte rapide des cibles, dont le cerveau.*

Jean COSTENTIN (Q) : Y a-t-il synergie pour le SAF entre alcool, café et tabac, si communément associés ?

(R) : *Oui, la consommation d'alcool et de tabac augmente les retards de croissance intra-utérins. Certaines femmes suivies sont décédées de cirrhose à l'âge de 25 ans (exemple d'une femme qui consommait jusqu'à un pack de 24 canettes de bière par jour, soit 6 litres). Le tabac, souvent associé, provoque surtout des retards de croissance, plus que des malformations.*

Le Président Jean-Pierre FOUCHER remercie les orateurs et donne rendez-vous à 14 h 00.

La séance est levée à 12h.



**ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE**  
Fondée le 3 août 1803  
sous le nom de Société de Pharmacie de Paris  
Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877



## Compte rendu de la séance thématique bi-académique « Lutte contre l'alcoolisme : réalités et perspectives »

**Mercredi 19 novembre 2014 de 14 h 00 à 17 h 00**

**Accueil** par **Jean-Pierre FOUCHER**, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie* et **Yves LOGEAIS**, *Président de l'Académie nationale de médecine*.

Jean-Pierre FOUCHER accueille le Président de l'Académie nationale de médecine, Yves LOGEAIS, ainsi que son Secrétaire Perpétuel, Raymond ARDAILLOU, et présente le programme de l'après-midi. Puis il salue la présence de deux enfants de Roger NORDMANN qui a participé à la préparation de cette séance jusqu'à son décès.

### « **Hommage à Roger NORDMANN** »

Yves LOGEAIS, *Président de l'Académie nationale de médecine*.

L'alcoolisme reste un problème de santé publique malgré les progrès réalisés. En ouvrant cette séance, le Président Yves LOGEAIS a souhaité rappeler Roger NORDMANN, membre de l'Académie nationale de médecine, qui a participé activement à la préparation de cette séance avant d'être emporté brutalement le 25 janvier 2014 à l'âge de 88 ans. Roger NORDMANN était très impliqué dans l'alcoolisme et la lutte contre l'alcoolisme.

### « **Traitement des troubles de l'usage d'alcool : quelles options pharmacologiques ?** »

Henri-Jean AUBIN, *Professeur de médecine à l'Université Paris-Sud 11, INSERM U669, Praticien hospitalier Hôpital Paul Brousse, Villejuif, Président de la Société Française d'Alcoologie, Président de la Collégiale d'Addictologie de l'AP-HP*.

Quels sont aujourd'hui les objectifs et les options pharmacologiques de la prise en charge de la dépendance à l'alcool ? L'agence européenne du médicament a validé la réduction de la consommation excessive d'alcool comme objectif intermédiaire dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool, le but ultime étant l'abstinence totale. En dehors du traitement du sevrage, les médicaments ayant aujourd'hui une autorisation de mise sur le marché (AMM) visent surtout le maintien de l'abstinence ou la prévention des rechutes : disulfirame (1964), acamprosate (1987), naltrexone (1996). Le dernier à avoir obtenu une AMM, le nalméfène (2013), a été développé pour réduire la consommation chez des patients non sevrés, avec une prise à la demande, ce qui constitue un changement de paradigme dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Depuis mars 2014, le baclofène peut être prescrit dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation pour maintenir une abstinence après sevrage, ou pour réduire la consommation. D'autres médicaments - ayant déjà tous une AMM dans une autre indication que le trouble de l'usage d'alcool - comme le GHB (gamma hydroxy butirate de sodium), le topiramate et la gabapentine, sont en développement et pourraient être d'autres options pour réduire la consommation d'alcool ou maintenir l'abstinence. Ainsi, on assiste à une évolution du dogme de l'abstinence totale et définitive à la possibilité de réduire la consommation pour diminuer les risques associés.

### **QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES**

Jean-Pierre OLIÉ (Q) : Que sait-on des interactions entre les médicaments destinés à une réduction de la consommation et une ingestion éventuellement massive d'alcool ?

(R) : L'alcool provoque une majoration des effets sédatifs de ces substances, avec altération de la vigilance, somnolence, troubles visuels, vertiges. Il existe des études d'interaction et de tolérance entre nalméfène et consommation d'alcool. On sait que des doses élevées d'alcool associées au baclofène provoquent des soucis de tolérance dans la vie. La naltrexone est moins bien supportée : quand on boit, le plaisir des premiers verres est atténué.

Jean COSTENTIN (Q) : L'effet placebo ne majore-t-il pas considérablement l'effet des médicaments "actifs" ?

(R) : Oui, le placebo fait plus de 50% de l'effet observé, mais ce que l'on cherche, c'est l'efficacité, même s'il existe un effet placebo en plus de l'activité propre du produit.

Jean COSTENTIN (Q) : L'oxybate et le baclofène ne créent-ils pas de dépendance intrinsèquement ?

(R) : Oui, avec le GHB c'est très clair : il y a des personnes qui ont développé une tolérance, avec des troubles du comportement et un sevrage terrible avec delirium tremens. Avec le GHB, l'expérience est donc partagée. Quant au baclofène, il ne doit pas être arrêté brutalement en raison des risques d'accidents et des troubles du comportement.

Jean-Gérard GOBERT (Q) : Qu'en est-il des fortes doses de baclofène prises par certains patients ?

(R) : L'américain dont j'ai parlé a pris de plus en plus de comprimés jusqu'à ce qu'il observe un effet, puisqu'il n'avait pas d'effets indésirables. J'ai un patient qui, à 50 comprimés, soit 500 mg, ne ressent ni effet ni effets indésirables. Ce que l'on cherche à savoir, c'est ce qui va arriver en premier entre les deux. Dans le cas présenté, c'est un échec du produit.

Jean-Philippe HUSSON (Commentaire non rédigé) : Un médicament est un produit chimique. Nous avons été frustrés de ne pas avoir la structure des produits, mais seulement des noms (défaut des pharmaciens). Les médecins devraient rattacher un nom à une formule.

(R) : Effectivement, j'ai l'habitude de parler à des médecins, mais j'aurais dû penser que je m'adressais à des pharmaciens.

#### « L'alcool, un danger mortel sur la route »

Patrick MURA, Chef du service de toxicologie et pharmacocinétique, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, membre de l'Académie nationale de Pharmacie.

Parmi les facteurs d'origine exogène impliqués dans la survenue d'accidents de la route, à côté des stupéfiants et en particulier du cannabis, l'alcool occupe une part prépondérante. Le taux d'implication de l'alcool dans les accidents mortels est une constante depuis plusieurs années, se situant autour de 30%. Si les accidents de la route constituent la première cause de mortalité chez les jeunes (752 jeunes de 18 à 24 ans tués sur les routes en 2012 en France), l'alcool n'y est pas étranger, présent chez 25% des personnes tuées chez les 18-24 ans. Concernant les accidents corporels, 5240 accidents se sont produits en 2012 avec au moins un des conducteurs présentant une alcoolémie supérieure à 0,5 g/L. Ce triste constat s'explique par les effets néfastes de l'alcool sur l'aptitude à conduire un véhicule en toute sécurité. Diminution des réflexes, augmentation des temps de réaction, rétrécissement du champ visuel, augmentation de la sensibilité à l'éblouissement, surestimation des capacités, prises de risque inconsidérées sont autant d'effets délétères liés à l'alcoolisation. Certaines études cas-témoins ont permis d'évaluer le sur-risque d'accident lié à une prise d'alcool. Une étude française réalisée sur 900 conducteurs impliqués dans un accident et 900 sujets témoins a révélé un odds-ratio de 3,8 pour des alcoolémies supérieures à 0,5 g/L. Une autre étude de grande envergure réalisée en France (étude SAM) a même révélé un odds-ratio de 32 avec des alcoolémies supérieures à 1,6 g/L. Les alcoolémies observées chez les conducteurs impliqués dans un accident mortel sont généralement très élevées : une étude récente réalisée dans 16 départements du Sud-Ouest et du Centre-Ouest sur 503 conducteurs décédés a mis en évidence une alcoolémie moyenne de 1,84 g/L (déviation standard : 0,86).

Pour faire face à ce fléau, une réglementation a été mise en place dans la plupart des pays. Si la tolérance zéro est en vigueur dans certains pays, la plupart ont établi un seuil légal d'alcoolémie chez les conducteurs, allant de 0,2 à 0,8 g/L selon les pays. La France se distingue avec plusieurs seuils : 0,5 g/L (contravention), 0,8 g/L (délit) et 0,2 g/L pour les conducteurs de transport en commun. En France, dans le cadre des visites médicales d'aptitude à la conduite effectuées par des médecins agréés, les résultats de certains marqueurs biologiques de l'alcoolisme sont utilisés (Gamma GT, VGM, CDT, transaminases,



éthylglucuronide), avec des spécificités et des sensibilités très différentes qu'il conviendrait de mieux faire connaître pour faire éventuellement évoluer les pratiques.

Dans le cadre de la sécurité routière, l'intérêt de mettre en évidence une consommation chronique excessive réside dans la cascade qu'elle induit, avec l'augmentation des occasions de consommation excessive d'alcool, donc du risque de conduite sous influence, d'où une augmentation du risque d'accidents de la route.

En conclusion, depuis une quinzaine d'années la prévalence des conducteurs alcoolisés (> 0,5 g/L) impliqués dans les accidents mortels de la route reste constante à 30 % ; le combat continue donc. A partir d'une alcoolémie à 0,5 g/L, le sur-risque d'accident croît de manière exponentielle en fonction du niveau d'alcoolisation, pouvant atteindre des valeurs faramineuses (> 1,20 ; O.R. = 89). Le seuil de 0,5 g/L est parfaitement adapté. Dans le cadre de la restitution du permis de conduire, de nombreux marqueurs biologiques sont aujourd'hui disponibles et utilisables par les médecins agréés pour les permis de conduire parmi lesquels les CDT (transferrine déficiente en carbohydrates) et l'éthylglucuronide méritent toute leur place pour mieux apprécier l'état de dépendance du conducteur. Dans les cas de suppression du permis de conduire pour des durées de 3 mois ou plus, l'analyse de l'éthylglucuronide dans les cheveux devrait être envisagée comme c'est pratiqué dans plusieurs pays européens (Allemagne, Suisse, Italie ...).

### QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Claude DREUX (Q) : La lutte contre l'alcoolisme au volant est-elle suffisante alors que la prévalence de l'alcoolisme ne varie pas ? L'alcool ne constitue-t-il pas plutôt une circonstance atténuante et non une circonstance aggravante dans certaines régions viticoles particulièrement ?

(R) : *Ma présentation repose sur des notions scientifiques. L'efficacité de la prévention est évidente : on en est aujourd'hui au même point qu'en 2010, avec un taux d'alcoolisation de 30 % dans l'implication de l'alcool dans les accidents de la route. Cela permet de juger de l'efficacité de la politique de lutte. En réponse à la deuxième question, en toxicologie l'alcool n'est pas considéré comme une circonstance atténuante dans les crimes et les délits.*

Pierre GODEAU (Q) : Quelle est la médiane de l'alcoolémie chez les conducteurs décédés dans un accident de la route ? Les dosages capillaires sont-ils les mêmes dans les cheveux et dans le reste du système pileux ?

(R) : *Il existe une variabilité avec l'âge. Ainsi, la prévalence des conducteurs alcoolisés décédés est inférieure à 10 % après 75 ans, mais on ne peut pas mettre en doute les études. Les dosages sont possibles dans tout le système pileux, par exemple chez les "crânes rasés". Cependant, pour le suivi du sevrage alcoolique et le contrôle de l'abstinence, il faut tenir compte de la vitesse de pousse du poil.*

Jean-Gérard GOBERT (Q) : Pourquoi une telle hétérogénéité d'appréciation des médecins agréés pour la restitution du permis de conduire dans un pays comme la France où la législation est très prégnante ?

(R) : *Je suis aussi surpris que vous. C'est la même question pour les stupéfiants.*

Jean-Yves LE GALL (Q) : D'un point de vue pragmatique, quelles sont les méthodes analytiques utilisées et leur prix de revient ?

(R) : *Pour le dosage de l'éthylglucuronide, on utilise la CG-MS par exemple. En dépistage, le coût est d'environ quinze euros. Les analyses effectuées par spectrométrie coûtent environ quatre-vingt euros. La question à se poser est de savoir si des économies de quelques dizaines d'euros sont valables.*

Alain ASTIER (Question non rédigée) : La notion de seuil est une notion statistique. Quelle est la pertinence individuelle d'un seuil à 0,5 g/L par rapport à des critères individuels de tolérance à l'alcool ?

(R) : *Il existe deux types de législation. Aux Etats-Unis, le premier tri est effectué sur le comportement en faisant marcher les sujets, puis des dosages sont réalisés. En France, on pratique des analyses mais qui ne vont pas détecter des troubles du comportement.*

### « L'alcoolisme des jeunes »

Jean LAMARCHE, *membre de l'Académie nationale de Pharmacie.*

Sur la base de l'enquête ESCAPADE, l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) a comptabilisé une fois par an l'évolution de l'ivresse alcoolique chez les jeunes de 17 ans. De 2000 à 2011 (derniers chiffres parus), on passe de 55 à 59,8 % des jeunes concernés.

L'usage régulier de l'alcool est beaucoup moins alarmant puisqu'il varie entre 8,9 et 14,5 %. La consommation régulière consiste chez les jeunes à abuser de l'alcool au moins 10 fois par mois, elle est

plus importante chez les garçons (15,2 % versus 5,6 % pour les filles). Le plus inquiétant, c'est l'augmentation régulière des alcoolisations ponctuelles importantes (5 verres en une même occasion pas forcément accompagnées d'ivresses) puisque 53,2 % des jeunes de 17 ans déclaraient avoir eu ce comportement en 2011 au cours du dernier mois écoulé.

On peut considérer que cette alcoolisation des jeunes commence lors du passage dans la classe de troisième, elle se passe en soirées dans des appartements laissés à disposition par les parents, chacun apportant son obole (environ 5 €). Le fait de faire comme tous les autres jeunes étant le facteur qui me paraît le plus important, il s'agit d'une mode actuelle directement issue du contexte de notre société. L'ivresse qui se produit fort rapidement provoque une levée des inhibitions de toutes sortes certes recherchée mais non obligatoire. Il faut savoir qu'à Paris comme en province, il n'y a pas de soirées jeunes sans alcool.

Etudier l'alcoolisme chez les jeunes entre 15 et 20 ans me paraît indispensable mais sans utilité si on ne se penche pas sur les comportements de toutes les personnes et de tous les facteurs de l'environnement. Les addictions potentiellement nocives se développent très jeunes et quelles qu'elles soient, il faut veiller à les faire cesser le plus vite possible. C'est d'autant plus facile à faire que les parents les repèrent tôt. La liste est longue. Cela n'empêchera jamais l'expérimentation mais cela en diminuera grandement les dommages. Pratiquement aucun jeune ne s'alcoolise s'il n'a déjà fumé. Aussi sur ce point précis une mise en garde précoce contre la tentation d'une première cigarette marche très bien, c'est un fait que j'ai souvent constaté. Evidemment rien ne vaut l'exemple... mais, comment faire quand les parents fument devant les enfants et boivent de l'alcool en dehors des repas ?

Pour conclure, l'alcoolisme chez les jeunes est un problème majeur de société, en constante augmentation en pourcentage et en valeur absolue depuis dix ans et non résolu à ce jour. Il n'existe aucun traitement médicamenteux. Seule une prise de conscience nationale plus forte, accompagnée de mesures appropriées, peut inverser ce phénomène. Tout passe par l'éducation.

#### **QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES**

Patrick BOURRINET (Commentaire non rédigé) : Je viens défendre PASTEUR dont la phrase exacte est : "Le vin est la plus saine et la plus hygiénique des boissons, à condition de ne pas en abuser".

Claude MONNERET (Q) : Que pensez-vous des jeunes qui sont consommateurs d'alcool, de tabac et de cannabis (2 % selon l'expertise collective INSERM 2014) qui sont responsables de 78 % des cancers des voies aérodigestives ?

(R) : *Il n'existe pas de consommateur de cannabis qui ne fume pas de tabac.*

#### **« Place de l'alcool dans la santé publique en France »**

Gérard DUBOIS, *président de la Commission Addictions de l'Académie nationale de médecine*

L'alcool est un produit à deux faces, véritable Janus de la santé publique. Cette situation se ressent dans les aspects législatifs et réglementaires, faits de successions d'actes courageux suivis de reculades. Ainsi, la loi du 10 janvier 1991, dite Loi Evin, est suivie d'une litanie de reculs qui l'ont édulcorée, jusqu'à l'ouverture de l'Internet, prisé par les jeunes, à la promotion des boissons alcooliques. C'est la raison pour laquelle l'Académie nationale de médecine a demandé en 2012 un retour aux principes initiaux de la Loi Evin. L'alcool reste, à l'évidence, le sujet d'intérêt général liguant contre lui le plus grand nombre d'intérêts particuliers.

#### **QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES**

Claude CHOISY (Commentaire) : A l'époque de PASTEUR, il n'y avait pas la qualité de l'eau d'aujourd'hui. Déjà les Pharaons distribuaient de la bière pour éviter que la population ne boive l'eau du Nil.

#### **Conclusion : « L'apport du Professeur Maurice Tubiana dans la genèse de la loi de janvier 1991 de lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme »**

Claude EVIN, *Directeur général de l'ARS d'Ile-de-France, Ancien Ministre de la Santé*

Nous avons à faire à un problème de santé publique sur lequel je continue à travailler. En effet, une loi ne suffit pas pour conduire une politique de santé publique. La politique ne peut prendre des mesures que s'il y a une mobilisation contre le tabac et l'alcool, dont a parlé Gérard DUBOIS. Un mouvement doit se former,

ce qui a été le cas pour la loi qui a été mise en place. Maurice TUBIANA a joué un rôle particulièrement déterminant avec ses quatre collègues pour faire avancer la discussion.

La loi de 1991 sur l'alcool a beaucoup évolué. Elle porte sur la publicité (qui est différente pour le tabac), la consommation (vente aux mineurs, dans les enceintes sportives, etc), les prix et les taxes. En ce qui concerne le tabac, la loi a seulement été précisée par deux décrets, mais elle a peu bougé. Concernant l'alcool, la question de la publicité a été entièrement détricotée. Toutes les actions de lobbying qui s'exercent sur l'alcool, mais aussi sur les parfums, n'ont pas servi ceux qui ont été mis en avant par la loi. Dans le cadre des recommandations et des conclusions à présenter, la loi de 1991 prévoyait le respect de la législation (qui n'est pas satisfaisante). Il faut donc plaider pour faire respecter la loi qui ne répond qu'à une partie de la problématique. Il faut aussi insister sur d'autres éléments tels que la prévention, vu le poids des conduites addictives sur les accidents et les dommages, parfois irréversibles, sur la santé, et sanctionner les incitations à la consommation excessive d'alcool. Dans la loi qui va être présentée, il existe des dispositifs dans ce sens pour protéger notre jeunesse. La protection à certaines périodes de la vie, notamment chez les jeunes et au cours de la grossesse, doit être respectée. Il faut respecter l'information des professionnels de santé, les former en formation initiale et en formation continue, et les sensibiliser au repérage précoce de la consommation excessive d'alcool, la modération étant un critère très subjectif. Il faut structurer le parcours de soins coordonnés pour la prise en charge des patients. Enfin, il est nécessaire de pouvoir développer la recherche sur les nouveaux traitements, la dépendance, les conduites addictives.

Claude EVIN remercie l'assemblée d'avoir pu avoir ces échanges.

**Conclusion générale par Jean-Pierre FOUCHER, Président de l'Académie nationale de Pharmacie et Yves LOGEAS, Président de l'Académie nationale de médecine.**

Jean-Pierre FOUCHER insiste sur le travail qu'il reste à faire, même si la consommation d'alcool a diminué. Ce qui est nécessaire et qu'il faut obtenir :

- un retour aux principes initiaux de prévention de l'alcoolisme et donc l'application stricte de la loi du 19 janvier 1991, dite loi Evin, interdisant la publicité audio-visuelle et affichée sur les boissons alcoolisées. Malheureusement, l'Internet favorise ce détournement. Par ailleurs, le seuil légal d'alcoolémie semble adapté ;
- la mise en place d'un enseignement obligatoire et spécifique dans les établissements scolaires, précisant à la fois les dangers individuels irréversibles lors de la maturation du cerveau et collectifs comme les accidents de circulation ;
- le développement des mesures de contrôle et de diagnostic de l'imprégnation alcoolique et simultanément des drogues qui lui sont associés ;
- de mieux enseigner aux professionnels de santé la prise en charge et le traitement des maladies alcooliques ;
- la promotion des recherches visant à mieux comprendre les mécanismes d'acquisition des dépendances et plus particulièrement celle à l'alcool ;
- la recherche de nouvelles substances permettant, soit le sevrage sec de la consommation d'alcool, soit sa suppression progressive dans un contexte de réduction du risque.

Yves LOGEAS estime que les propositions de l'Académie nationale de Pharmacie sont pertinentes et les adopte. Jean-Pierre FOUCHER précise que ce sont des points de réflexion, mais pas des recommandations.

Jean-Pierre FOUCHER remercie les orateurs et lève la séance à 17h 20.