CONGRÈS

Pr Mickael Naassila[1,2], Dr Martine Cador[3], Pr Amine Benyamina[4], Pr Alain Dervaux[1], Dr Nicolas Cabé[5], Dr Amandine Luquiens[6], Dr Valérie Mezger[7], Dr Fabien Gierski[1,8], Pr Maurice Dematteis[9], Pr Henri-Jean Aubin[10], Pr François Paille[11], Mme Valérie Saintoyant[12], Dr Marie-Louise Kemel[13], Dr Bernard Poulain[13], Dr Étienne Hirsch[13]

[1] INSERM U1247, Groupe de recherche sur l'alcool et les pharmacodépendances, Université de Picardie Jules Verne, Amiens
[2] Président de la Société française d'alcoologie, Amiens
[3] Institut neurosciences cognitives et intégratives d'Aquitaine – INCIA, CNRS-UMR 5287, Université Victor Segalen, Bordeaux
[4] Président de la Fédération française d'addictologie, Paris, Département de psychiatrie et d'addictologie, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, Université Paris-Sud
[5] EPHE, INSERM, U1077, Université de Caen Normandie, Service d'addictologie, CHU de Caen
[6] Département de psychiatrie et d'addictologie, Hôpital Paul Brousse, Villejuif
[7] CNRS, UMR7216 Épigénétique et destin cellulaire, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris
[8] Laboratoire Cognition, santé, société (C2S, EA6291) et INSERM U1247, Université de Reims Champagne-Ardenne
[9] Service d'addictologie, CHU Grenoble Alpes, UFR de médecine, Université Grenoble Alpes
[10] Équipe Addictologie, Unité INSERM 1018 – CESP, Université Paris-Sud, Hôpital Paul Brousse, Villejuif
[11] Service de médecine Interne – addictologie, CHU de Nancy, Faculté de Médecine de Nancy
[12] Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives, Paris
[13] Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé – Aviesan, ITMO Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie

1ère Journée nationale de la recherche en alcoologie

13 mars 2018, Paris

Résumé

La 1ère Journée nationale de recherche en alcoologie s'est tenue le 13 mars 2018 à Paris sous l'égide de l'Institut thématique multi-organismes (ITMO) "Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie" de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN) et de la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA). Cette journée était co-organisée par la Société française d'alcoologie (SFA) et la Fédération française d'addictologie (FFA). L'objectif principal de cette journée était de tracer les perspectives de la recherche nationale en alcoologie dans un contexte où les connaissances et les avancées scientifiques doivent participer à faire progresser les politiques publiques de lutte contre la consommation nocive d'alcool, la prévention, la prise en soins et la priorité accordée à la recherche. La faible priorité accordée à ces thématiques de recherche n'est pas à la hauteur de l'ampleur des dommages sanitaires et sociaux causés par la consommation à risque et nocive d'alcool. Cette journée a été l'occasion de présenter les dernières avancées de la recherche française en alcoologie dans les différents champs : les politiques de prévention, l'addiction à l'alcool et ses comorbidités, les modèles expérimentaux chez l'animal, l'alcoolisation fœtale, le *binge drinking* chez les jeunes, les relations avec les troubles du sommeil et la douleur, la thérapeutique actuelle et la conduite des essais cliniques. La journée s'est achevée par une table ronde dont la conclusion majeure a conduit à proposer la création d'un Groupement de recherche (GDR) sur les addictions afin de fédérer toute la recherche compétitive dans ce champ au niveau national et de la rendre ainsi plus lisible et visible. Ce GDR, à l'instar d'une véritable *task force*, contribuera certainement à augmenter la force de frappe de notre pays dans ce champ de recherche et à gagner en visibilité au niveau international.

Introduction

La 1ère Journée nationale de recherche en alcoologie s'est tenue le 13 mars 2018 à Paris sous l'égide de l'Institut thématique multi-organismes (ITMO) "Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie" de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN) et de la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA). L'alliance AVIESAN rassemble les grands acteurs en sciences de la vie et de la santé en France et est constituée de neuf ITMO. Elle est née de la volonté d'accroître les performances de la recherche française, en favorisant sa cohérence, sa créativité et son excellence. L'ITMO "Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie" réunit les acteurs de la recherche française menée

dans le champ du système nerveux, qu'elle soit fondamentale ou clinique, et est en charge de la coordination nationale et de la stratégie de recherche du domaine.
Cette journée était co-organisée par la Société française d'alcoologie (SFA) et la Fédération française d'addictologie (FFA). L'objectif principal de cette journée était de tracer les perspectives de la recherche nationale en alcoologie dans un contexte où les connaissances et les avancées scientifiques doivent participer à faire progresser les politiques publiques de lutte contre la consommation nocive d'alcool, la prévention, la prise en soins. Cependant, la recherche en alcoologie a besoin d'être beaucoup plus soutenue. La faible priorité accordée à la recherche en alcoologie en France n'est pas à la hauteur de l'ampleur des dommages sanitaires et sociaux causés par la consommation à risque et nocive d'alcool. Par exemple, l'Institut national du cancer (INCa), qui a déjà lancé plusieurs appels à projets sur le thème du cancer et du tabac, vient seulement de prendre conscience de la priorité à accorder à la thématique cancer et alcool en lançant cette année un appel à projet (http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/DEPREV2018) qui comprend un volet alcool et prévention. L'alcool est responsable d'environ 15 000 morts par an à cause du cancer (Guérin et al., 2013).
La consommation d'alcool coûte à notre pays 120 milliards d'euros par an (Kopp, 2015) et c'est l'une des toutes premières causes d'hospitalisation (Paille et Reynaud, 2015).
Dans un article publié en 2014, Savic et Room ont rapporté que la France était à la traîne en termes de nombre de publications scientifiques sur l'alcool (figure 1A). Ce positionnement bien entendu ne prend pas en compte la qualité des publications, mais simplement leur nombre. Ces auteurs rapportent aussi, et cela est encore plus intéressant, qu'il existe une corrélation entre ce positionnement des pays et la force avec laquelle ils luttent contre les consommations nocives d'alcool (figure 1B). Cet aspect a d'ailleurs été aussi rappelé récemment dans le rapport de la Cour des comptes sur "Les politiques de lutte contre les consommations nocives d'alcool" qui souligne un certain laxisme de nos décideurs.
En dépit de cette faible priorité accordée à la recherche sur l'alcool, la France possède une expertise très forte, mais dispersée et qui a besoin d'être fédérée. La France va organiser le prochain congrès de la Société européenne de recherche biomédicale sur l'alcoolisme (ESBRA) en 2019. La France a participé ou a coordonné des projets européens de recherche sur l'alcool, comme le projet AlcoBinge (impact du *binge drinking* sur le cerveau des jeunes et la vulnérabilité à l'addiction) ou le projet Imagen (facteurs biologiques, psychologiques et environnementaux pendant l'adolescence qui peuvent influencer le développement du cerveau et la santé mentale). Deux programmes hospitaliers de recherche clinique nationaux en cours portent sur l'alcool : NALMECiR (efficacité du nalméfène chez le patient cirrhotique) et IFACAP (efficacité de l'intervention brève chez les jeunes alcoolisés et admis au service des urgences). L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) a labellisé au 1er janvier 2018 une équipe travaillant exclusivement sur l'addiction à l'alcool : le Groupe de recherche sur l'alcool et les pharmacodépendances (GRAP) à Amiens.

La France est donc en capacité de mener des recherches de pointe en alcoologie et de rivaliser avec le reste du monde même si d'autres pays ont depuis longtemps parié et misé sur cette thématique de recherche. Il faut noter par exemple que les États-Unis, qui sont souvent cités lorsque l'on parle de recherche, ont une position quasi hégémonique en recherche sur l'alcoologie avec l'Institut national sur l'abus d'alcool et l'alcoolisme (NIAAA), son budget de 467 millions de dollars (en 2017), ses 20 instituts de recherche sur l'alcool, ses dizaines d'équipes de recherche complètement dédiées à l'alcool et ses centaines de chercheurs sur l'alcool.
De nombreuses équipes travaillent sur la thématique alcool en France même si ce n'est pas leur thématique principale. La France a environ une vingtaine d'équipes de recherche

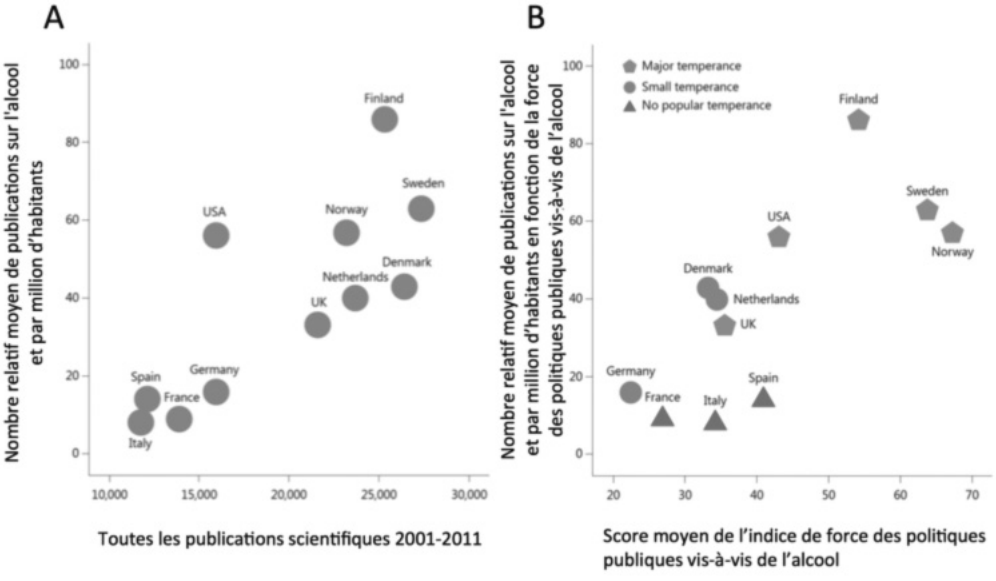

Figure 1. – Place de la France en termes de nombre moyen de publications scientifiques sur l'alcool rapporté au nombre d'habitants (A). Nombre moyen de publications scientifiques sur l'alcool rapporté au nombre d'habitants en fonction d'un score moyen de l'indice de force des politiques publiques vis-à-vis de l'alcool (B). D'après Savic et Room, 2014.

qui travaillent sur l'alcool lorsque l'on regarde la recherche clinique et fondamentale. Cette recherche nationale a besoin d'être soutenue et fédérée, et c'est dans ce contexte que la MILDECA a financé en 2017 la création de deux réseaux de recherche sur les addictions, dont un spécifiquement sur l'alcool, le Réseau national de recherche en alcoologie (REUNIRA).

C'est aussi dans ce contexte de structuration de la recherche que la 1ère Journée nationale de recherche en alcoologie a été organisée, de manière à initier une dynamique nationale de réflexion sur les moyens de renforcer cette thématique et créer des synergies entre les équipes, les chercheurs, les cliniciens, les politiques, les associations d'entraide et le grand public. Il est aussi important de ne pas laisser le champ libre aux alcooliers qui depuis de très nombreuses années organisent des journées sur la recherche alcool sous l'égide maintenant de la Fondation de France avec la Fondation pour la recherche en alcoologie (FRA, ex-IREB). Les alcooliers injectent en effet directement environ 200 000 euros par an pour 20 à 30 projets de recherche. Pour éviter des conflits d'intérêts évidents, c'est à nos agences publiques de financement de la recherche et à nos instituts publics de financer la recherche sur l'alcool en France et non pas à des instituts pour lesquels se pose clairement la question du conflit d'intérêts.

Le présent article rapporte les résumés des différentes interventions et des conclusions de la table ronde.

Communications

Introduction

Mme Valérie Saintoyant, déléguée de la MILDECA

Depuis de très nombreuses années, la recherche occupe une place primordiale dans la définition de l'action publique proposée par la MILDECA, tant, dans le domaine des drogues, il faut pouvoir s'appuyer sur des données scientifiques pour dépasser les clivages idéologiques. C'est vrai pour toutes les substances psychoactives, mais peut-être encore un peu plus pour l'alcool. En effet, l'alcool entend occuper une place à part, se réclamant composante majeure du patrimoine et du terroir français et figure particulière dans l'imaginaire collectif. Pourtant, la vision positive de l'alcool, comme partie intégrante de la culture française et synonyme de convivialité, doit être nuancée par la mise en évidence des dommages sanitaires et sociaux (un Français sur cinq se dit aujourd'hui très affecté par les dommages subis par l'alcoolisation de tiers ; la consommation d'alcool est omniprésente dans les violences, impliquée dans 30 % des condamnations pour violences, 40 % des violences familiales, 30 % des viols et agressions, un tiers des accidents mortels de la route), ainsi que par les récits de vie sur les risques qui y sont liés : quotidiens marqués par les violences, notamment conjugales ; progressive désocialisation liée à l'alcool ; parcours professionnels affectés par l'incitation à la consommation ; vies brisées après un décès ou un accident grave ; fêtes gâchées par des comas éthyliques, des violences ou des accidents de la route.

Par sa contribution à la réflexion et à la diffusion de connaissances sur les dommages liés à la consommation d'alcool, cette journée concourt à des choix individuels et collectifs plus éclairés. Au-delà, l'enjeu est de mobiliser décideurs et citoyens pour faire changer les regards de la société sur les consommations d'alcool et au final ces consommations elles-mêmes. Le discours ne fait pas tout, les résultats dépendront aussi de la cohérence des actions qui seront menées en matière de prévention et d'éducation, de soin et d'accompagnement, ainsi que de régulation, voire de sanction.

La MILDECA salue l'ensemble des chercheurs et cliniciens qui ont choisi de mener des recherches dans ce domaine, encore insuffisamment valorisées dans le paysage académique alors qu'elles sont essentielles pour faire progresser les stratégies thérapeutiques et les pratiques professionnelles. C'est la raison pour laquelle la MILDECA soutient en lien avec le Ministère de la recherche et les alliances AVIESAN et ATHENA (Alliance thématique nationale des sciences humaines et sociales) les initiatives propices à la mise en réseau des chercheurs telle que celle impulsée par l'équipe Inserm Eri 24 dirigée par le Professeur Naassila (réseau REUNIRA). C'est ainsi, par la mobilisation de tous, éclairée par la recherche, que nous parviendrons à une action plus collective, pragmatique et efficace au service de nos concitoyens, en particulier les jeunes générations que nous avons la responsabilité de protéger des dommages sanitaires et sociaux engendrés par l'alcool.

La prévention à l'épreuve de la politique et de l'actualité

Pr Amine Benyamina

La prévention en alcoologie concerne à la fois la santé (conséquences médicales, addiction), la vie privée (grossesse, bien-être des enfants), la sécurité (au travail, sur la route) et la justice (violences). Elle doit améliorer la connaissance des effets et des conséquences de la consommation d'alcool (selon la quantité). Concernant la maladie alcoolique, il faut passer d'une responsabilité individuelle à une responsabilité du produit et de la société. Les alcooliers veulent le retour à une responsabilité individuelle pour dédouaner le produit alcool et la responsabilité du marketing. Au sujet de l'usage et du mésusage de l'alcool, une difficulté est la vulgarisation des données scientifiques (exemple du détournement par les alcooliers des seuils dits "à faible risque" de l'OMS).

Chaque grande décision en prévention a fait parler d'elle, avec par exemple l'interdiction en 1956 de servir à la cantine des boissons alcoolisées aux moins de 14 ans, les différents seuils pour le délit d'alcoolémie et la conduite automobile, la loi Évin, ou encore l'interdiction de vente aux mineurs en 2009. À chaque fois, il y a eu confrontation entre les intérêts des citoyens en termes de santé et de sécurité et les intérêts économiques de la filière alcool.

Qu'en est-il aujourd'hui ? Une loi Évin qui a été détricotée au bénéfice d'intérêts économiques par les politiques, à la demande des lobbies. Une filière alcool qui, d'un côté, fait

capacités de prise de décision dans la tâche du *Rat gambling task* sans modification de la transmission dopaminergique du noyau accumbens mesurée ex vivo par la technique de *Fast scan cyclic voltammetry* (Sauton et al., en préparation). Nous avons aussi démontré que le *binge drinking* est réduit par la N-acétylcystéine, un agoniste mGlu4/7 (Lebourgeois et al., 2018a,b) et les différents traitements utilisés en clinique actuellement (acamprosate, naltrexone, nalméfène, baclofène et GHB) (Gonzales Marin et al., en préparation). Tous ces résultats indiquent que notre modèle présente une bonne validité prédictive et d'apparence.

Enfin, nous utilisons un modèle unique en France et rare en Europe pour étudier l'addiction à l'alcool, le modèle d'exposition chronique et intermittente à des vapeurs d'alcool dans lequel les rats présentent des signes physiques et comportementaux dans une procédure d'auto-administration opérante (perte de contrôle, hypermotivation, prise compulsive, anxiété du sevrage, etc.). Nous recherchons dans ce dernier modèle de nouveaux traitements efficaces et des facteurs prédictifs de la vulnérabilité à la consommation excessive d'alcool (Lebourgeois et al., en préparation, Alaux-Cantin et al., 2015, Simon O'Brien et al., 2015).

Références bibliographiques

- Alaux-Cantin S, Buttolo R, Houchi H, Jeanblanc J, Naassila M. Memantine reduces alcohol drinking but not relapse in alcohol-dependent rats. *Addict Biol*. 2015 ; 20 (5) : 890-901.
- Alaux-Cantin S, Warnault V, Legastelois R, Botia B, Pierrefiche O, Vilpoux C, Naassila M. Alcohol intoxications during adolescence increase motivation for alcohol in adult rats and induce neuroadaptations in the nucleus accumbens. *Neuropharmacology*. 2013 ; 67 : 521-31.
- Jeanblanc J, Balguerie K, Coune F, Legastelois R, Jeanblanc V, Naassila M. Light alcohol intake during adolescence induces alcohol addiction in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Addict Biol*. 2015 ; 20 (3) : 490-9.
- Lebourgeois S, González-Marín MC, Jeanblanc J, Naassila M, Vilpoux C. Effect of N-acetylcysteine on motivation, seeking and relapse to ethanol self-administration. *Addict Biol*. 2018a ; 23 (2) : 643-52.
- Lebourgeois S, Vilpoux C, Jeanblanc J, Acher F, Marie N, Noble F, Naassila M. Pharmacological activation of mGlu4 and mGlu7 receptors, by LSP2-9166, reduces ethanol consumption and relapse in rat. *Neuropharmacology*. 2018b ; 133 : 163-70.
- Naassila M, Pierrefiche O. GluN2B subunit of the NMDA teceptor: the keystone of the effects of alcohol during neurodevelopment. *Neurochem Res*. 2018 Jan 6.
- Silvestre de Ferron B, Bennouar KE, Kervern M, Alaux-Cantin S, Robert A, Rabiant K, Antol J, Naassila M, Pierrefiche O. Two binges of ethanol a day keep the memory away in adolescent rats: key role for GLUN2B subunit. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015 Aug 6 ; 19 (1).
- Simon-O'Brien E, Alaux-Cantin S, Warnault V, Buttolo R, Naassila M, Vilpoux C. The histone deacetylase inhibitor sodium butyrate decreases excessive ethanol intake in dependent animals. *Addict Biol*. 2015 ; 20 (4) : 676-89.

Atteintes cérébrales et cognitives dans les troubles liés à l'usage d'alcool

Dr Nicolas Cabé, Pr François Vabret, Pr Anne Lise Pitel

Le trouble de l'usage d'alcool (TUAL) peut désormais être considéré comme une pathologie du cerveau. Les patients récemment sevrés d'alcool présentent en effet des altérations cognitives et cérébrales bien avant le développement de complications neurologiques telles que le syndrome de Korsakoff. Ainsi, la mémoire épisodique, la métamémoire, les fonctions exécutives, la cognition sociale, les capacités d'apprentissage complexe et la prise de décision sont fréquemment déficitaires à l'issue du sevrage. Ces déficits cognitifs vont avoir des conséquences néfastes sur la motivation des patients à changer de comportement, sur leur capacité à bénéficier du traitement psychothérapeutique proposé et à respecter les objectifs thérapeutiques d'abstinence ou de consommation contrôlée d'alcool. Tous les patients TUAL ne sont donc pas forcément capables cognitivement de réduire leur consommation ou de rester abstinents. Il est crucial d'évaluer les performances neuropsychologiques à l'issue du sevrage. Mais les neuropsychologues sont encore rares dans les services d'addictologie. La détection de patients à risque de présenter des troubles cognitifs, sur la base d'outils cognitifs de dépistage, de marqueurs biologiques (thiamine, marqueurs hépatiques), ou de signes cliniques d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, peut également être envisagée. L'objectif serait alors d'identifier les patients à risque de troubles neuropsychologiques, pour favoriser leur récupération cognitive et cérébrale, et aménager la prise en charge en fonction du profil de chaque patient (figure 2).

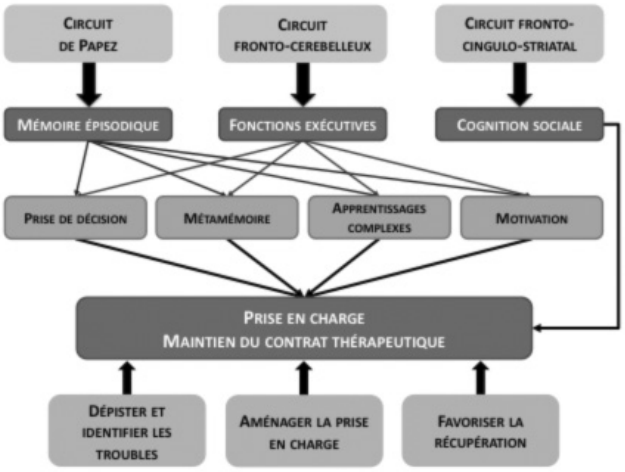

Figure 2. – Des atteintes cérébrales à la personnalisation de la prise en charge addictologique.

Les atteintes neuropsychologiques fréquemment observées chez les patients TUAL ont été récemment intégrées dans le DSM-5 sous la forme de "troubles neurocognitifs liés à l'alcool" se situant le long d'un continuum de troubles modérés à sévères (incluant le syndrome de Korsakoff). La comparaison des patients TUAL avec et sans syndrome de Korsakoff permettra : 1) de mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies et notamment les rôles respectifs de la neurotoxicité de l'alcool et de la carence en thiamine ; 2) de prévenir le développement de telles complications neurologiques chez les patients TUAL.

Référence bibliographique

- Cabé N, Laniepce A, Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Eustache F, Beaunieux H, Pitel AL. Troubles cognitifs dans l'alcoolo-dépendance : intérêt du dépistage dans l'optimisation des prises en charge. *Encéphale*. 2016.

La qualité de vie liée à l'usage d'alcool : une approche centrée sur la personne permettant de repenser le soin et la prévention

Dr Amandine Luquiens

L'évolution des pratiques en alcoologie, suivant le modèle des soins centrés sur le patient, permet une meilleure prise en compte du point de vue du patient, participant de façon prépondérante dans la définition de ses objectifs thérapeutiques et dans leur évaluation. Nous avons illustré l'apport de cette approche dans la construction du soin à travers le développement de l'échelle *Alcohol quality of life scale* (AQoLS), mesurant spécifiquement l'impact des consommations d'alcool sur la qualité de la vie, à partir de l'analyse qualitative du vécu subjectif rapporté par les patients. Un travail complémentaire qualitatif a pu montrer le caractère transculturel de l'impact des consommations d'alcool sur la qualité de vie, malgré des habitudes de consommation différentes. Cette échelle a été validée et utilisée pour donner des premiers éléments d'efficacité d'un programme de méditation en pleine conscience chez des personnes présentant un trouble de l'usage de l'alcool.

La qualité de vie rapportée par la personne est un abord original pour explorer différents modes de consommation à risque, comme le *binge drinking*, et repenser les stratégies de prévention. Nous avons ainsi pu montrer dans une enquête en ligne auprès de 16 930 étudiants que ceux ayant eu au moins un épisode de *binge drinking* dans le mois avaient une qualité de vie significativement moins bonne que les autres étudiants non abstinents. Tous les domaines de la vie étaient impactés. La fréquence des épisodes de *binge drinking* et l'identité de buveur étaient des facteurs indépendamment associés au niveau d'impact de la qualité de vie. Une étude de genre a pu montrer que les femmes étaient, à niveau de consommation égale, plus atteintes que les hommes, en particulier du fait d'une honte de leur relation à l'alcool. Nous avons pu montrer par une analyse en clusters qu'il existait différents profils d'étudiants en matière de style de consommation, identité de buveur et impact sur la qualité de vie.

Alcoolisation fœtale, épigénétique et neurodéveloppement

Dr Valérie Mezger

Nous cherchons à démêler les mécanismes transcriptionnels et épigénétiques par lesquels le stress prénatal peut affecter le cerveau en développement. Plus précisément, nous voulons évaluer la contribution des réponses au stress, qui favorisent classiquement la survie cellulaire, à la robustesse ou à la vulnérabilité de l'épigénome. Ces objectifs ont été motivés par de nouveaux concepts : 1) le développement et l'intégrité du cerveau sont contrôlés par des mécanismes épigénétiques et des altérations de l'épigénome ont été caractérisées dans le cerveau de patients atteints de troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques, ainsi que dans des modèles de rongeurs ; 2) le stress prénatal provoque des perturbations de l'épigénome et augmente le risque de développer des troubles psychiatriques, même en l'absence de défauts de développement manifestes (observables à ce jour) ; 3) le raisonnement est que les gènes nécessaires à la neurogenèse sont également impliqués dans la formation des axones, des dendrites et des synapses, ainsi que dans la plasticité neuronale.

Le dépôt de marques épigénétiques aberrantes au cours du développement pourrait donc avoir un impact sur leur expression plus tard dans la vie. Dans le cas de l'alcoolisation fœtale (AF), elle se traduit par une augmentation des risques de développer des déficiences intellectuelles, des troubles de l'attention et l'hyperactivité, des troubles de l'anxiété, une dépression majeure et des addictions. Cependant, les mécanismes par lesquels le stress fœtal conduit au dépôt de signatures épigénétiques anormales ne sont pas clairs.

Nous abordons cette question en étudiant les facteurs de réponse au stress qui sont impliqués également dans les mécanismes épigénétiques et le développement du cerveau, dans des conditions normales. Nous avons montré que l'activation anormale lors de facteur lors de l'AF perturbe l'ensemble de ces mécanismes. Nous étudions la contribution de ces facteurs au dépôt de marques épigénétiques (méthylation de l'ADN), qui modifient l'accessibilité de l'ADN et l'expression génique dans des modèles souris, par les approches à l'échelle de génome (méthylome ADN et ChIP-Seq). Nous évaluons l'impact de ces anomalies de distribution de la méthylation de l'ADN sur le comportement des souris adultes. Ce dernier point est effectué en collaboration étroite avec l'équipe de Mickael Naassila, avec lequel nous avons effectivement montré que ces facteurs ont un rôle-clé dans l'établissement des phénotypes liés au système récompense et à l'addiction.

Binge drinking *chez les jeunes : mieux identifier pour mieux prévenir*

Dr Fabien Gierski, Dr Farid Benzerouk, Pr Arthur Kaladjian, Pr Mickael Naassila

Les alcoolisations ponctuelles importantes, ou *binge drinking*, constituent un enjeu majeur de santé publique à la fois par leurs importances et leurs fréquences (chez les adolescents et les jeunes adultes) et par leurs conséquences immédiates (accident de la voie publique, coma alcoolique, violence, agressions, etc) et à plus long terme (altérations cognitives, neuro-anatomiques, hépatiques, risque d'évolution vers un trouble lié à l'usage de substances). Alors que des études de plus en plus nombreuses cherchent à mettre en évidence l'existence d'un profil spécifique associé au comportement de *binge drinking*, la majorité tend à envisager un profil unique du *binge drinker*. D'autres auteurs, au contraire, ont envisagé la possibilité de profils distincts, isolés à partir de méthodes statistiques spécifiques (*clustering*). Nous avons vu à partir des données de la littérature et de nos propres travaux quelles grandes lignes typologiques peuvent être envisagées (Gierski et al., 2017). L'accent a été mis sur les caractéristiques de personnalité, notamment dans le cadre du modèle de tempérament et de caractère de Cloninger (1987), mais aussi sur

l'estime de soi (Gierski et al., soumis) et les motivations à consommer (Lannoy et al., 2017).

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

Références bibliographiques

- Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 ; 44 (6) : 573-88.
- Gierski F, Benzerouk F, De Wever E, Duka T, Kaladjian A, Quaglino V, Naassila M. Cloninger's temperament and character dimensions of personality and binge drinking among college students. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017 ; 41 (11) : 1970-9.
- Gierski F, De Wever E, Benzerouk F, Obert A, Kaladjian A, Naasila M, Quaglino V. High and low self-esteem as pathways for alcohol use disorders among college students: results from a clustering analysis. Soumis.
- Lannoy S, Billieux J, Poncin M, Maurage P. Binging at the campus: motivations and impulsivity influence binge drinking profiles in university students. *Psychiatry Res*. 2017 ; 250 : 146-54.

Alcool, douleur, sommeil et autres altérations du système nerveux

Pr Maurice Dematteis

Le trouble de l'usage d'alcool, la douleur et les troubles du sommeil sont parmi les problèmes médicaux les plus fréquents dans la population générale. Il existe entre ces troubles des relations bidirectionnelles favorisant leur aggravation mutuelle. Hormis les atteintes périphériques (polyneuropathie), l'alcool modifie au niveau central les systèmes de régulation de la douleur via des neurocircuits impliqués aussi dans les addictions (régulation des émotions, du stress), ce qui fait considérer l'alcool comme un facteur de douleur chronique. Cependant, un quart des sujets douloureux chroniques utilisent l'alcool à visée antalgique. C'est une situation à risque, notamment en cas d'association aux morphiniques, lorsque les doses respectives sont augmentées pour compenser les phénomènes d'accoutumance. Les patients douloureux chroniques ont souvent une vulnérabilité psychologique et sont donc des sujets à risque pour le développement des addictions.

L'alcool favorise les troubles du sommeil (insomnie, apnées). À l'inverse, les troubles du sommeil favorisent les premiers usages d'alcool (y compris chez l'adolescent), notamment à visée anxiolytique et hypnotique. Les altérations du sommeil favorisent ensuite le développement du trouble de l'usage (maintien des consommations et rechute) en majorant les dysfonctionnements associés aux addictions (fonctions exécutives, impulsivité, état dysphorique et labilité émotionnelle).

Douleur chronique et troubles du sommeil sont aussi fréquemment associés et de manière bidirectionnelle. Par conséquent, face à ces pathologies chroniques et d'autres, souvent associées à une souffrance psychique et à une altération de la qualité de vie, l'alcool trouve facilement sa place à travers ses effets et fonctions multiples. Cependant, le caractère transitoire des effets recherchés et le développement d'une tolérance favorisent respectivement la répétition des consommations et l'augmentation des doses, avec au final une aggravation du tableau initial.

Dans une stratégie de prise en charge globale visant à améliorer l'issue thérapeutique et la qualité de vie, ces relations bidirectionnelles incitent à rechercher systématiquement l'alcool comme facteur causal ou aggravant devant une douleur chronique, un trouble du sommeil ou tout autre trouble neurologique. À l'inverse, ces troubles doivent être recherchés en cas d'usage problématique d'alcool car ils ne sont pas forcément exprimés par les patients.

Le projet international ACTIVE sur la méthodologie des essais cliniques en alcoologie : des problèmes et quelques réponses

Pr Henri-Jean Aubin

Non seulement responsable d'une mortalité considérable, la consommation excessive d'alcool a des effets dévastateurs sur les individus, les familles et la société. Pourtant, une minorité des personnes atteintes de trouble de l'usage d'alcool est en demande de soins, dont l'offre n'est sans doute pas toujours perçue comme pertinente, adaptée, ou efficace par ceux qui pourraient y prétendre. Alors qu'il y a clairement une place pour une plus grande offre pharmacothérapique, l'industrie pharmaceutique est généralement pusillanime, ne montrant que peu d'enthousiasme à investir dans ce domaine. Il semble que l'un des freins à s'engager dans le développement de médicaments en alcoologie soit l'absence de repères clairs concernant les enjeux méthodologiques, qui conditionnent les chances de succès. C'est avec l'objectif de clarifier les questions méthodologiques, puis d'apporter des repères méthodologiques solides, qu'a été constitué en 2009 le groupe de travail Alcohol Clinical Trials Initiative (ACTIVE), sous les auspices de l'American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP). Ce groupe de travail est composé de représentants de la FDA, de la NIAAA, du NIDA, de l'industrie pharmaceutique, de chercheurs universitaires américains et de deux chercheurs universitaires européens. Le groupe ACTIVE a sélectionné sept questions à explorer en priorité : Gestion des données manquantes ? Durée des essais ? Est-ce que la réduction de consommation peut être un critère principal de jugement ? Qu'est-ce qu'une réduction cliniquement significative ? Quel est l'effet d'inclure des sujets consommateurs vs abstinents lors de la randomisation ? Avantages/désavantages d'inclure des sujets avec comorbidités psychiatriques ? Que faire si abstinence contredite par les marqueurs biologiques ? Place des échelles de sévérité du trouble de l'usage d'alcool et de qualité de vie ? (Anton et al., 2012). Concernant la gestion des données manquantes, nous avons montré comment le groupe a pu clairement conclure qu'il faut utiliser de préférence l'imputation multiple (Hallgren et al., 2016, Witkiewitz et al., 2014). Concernant la réduction de la consommation comme critère de jugement principal, le groupe a pu montrer l'intérêt de définir la réponse au traitement en utilisant les niveaux de risque OMS (Hasin et al., 2017, Witkiewitz et al., 2017).

Références bibliographiques

- Anton RF et al. The Alcohol Clinical Trials Initiative (ACTIVE): purpose and goals for assessing important and salient issues for medications development in alcohol use disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2012 ; 37 (2) : 402-11.
- Hallgren KA et al. Missing data in alcohol clinical trials with binary outcomes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016 ; 40 (7) : 1548-57.
- Witkiewitz K et al. Methods to analyze treatment effects in the presence of missing data for a continuous heavy drinking outcome measure when participants drop out from treatment in alcohol clinical trials. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2014 ; 38 (11) : 2826-34.
- Hasin et al. Change in non-abstinent World Health Organization risk drinking levels and alcohol dependence: a 3-year follow-up study in the United States general population. *Lancet Psychiatry*. 2017 ; 4 (6) : 469-76.
- Witkiewitz K et al. Clinical validation of reduced alcohol consumption after treatment for alcohol dependence using the World Health Organization risk drinking levels. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2017 ; 41 (1) : 179-86.

Les traitements de l'alcoolodépendance. Où en sommes-nous et quelles perspectives ?

Pr François Paille

Deux grands systèmes cérébraux sont impliqués dans le développement d'une dépendance à l'alcool. Il s'agit, d'une part, du système de récompense et, d'autre part, du système de régulation du stress. Dans les deux cas, les dysrégulations neuronales qui résultent de la consommation chronique d'alcool aboutissent à un *craving* qui est le désir irrépressible de re-consommer cette substance pour en retrouver les effets. Cette communication a traité des différents moyens actuels et futurs visant à réduire ce *craving*.

Parmi les médicaments existants, deux peuvent être utilisés pour réduire la consommation d'alcool. Il s'agit du nalméfène et du baclofène. L'efficacité de ces médicaments a été située à partir des méta-analyses disponibles et des tailles d'effets calculées pour ces molécules.

En ce qui concerne l'aide au maintien de l'abstinence, quatre médicaments sont disponibles sur le marché, à savoir l'acamprosate, la naltrexone, le disulfirame et le baclofène utilisable dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU). Comme dans le cas de la réduction de consommation, leur efficacité a été présentée à partir des tailles d'effets calculées dans les méta-analyses disponibles.

Après cette évaluation de l'efficacité des médicaments sur la consommation, a été abordée leur intérêt sur d'autres critères comme la morbi-mortalité ou l'aspect médico-économique.

Cette communication s'est ensuite attachée à discuter l'existence de critères permettant de les prescrire chez des patients qui seraient de meilleurs répondeurs, qu'il s'agisse de critères de consommation, génétiques ou psychosociaux.

Enfin, ont été abordées les perspectives pour améliorer l'efficacité des médicaments existants, comme l'association de deux médicaments de mécanismes d'action différents.

Parmi les molécules qui pourraient être commercialisées dans le futur, l'efficacité de l'oxybate de sodium a été présentée, comme les médicaments déjà sur le marché, à partir des tailles d'effets sur les critères de consommation d'alcool à partir des méta-analyses disponibles.

Enfin, parmi les traitements non médicamenteux qui paraissent prometteurs, un point a été fait sur la stimulation cérébrale transcrânienne, qu'il s'agisse de stimulation magnétique ou de stimulation par courant continu.

Table ronde – Perspectives de la recherche en alcoologie en France

Pr Mickaël Naassila, Pr Amine Benyamina, Dr Martine Cador, Dr Bernard Poulain, Dr Étienne Hirsch

Les discussions de la table ronde ont porté notamment sur la grande diversité et qualité des travaux de recherche qui ont été présentés tout au long de la journée et la nécessité de les rendre plus lisibles et visibles afin trouver plus de financements et convaincre les instances de la recherche de reconnaître la recherche sur l'alcool comme une priorité nationale. Les directeurs de l'ITMO NPP ont proposé de fédérer les meilleures équipes de recherche dans le domaine de l'addiction au sein d'un groupement de recherche (GDR) addictions. Un tel groupement sur la thématique des addictions n'existe pas encore en France. Il permettra de fédérer des équipes abordant les aspects de recherche fondamentale, préclinique, translationnelle et clinique autour d'un objectif commun en mutualisant leurs moyens. Il aura aussi pour missions l'animation et la diffusion des connaissances dans la communauté addictologique pluridisciplinaire, le rapprochement entre plusieurs types de partenaires (institutionnel, industriels ou prestataires), le développement d'échanges de chercheurs et de doctorants. Ce travail de montage d'un GDR pourra être amorcé grâce au soutien du réseau REUNIRA financé par la MILDECA et qui vise justement à fédérer les chercheurs sur l'alcool en France.

Références bibliographiques

- AlcoBinge, projet européen sur le *binge drinking* chez les jeunes, http://alcobinge.crihan.fr.
- Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. 2013 ; 23 (4) : 588-93.
- Imagen, projet européen, https://imagen-europe.com.
- Kopp P. Le coût social des drogues en France. Note de synthèse. Saint-Denis : OFDT ; 2015. https://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/le-cout-social-des-drogues-en-france/.
- Paille F, Reynaud M. L'alcool, une des toutes premières causes d'hospitalisation en France. *Bull Epidémiol Hebd*. 2015 ; (24-25) : 440-9. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/24-25/2015_24-25_1.html.
- Cour des Comptes. Les politiques de lutte contre les consommations nocives d'alcool. Rapport. Paris : CC ; 13 juin 2016. https://www.ccomptes.fr/fr/publications/les-politiques-de-lutte-contre-les-consommations-nocives-dalcool.
- Savic M, Room R. Differences in alcohol-related research publication output between countries: a manifestation of societal concern? *Eur Addict Res*. 2014 ; 20 (6) : 319-23.

alcoologie et addictologie

La Revue de référence en alcoologie du monde francophone

- Revue de la **Société Française d'Alcoologie**.
- Publication trimestrielle **en ligne** : mars – juin – septembre – décembre.
- Recherche, Mise au point, Regard critique et toute l'actualité de la recherche, des congrès, de la vie de la SFA...
- En juin et décembre, parution dans une **version imprimée** des articles de réflexion et de recherche publiés en ligne au cours du semestre.
  À conserver dans votre bibliothèque !

alcoologie-et-addictologie.fr

Retrouvez toutes les informations de la Société Française d'Alcoologie sur **www.sfalcoologie.asso.fr**