

55^{èmes}

JOURNÉES
MÉDICALES
HAVRAISES

Salons de
l'Hôtel de ville
du Havre

25 & 26
JANVIER
2019

ALCOOLISME, un modèle d'addiction
Ce que l'alcool nous apprend de l'addiction
COMPENDIUM



YMN546

INSCRIPTION :
TEL. 06 74 85 33 20
MAIL. ahfmc.secretariat@gmail.com
www.ahfmc.fr

ALCOOLISME, un modèle d'addiction

Ce que l'alcool nous apprend de l'addiction

- **Neurobiologie de l'addiction, mécanismes généraux**
Dr Florence NOBLE, Directrice de recherche (CNRS) ERL 3649 – INSERM U1124 – Université Paris Descartes
- **Imagerie cérébrale de l'alcool**
Dr Nicolas CABE, Chef de clinique en psychiatrie et addictologie au CHU Caen
- **Altérations neuropsychologiques engendrées par l'alcool**
Dr Anne-Lise PITEL, Maître de conférences HDR en psychologie au Laboratoire Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine – NIHM (UMR-S 1077 INSERM-EPHE-UNICAEN – Membre junior de l'Institut Universitaire de France (IUF))
- **Ce que le big data des PMSI nous apprend sur la nocivité de l'alcool dans plus de trente maladies et en particulier les démences**
Dr Mickael SCHWARZINGER, chercheur affilié à l'Unité Inserm 1137 IAME "infection, antimicrobiens, modélisation, évolution" – Créateur du THEN (Translational Health Economics Network)
- **Binge drinking (alcoolisation massive) et fondamentaux en biologie de l'alcool**
Pr Mickael NAASSILA, Professeur de Physiologie Université Jules Verne - Directeur du groupe de recherche sur l'alcool et les pharmacodépendances dans l'expertise collective de l'INSERM
Conséquences de l'alcoolisation sur le fœtus pendant la grossesse
Dr Valérie MEZGER, Unité de recherche CNRS UMR 7216 - Epigénétique et Destin Cellulaire Université Paris Diderot
- **Alcool - cannabis, les liaisons dangereuses**
Pr Jean COSTENTIN, Créateur (1977) et Directeur de l'Unité de Neuropsychopharmacologie expérimentale, à la Faculté de médecine & Pharmacie de Rouen jusqu'en 2008 ; Unité associée au C.N.R.S. de 1984 à 2008.
- **Nouveaux dosages biologiques permettant d'estimer l'alcoolisation d'une personne**
Pr Jean-Pierre GOULLE, Professeur qualifié des Universités : sciences du médicament, toxicologie -Professeur émérite de l'université de Rouen depuis sept 2012
Organisateur : Dr Jean-Luc SALADIN

L'alcool c'est :

- ✓ La première cause de démence précoce
- ✓ La deuxième cause de cancer évitable (en particulier du sein chez la femme)
- ✓ La première cause de retard mental non génétique
- ✓ Plus de 1000 morts et 10 000 blessés sur les routes
- ✓ Présent dans plus de la moitié des violences commises en France tous les ans
- ✓ 50 000 morts par maladie par an
- ✓ 120 milliards de pertes économiques par an
- ✓ Il n'y a aucun inconvénient à ne pas boire d'alcool
- ✓ Nocif dès la première goutte
- ✓ 44% des jeunes de 17 ans ont pris l'habitude d'avoir une ivresse pathologique par mois
- ✓ 10 millions de français ne boivent pas d'alcool du tout.

Avec le Cannabis

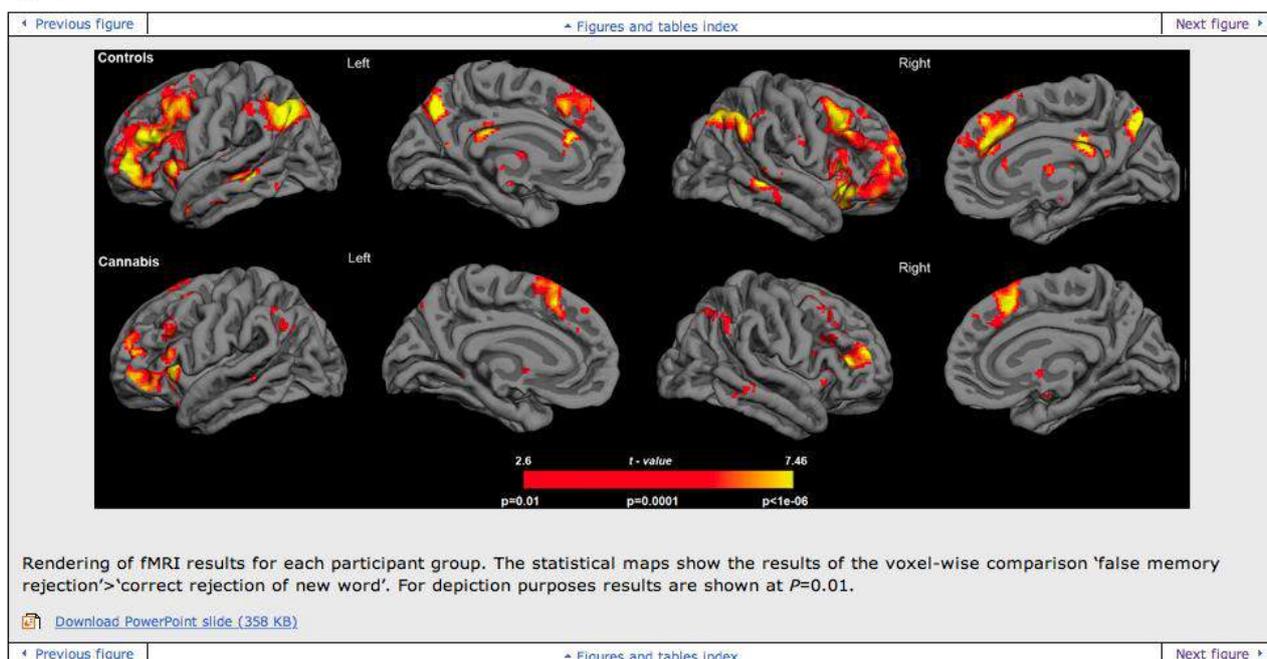
FROM:

Telling true from false: cannabis users show increased susceptibility to false memories

J Riba, M Valle, F Sampedro, A Rodríguez-Pujadas, S Martínez-Horta, J Kulisevsky and A Rodríguez-Fornells

[BACK TO ARTICLE](#)

Figure 2.



On voit nettement la diminution de l'activité préfrontale, sur l'image du bas. Ces aires sont beaucoup plus développées chez l'homme que chez le singe.

Elles sont le cerveau du cerveau, elles permettent de :

- ✓ Se projeter dans le futur, sinon le sujet est prisonnier d'un présent qui se répète sans cesse
- ✓ Dire non à ses instincts et ses émotions : rester maître de soi
- ✓ Mettre dans la mémoire et aller rechercher dans la mémoire
- ✓ L'altérité, sans elles l'autre est un objet qu'il s'agit seulement d'utiliser/manipuler, d'ignorer, ou de dominer, l'autre n'a pas de sensibilité et d'émotions comme moi

Quand elles ne fonctionnent pas le sujet ne s'en rend pas compte

Elles fonctionnent mal dans toutes les maladies mentales, si on en a une il ne faut surtout pas prendre des substances qui vont aggraver ce mauvais fonctionnement.

Avec l'alcool :

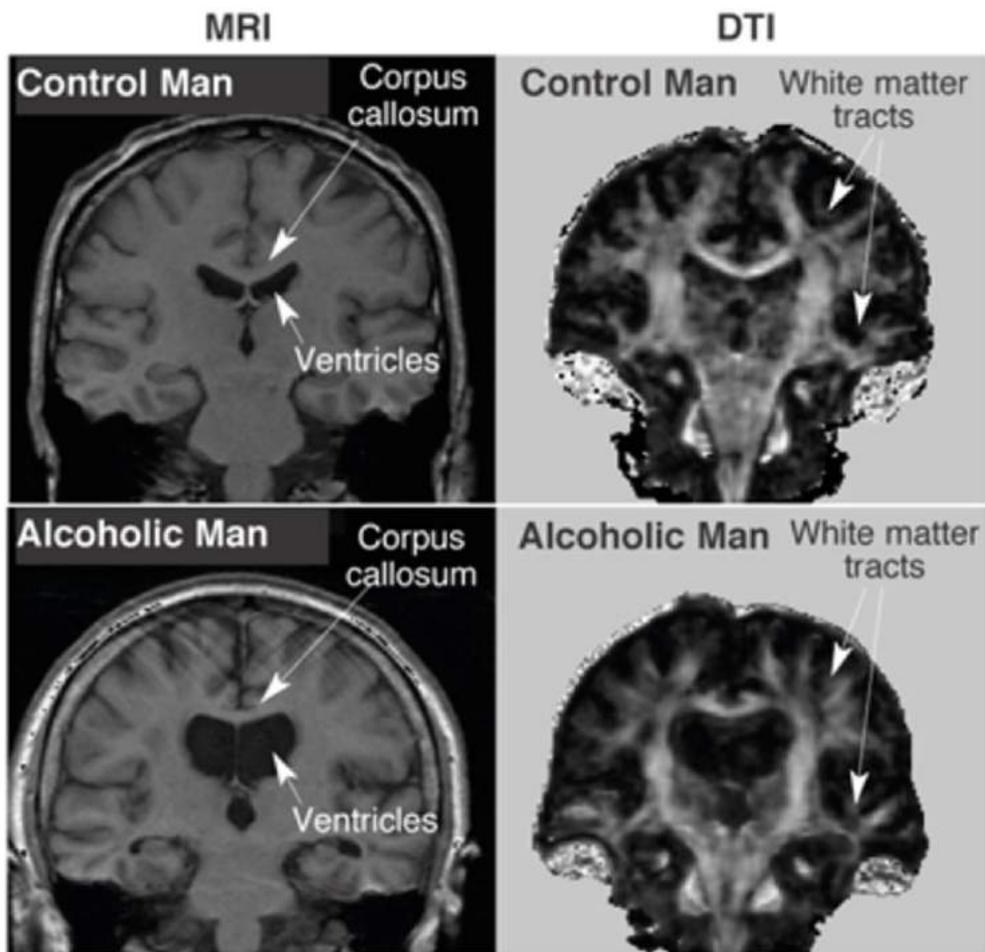


Figure 4 Images displayed in the coronal orientation from MRI and DTI studies of a 61-year-old healthy man (upper images) and a 60-year-old alcoholic man (lower images). The high-resolution MRI slices are at the same locations as the fractional anisotropy images of the DTI panels. Note on the MRI the thinner corpus callosum displaced upward by enlarged ventricles and, on the DTI, less well delineated white matter tracts in the alcoholic man compared with the healthy man.

On voit nettement la diminution de la myéline sur l'image du bas et l'élargissement du ventricule car le cerveau se ratatine sous l'effet de l'alcool comme un pruneau dans l'alcool.

L'alcool dissout la myéline qui est l'isolant qui entoure les nerfs ; dans une fibre non myélinisée, les influx nerveux vont à 3 km/h, alors que dans une fibre myélinisée, ils vont à 300 km/h ; en buvant, on fabrique progressivement un cerveau qui ne sera plus relié aux aires préfrontales et cela fera un sorte de lobotomie fonctionnelle comme ce que l'on observe avec le cannabis.

Pour plus de détails voir la note du 09 12 2018 sur le blog: vélo potager (quand on tape « vélo potager » sur google ce blog sort en premier et apparaît sous le nom " vélo potager cerveau »)

Neurobiologie des addictions

*Florence Noble, Directrice de recherche au CNRS
CNRS ERL3649, Inserm UMR1124, Université Paris Descartes, 45 rue des Saints Pères,
75006 Paris.
florence.noble@parisdescartes.fr*

L'addiction est une maladie psychiatrique chronique qui engendre de lourdes conséquences, à la fois en terme de santé publique et au niveau économique. En 1990, le psychiatre Goodman propose une définition générale selon laquelle l'addiction est «un processus par lequel est réalisé un comportement ayant 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 ».

Des caractéristiques claires distinguent bien l'usage récréatif et contrôlé de l'addiction. Ainsi, aujourd'hui, l'addiction inclut les notions de recherche compulsive de la drogue, associées à une perte de contrôle sur sa prise, favorisant l'émergence d'un désir persistant et irrésistible pour la drogue (appelé *craving*). A l'arrêt de la consommation, des symptômes de sevrage peuvent émerger : un état émotionnel négatif, des troubles cognitifs et des symptômes physiques avec certains produits (alcool et opiacés, par exemple). Les épisodes de rechutes peuvent survenir au cours de cette période de sevrage pour contrer les effets négatifs du sevrage. Des épisodes de rechute peuvent aussi être observés après de longues périodes d'abstinence. Ils peuvent être précipités par une réexposition au contexte dans lequel les prises de drogues s'effectuaient, ou encore par un stress.

Vulnérabilité à l'addiction :

A l'heure actuelle, un nombre conséquent d'études s'intéressent aux facteurs de vulnérabilité dans le développement de l'addiction. On sait aujourd'hui que le développement de l'addiction résulte de l'interaction entre le produit lui-même, l'environnement, et la vulnérabilité individuelle (Kreek et al., 2002). Aucun facteur isolé ne saurait à lui seul expliquer la valeur prédictive du développement d'une addiction.

Parmi les risques individuels, on peut citer l'influence de la génétique, les facteurs neurobiologiques qui sous-tendent différents traits de personnalités (l'impulsivité, la recherche de sensation, ou encore l'anxiété) et l'aspect psychologique responsable de comorbidités. La dépression fait partie des facteurs individuels qui pourrait faciliter le passage vers l'addiction. Il y a en effet une forte comorbidité entre la dépression et l'addiction puisque la prévalence de la dépression chez les individus dépendant est estimée à 30 %.

Des maltraitances pendant l'enfance ont également été rapportées comme étant un facteur pouvant prédisposer à l'addiction. Le stress post-traumatique provoqué par un tel évènement peut amener l'individu à rechercher un certain apaisement dans la consommation (idée d'auto-médication). Le stress est également un facteur facilitant l'initiation de la prise de drogue et l'escalade de la consommation chez les adolescents et jeunes adultes.

Enfin, l'influence de l'environnement va se faire à plusieurs niveaux. Les facteurs sociodémographiques et socioculturels mais aussi l'éducation, les rapports familiaux peuvent influencer la vulnérabilité.

Circuit de la récompense et substrats biologiques de l'addiction :

Le désir de s'administrer la drogue, quelque soit le produit utilisé, met en jeu les mêmes réseaux de neurones du système nerveux central, le système mésocorticolimbique. Ce système

est formé de neurones dopaminergiques (neurones qui synthétisent la dopamine comme neurotransmetteur). Au sein de ce système, la dopamine est produite dans l'aire tegmentale ventrale (ATV). Outre les 60% de neurones dopaminergiques présents, cette aire comprend également des interneurons GABAergiques (environ 25 %), dont l'activité inhibitrice régule la fonction des neurones dopaminergiques. Il existe aussi des neurones glutamatergiques (15 %) dans l'ATV. Les neurones de l'ATV vont envoyer des projections dans différentes aires, dont le noyau du lit de la strie terminale, l'amygdale, le pallidum ventral, le cortex préfrontal et le striatum. Toutes les drogues vont augmenter de façon non physiologique la concentration extracellulaire de dopamine dans la région ventrale du striatum, que l'on appelle noyau accumbens, de façon directe ou non :

- une activation directe par des substances qui, soit favorisent la libération de dopamine (amphétamine, méthamphétamine,...) soit inhibent sa recapture (cocaïne, méthylphenidate...) au niveau des terminaisons dans le noyau accumbens ;

- une activation indirecte par levée d'inhibition du fonctionnement de la voie mésocorticolimbique au niveau des neurones dopaminergiques de l'ATV (opioïdes [morphine, remifentanyl, buprénorphine, ...], cannabis). Cette inhibition est normalement assurée par des interneurons GABAergiques présents dans l'ATV. La présence de récepteurs opioïdes ou cannabinoïdes sur ces interneurons permet de diminuer la libération du neurotransmetteur GABA, et donc de diminuer l'inhibition du neurone dopaminergique, ce qui conduit à une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens.

La dopamine est certainement une molécule centrale dans la mise en place des processus de dépendance. Mais bien que nécessaire dans les phénomènes de motivation et de récompense, il semble que la dopamine ne soit pas suffisante à elle seule pour expliquer l'ensemble des processus renforçants. Son rôle clé est en effet nuancé. Des études montrent que des animaux dont l'enzyme tyrosine hydroxylase (permettant la biosynthèse de la dopamine) a été inactivée présentent toujours des préférences hédoniques (préférence pour le sucrose et la saccharine) ou encore développent une préférence de place conditionnée à la morphine.

D'autres neurotransmetteurs jouent aussi un rôle, et les informations reçues sont traitées par un ensemble complexe de circuits neuronaux. Parmi ces neurotransmetteurs on trouve, le GABA, le glutamate, l'acétylcholine, la noradrénaline ou encore la sérotonine.

Le glutamate et le GABA sont les neurotransmetteurs les plus communs dans le système nerveux central (SNC) et sont respectivement excitateur et inhibiteur. Au niveau physiologique, le glutamate est le neurotransmetteur clé indispensable aux phénomènes de mémoire et d'apprentissage, qui sont des processus essentiels dans la mise en place de l'addiction.

Dans la mesure où ils appartiennent à la même voie métabolique, une balance entre le GABA et le glutamate est nécessaire aux fonctions physiologiques du système nerveux central. Il a été montré chez l'homme et chez l'animal une perturbation de la balance GABA/glutamate lors du sevrage aigu à l'alcool, avec une diminution de la concentration du GABA et une augmentation de la concentration de glutamate dans le plasma.

Efficacité de la transmission synaptique glutamatergique dans l'aire tegmentale ventrale:

Les variations d'efficacité de la transmission synaptique glutamatergique peuvent également jouer un rôle important dans la mise en place et/ou le maintien de conduites addictives. Une augmentation de l'efficacité est la potentialisation à long terme (long term potentiation, LTP), alors qu'une baisse de l'efficacité est la dépression (long term depression, LTD). Le principe de ces variations d'efficacité est de moduler la quantité de récepteurs glutamate fonctionnels au niveau de la membrane post-synaptique.

Le glutamate se fixe sur plusieurs sous-types de récepteurs différents dont deux sont particulièrement importants pour la LTP : les récepteurs AMPA et NMDA. Le récepteur AMPA est couplé à un canal ionique qui provoque l'entrée de sodium dans le neurone post-synaptique lorsque du glutamate s'y fixe. Cette entrée de sodium entraîne une dépolarisation locale. Le récepteur NMDA est également un récepteur couplé à un canal ionique, mais c'est le calcium qu'il laisse entrer de façon privilégiée dans la cellule. Au potentiel de repos de celle-ci, ce canal calcique est bloqué par des ions magnésium (Mg^{2+}) qui, même si du glutamate s'y fixe, empêche l'entrée de calcium dans le neurone. Pour que ceux-ci se retirent du canal, il faut une dépolarisation. C'est ce qui se produit lors de la stimulation à haute fréquence à l'origine de la LTP : une dépolarisation du neurone post-synaptique suite à l'activation soutenue des récepteurs AMPA. Le magnésium va alors se retirer des récepteurs NMDA et permettre l'entrée massive de calcium dans la cellule. Cette concentration accrue de calcium va permettre la mise en place de plusieurs réactions biochimiques qui conduiront à l'augmentation prolongée de l'efficacité de cette synapse.

En effet, l'ion calcium est un messenger intracellulaire qui active un grand nombre d'enzymes en modifiant leur conformation. C'est le cas de la calmoduline qui devient active lorsque quatre ions calcium s'y fixent. Elle devient alors la Ca^{2+} -calmoduline, second messenger principal de la LTP capable d'activer à son tour d'autres enzymes qui jouent un rôle clé dans ce processus comme l'adénylate cyclase et la protéine kinase II calmoduline-dépendante (CaM kinase II). Ces enzymes vont à leur tour modifier la conformation spatiale d'autres molécules, le plus souvent en les phosphorylant. Ainsi, l'adénylate cyclase activée fabrique de l'adénosine mono-phosphate cyclique (ou AMPc) qui catalyse à son tour l'activité d'une autre protéine, la protéine kinase A (ou PKA). On est donc en présence d'une cascade typique de réactions biochimiques dont les effets peuvent être multiples. On sait par exemple que les récepteurs AMPA vont être phosphorylés par la PKA (sur la Ser845), leur permettant de rester ouverts plus longtemps suite à la fixation de glutamate. Ceci entraîne par conséquent une plus grande dépolarisation post-synaptique et contribue ainsi à l'établissement de la LTP.

D'autres expériences montrent que la protéine CREB serait aussi une cible de la PKA. Cette protéine joue un rôle important dans la transcription des gènes et son activation conduirait à la fabrication de nouveaux récepteurs AMPA.

L'autre enzyme activée par la Ca^{2+} -calmodulin est la CaM kinase II qui possède la propriété de s'auto-phosphoryler. Son activité enzymatique se maintient donc longtemps après que le calcium ait été évacué de la cellule et que la Ca^{2+} -calmodulin ait été désactivée. La CaM kinase II pourra alors phosphoryler à son tour les récepteurs AMPA (sur la Ser831) et probablement les récepteurs NMDA dont la conductance au calcium augmenterait grâce à cette phosphorylation.

Importance des patrons d'administration dans la mise en place de neuroadaptations:

Chez le rongeur, l'exposition répétée aux opiacés conduit à une sensibilisation comportementale, qui est une augmentation de la réponse comportementale suite à des expositions répétées. Elle est observée notamment pour l'activité locomotrice et met en jeu des structures cérébrales communes à celles impliquées dans les processus de récompense et principalement le système dopaminergique mésolimbique. Par conséquent elle est considérée comme un bon marqueur des modifications qui ont lieu lors de la mise en place de la dépendance. Certains facteurs comme la fréquence d'administration peuvent conditionner l'expression et/ou le développement de la sensibilisation comportementale. Dans nos études nous avons pu montrer qu'un traitement intermittent (une injection par jour) à la morphine induisait une sensibilisation comportementale capable de perdurer jusqu'à 14 jours suite à l'arrêt du traitement. En revanche, lors d'un traitement chronique (multiples injections journalières) nous avons observé une tolérance aux effets locomoteurs de la morphine à J+1

(1er jour de sevrage) qui a ensuite laissé place à une sensibilisation transitoire à J+14. Les études d'autoradiographie ont montré une corrélation entre les variations d'expression des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 striataux et des récepteurs opioïdes mu dans l'ATV et la sensibilisation comportementale.

L'importance du profil d'administration sur les impacts neurobiologiques induits par la cocaïne a également été démontrée. Deux traitements différents (une injection par jour ou trois injections par jour) entraînent des neuroadaptations différentes aussi bien au niveau comportemental, neurochimique (libération de dopamine), que neurobiologique (régulations des récepteurs dopaminergiques). Ces résultats renforcent ceux obtenus avec les ligands opioïdes, et montrent qu'il est essentiel de tenir compte de la fréquence d'administration (avec une prise quotidienne globale qui reste la même) lorsque l'on caractérise les neuroadaptations. Un autre résultat essentiel obtenu lors de ces études précliniques, est la démonstration d'un processus dynamique dans la mise en place des neuroadaptations suite à l'administration répétée des drogues. En effet les résultats obtenus mettent clairement en évidence que les régulations en terme de densité des récepteurs opioïdes ou dopaminergiques ne sont pas les mêmes à court, moyen et long terme après arrêt du traitement.

Pour conclure :

L'addiction n'est ni un vice ni un manque de volonté, mais bel et bien une maladie du cerveau reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé et qui dépasse un problème comportemental. Les processus neurobiologiques qui sous-tendent l'addiction sont complexes et multifactoriels. Les drogues vont induire des neuroadaptations à long terme, au niveau structural, cellulaire, moléculaire et génomique. Les études précliniques chez les rongeurs permettent de mettre en évidence l'importance de nombreux facteurs dans la mise en place de ces neuroadaptations. A la lumière de ces données il apparait sans doute nécessaire de mieux identifier les modes de consommation des patients.

Une fois les altérations neurobiologiques mises en place, elles perdurent dans le temps, et des épisodes de rechutes peuvent survenir. En général, la rechute est facilitée par un contexte particulier : en présence de personnes qui consomment la drogue, l'exposition à un stress, ou en étant dans un environnement qui aura marqué la disponibilité de la drogue.

ATTEINTES CÉRÉBRALES ET TROUBLES COGNITIFS LIÉS À L'ALCOOL

Anne Lise PITEL et Nicolas CABE

1) Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen,

Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

2) Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14000 Caen, France.

Les atteintes cérébrales et les troubles cognitifs liés à l'alcool ont longtemps été considérés uniquement à travers le prisme des complications neurologiques sévères et persistantes telles que le syndrome de Korsakoff. Nous savons désormais que bien avant le développement du syndrome amnésique caractéristique de cette pathologie, la consommation excessive et chronique d'alcool altère le fonctionnement cérébral. Les patients présentant un trouble de l'usage d'alcool présentent donc fréquemment des modifications cérébrales structurales et fonctionnelles affectant le cortex frontal, le cervelet, le thalamus, le lobe temporal interne et la substance blanche (notamment le corps calleux). L'atteinte du circuit frontocérébelleux et du circuit de Papez est à l'origine de troubles neuropsychologiques de sévérité variable qui concernent notamment les fonctions exécutives, la mémoire épisodique, et les capacités motrices et de visuo-construction. Ces troubles peuvent entraver le processus motivationnel rendant les patients cognitivement incapables de changer de comportement. La cognition sociale, habilité cognitive permettant les interactions sociales, est également altérée entraînant des difficultés dans les relations interpersonnelles qui pourraient favoriser la rechute. Ces atteintes cognitives sont souvent associées à une surestimation des capacités à rester abstinente ou à réduire leurs consommations qui serait liée à la présence de troubles de la métacognition. Ainsi, la présence de déficits neuropsychologiques limite les capacités des patients à bénéficier des prises en charge centrées sur la prévention de la rechute et peut être considéré comme un facteur de risque de rechute.

Même s'ils représentent un véritable frein dans la prise en charge addictologique, ces déficits restent assez largement sous diagnostiqués dans la pratique clinique. Nous disposons désormais d'outils de dépistage utilisables par les soignants non experts de la neuropsychologie et qui peuvent être complétés par une évaluation diagnostique exhaustive réalisée par un neuropsychologue en cas de besoin. La MOCA ou le BEARNI sont des tests de dépistage qui peuvent s'avérer très utiles lorsqu'ils sont proposés à l'issue du sevrage et en l'absence de benzodiazépines afin d'orienter la stratégie thérapeutique.

La prise en compte de ces troubles cognitifs permet l'adaptation du parcours de soin des patients en privilégiant les prises en charge plus longues en milieu protégé de toute consommation d'alcool. En effet, l'arrêt des consommations permet une récupération cérébrale et cognitive allant même jusqu'à la normalisation des performances grâce à une abstinence prolongée. Cette récupération n'est toutefois pas observée chez les patients présentant un syndrome de Korsakoff dont l'amnésie est par définition définitive. Lorsque les troubles cognitifs persistent chez des patients sans complication neurologique apparente, une optimisation des soins de psychothérapie doit être réfléchiée en les combinant à une réhabilitation neuropsychologique ciblée telle qu'elle peut être proposée chez d'autres patients cérébrolésés. Une autre perspective thérapeutique viserait à cibler les facteurs potentiellement contribuant, parfois de manière indirecte, aux troubles cognitifs : la toxicité du sevrage, des troubles du sommeil, une comorbidité hépatique ou une carence vitaminique. Des travaux de recherche clinique et précliniques sont en cours afin de déterminer l'effet de ces facteurs sur le développement et l'exacerbation des troubles cognitifs liés à l'alcool.

Enfin, la prévention du développement des troubles cognitifs liés à l'alcool pourrait passer par une meilleure prise en charge des comportements de binge drinking observés principalement chez les jeunes adultes. Cette pratique d'alcoolisation ponctuelle importante est à la fois elle-même associée à des altérations cérébrales et cognitives, et une porte d'entrée vers la dépendance. Le profil des dysfonctionnements cérébraux observés chez les binge drinkers est qualitativement proche de celui décrit chez les patients présentant un trouble de l'usage d'alcool (troubles de la mémoire épisodique, de travail et des fonctions exécutives) même si les troubles sont moins sévères. Les actions de prévention développées auprès des populations particulièrement vulnérables au binge drinking permettront donc de limiter l'impact des consommations d'alcool sur le cerveau et la cognition et d'éviter la mise en place de comportements addictifs.

Alcool(isme) et risques de santé : apport des bases nationales d'hospitalisation (PMSI)

Michaël Schwarzinger,^{1,2} pour le groupe d'étude QalyDays

1. Translational Health Economics Network (THEN), Paris, France; 2. Infection Antimicrobials Modeling & Evolution (IAME), UMR 1137, INSERM - Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

La consommation excessive d'alcool est notoirement associée à de multiples risques de santé (cirrhose, cancer du foie...). Au total, le risque de décès augmente dès la consommation moyenne d'1 verre (10 g d'alcool pur) par jour par rapport à l'abstinence.¹ Cependant, les effets de la dépendance à l'alcool sur la santé des populations restent méconnus :

- Les études épidémiologiques permettent difficilement de mesurer la prévalence de la dépendance à l'alcool comme ses effets sur la santé : les individus dépendants n'y participent quasiment jamais et les participants sous-déclarent leur consommation réelle ;
- Les ventes d'alcool indiquent globalement que la consommation moyenne continue de baisser en France (OFDT : de 26,0 à 11,7 litres d'alcool pur par adulte entre 1996 et 2016) : le problème de l'alcoolisme semble donc se régler progressivement par les changements de comportement.

L'étude QalyDays s'appuie sur le suivi de la totalité des adultes hospitalisés de 2008 à 2013 en France métropolitaine. Le rationnel de la population d'étude est triple :

- La dépendance à l'alcool conduit à des hospitalisations fréquentes (cures de sevrage et/ou pathologies avérées) : plus d'1 million d'adultes dépendants à l'alcool ont ainsi été identifiés (3/4 hommes ; pic de 1^{ère} hospitalisation à 50-59 ans ; surreprésentation en Normandie) ;
- Toutes les pathologies graves sont observées à l'hôpital : les effets de la dépendance à l'alcool ont été estimés pour 35 risques de santé (couvrant >95% des causes médicales de décès) dans la population française de +50 ans et en bonne santé (sans pathologie grave) ;
- L'hôpital est le lieu du décès pour la majorité (56%) des adultes : les effets de la dépendance à l'alcool ont pu être estimés pour la mortalité globale après prise en compte de la trajectoire morbide des patients perdus de vue à l'hôpital.

Les résultats de l'étude QalyDays suggèrent que l'impact de la dépendance à l'alcool est majeur sur la santé des populations (exemple d'un adulte de 50 ans en bonne santé aujourd'hui) :

- Facteur de risque majeur associé à plus de 30/35 risques de santé étudiés (Figures 1 et 2) :
 - o Connus : cirrhose...
 - o Méconnus : maladies d'Alzheimer et apparentées (démence)²
- Synergie des effets avec le tabagisme (>4/10 individus dépendants à l'alcool) :
 - o Connue : cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS)
 - o Méconnue : insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral (AVC), insuffisance rénale...
- Facteur pronostique majeur (Figures 3 et 4) : Le risque de décès est le plus élevé pour la dépendance à l'alcool (\pm tabac) et largement supérieur à celui estimé pour le tabagisme.

¹ GBD 2016 Alcohol Collaborators *Lancet* 2018

² Schwarzinger M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J; QalyDays Study Group *Lancet Public Health* 2018

L'impact de la dépendance à l'alcool sur les risques de santé est d'autant plus notable que la population de référence (sans dépendance alcool ou tabac) inclut ici toute la population avec une consommation (excessive) d'alcool mais sans dépendance enregistrée à l'hôpital.

En conclusion, cette étude d'envergure nationale conforte et amplifie les résultats des méta-analyses récentes.¹ Plutôt que l'illusion du « French paradox » (la consommation modérée d'alcool réduit le risque d'infarctus du myocarde), la gravité de la dépendance à l'alcool, en nombre d'individus affectés comme en risques de santé (et leurs coûts de prise en charge collective), devrait faire envisager une révision ambitieuse des politiques de santé publique.

Figure 1 : Principaux risques de santé dans les 20 prochaines années pour un homme âgé de 50 ans en bonne santé aujourd'hui

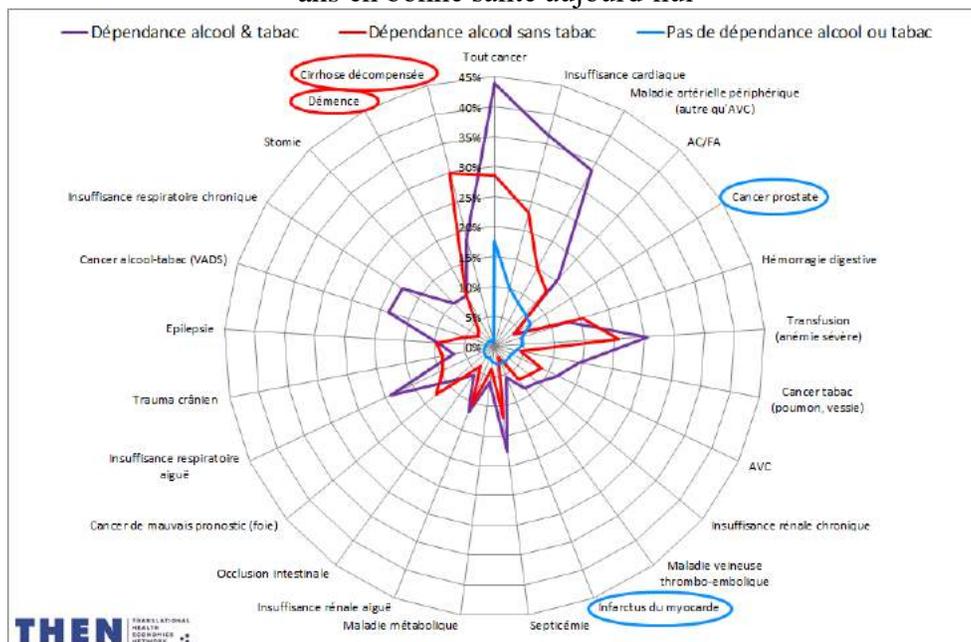


Figure 2 : Principaux risques de santé dans les 20 prochaines années pour une femme âgée de 50 ans en bonne santé aujourd'hui

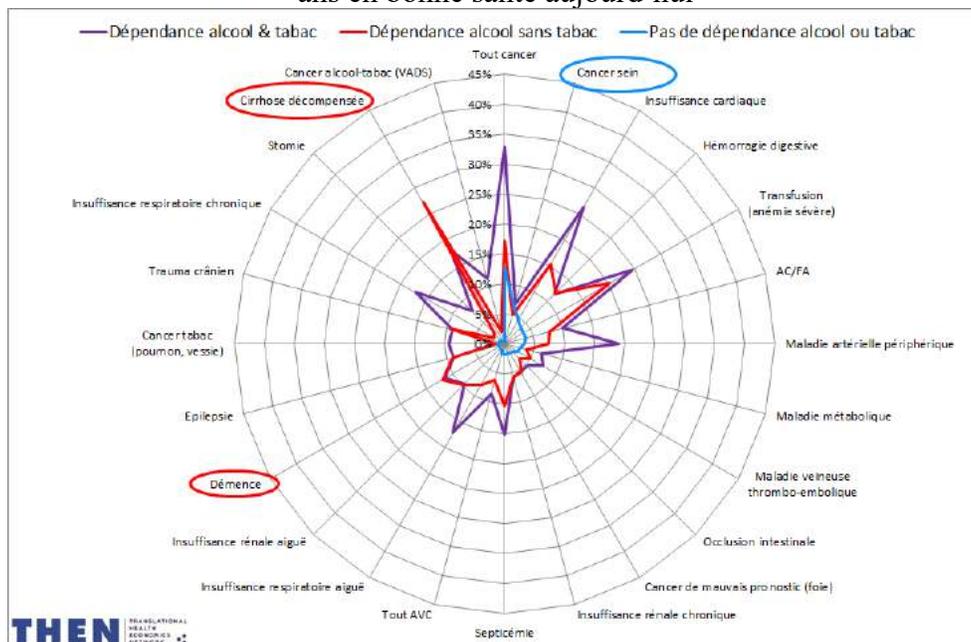


Figure 3 : Médiane de survie d'un homme âgé de 50 ans en bonne santé aujourd'hui

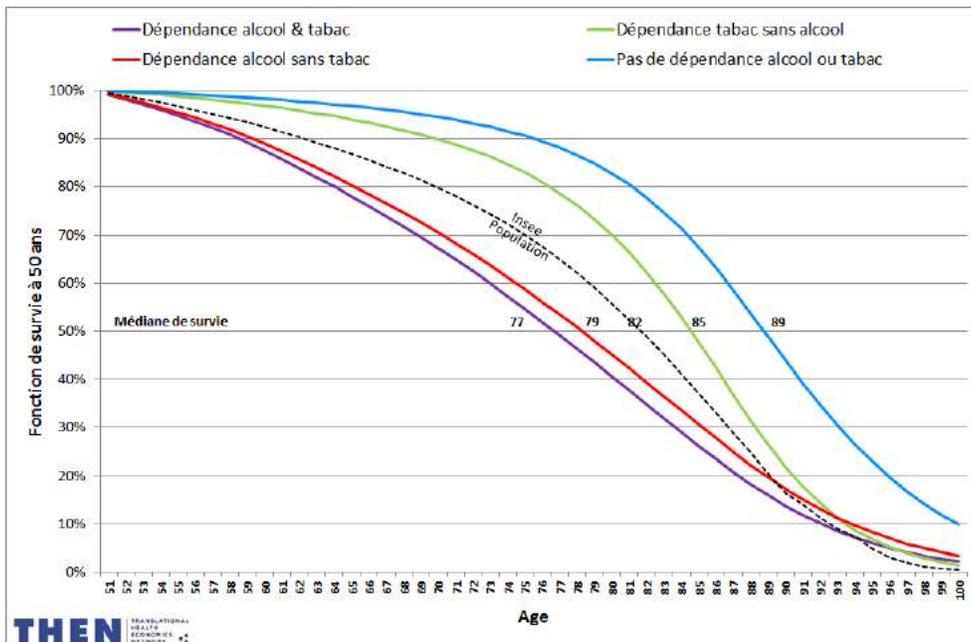
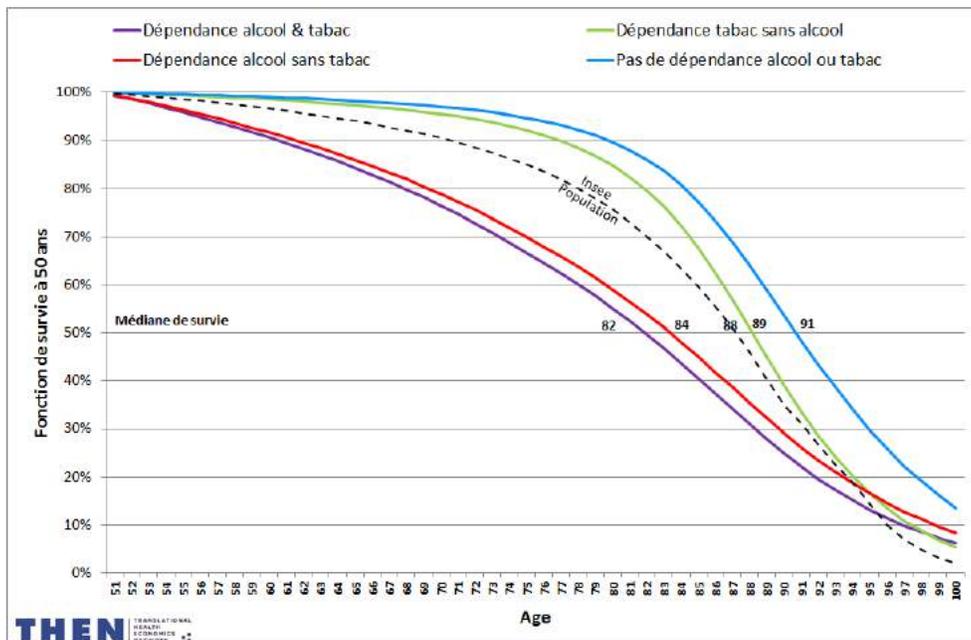


Figure 4 : Médiane de survie d'une femme âgée de 50 ans en bonne santé aujourd'hui



Le « binge drinking » un comportement à repérer par le médecin généraliste Journées Médicales Havraises 2019

Mickael NAASSILA
Unité Inserm UMR1247,
Université de Picardie Jules-Verne, Amiens

Le « binge drinking », boire beaucoup et rapidement, commence à être connu de tous, même des professionnels de santé. Mais qui est capable d'en donner une définition précise, de le repérer et d'intervenir ?

Le médecin généraliste est concerné à plusieurs titres. D'abord parce que le *binge drinking* (BD) pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes sur le fœtus et ensuite parce que des adolescents, voire des préadolescents peuvent s'adonner à cette pratique et finir aux urgences avec des alcoolémies qui dépassent l'entendement.

Dans ce contexte, on rappelle souvent le rôle pivot des médecins généralistes dans le repérage et la prévention des dommages liés à l'alcool. Pourtant ils sont eux aussi en première ligne, d'abord pour repérer les enfants touchés par l'exposition fœtale à l'alcool et ensuite pour repérer et prendre en charge les adolescents qui s'adonnent au BD. Cet article vise à donner une définition actuelle de ce comportement et à définir ses conséquences.

Qu'est-ce que le binge drinking ?

C'est une modalité particulière et dangereuse de consommation d'alcool qui vise à atteindre l'ivresse, voire dans les cas les plus extrêmes le coma éthylique, le plus rapidement possible. Elle est le plus souvent rencontrée chez les jeunes qui boivent moins régulièrement mais en plus grande quantité par occasion, comparativement aux adultes qui eux ont tendance à boire plus régulièrement et en moins grande quantité. Il n'y a pas de définition consensuelle au niveau international du BD, ce qui cantonne ce type de consommation et de comportement à un concept confus. La consommation d'alcool se mesure en verres ou en unités d'alcool ou encore en verres standard qui contiennent en France 10 g d'éthanol pur.

Les enquêtes nationales de type ESCAPAD (Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense) réalisées par l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) utilisent la définition des alcoolisations ponctuelles importantes (ou API) comme étant la consommation d'au moins 5 verres en une occasion chez les jeunes de 17 ans. L'échantillon est de 46 000 jeunes Français âgés de 17 ans dont 39 115 interrogés en métropole en 2017. Il est remarquable de constater que l'évolution des chiffres semble indiquer un changement de modèle dans la consommation d'alcool. En effet, les non-consommateurs passent de 5.4% en 2002 à 14.3% en 2017. Toutes les évolutions sont à la baisse que ce soit pour l'expérimentation, la consommation dans le mois, les API et la consommation régulière.

Concernant les API en 2017, parmi ceux qui boivent une à deux fois dans le mois, 41% déclarent une à deux API et 3 % des personnes interrogées déclaraient avoir été ivres « *au point de vomir et de tout oublier* ». Par contre, chez ceux qui boivent au moins 10 fois dans le mois, 50% déclarent de 3 à 9 API et 23% déclarent au

moins 10 API. Les buveurs réguliers présentent donc plus d'API : « plus on boit plus on est à risque d'API ». L'évolution est inquiétante entre 2005 et 2015 puisque les API régulières (au moins dix fois dans le mois) s'élevait à 15% en 2005 et sont passées à 23% en 2017. Cela va dans le sens d'un changement de modèle dans la consommation d'alcool des jeunes.

Les API concernent plus les garçons et ceux qui sont en apprentissage.

L'OMS a défini le BD comme étant la consommation d'au moins 4 et 5 verres par occasion, respectivement chez les filles et les garçons. L'Institut américain sur l'abus d'alcool et l'alcoolisme (NIAAA) a précisé en 2004 que le BD se caractérise par une alcoolémie d'au moins 0,8 g/l atteinte seulement après deux heures et qui correspond à la consommation d'au moins 4 à 7 verres. La définition du BD est primordiale. Une étude récente a montré qu'en prenant la définition du NIAAA, les jeunes admis aux urgences après alcoolisation présentent des conséquences plus graves comparativement à ceux du groupe sélectionné selon les critères de l'OMS. Boire beaucoup et surtout rapidement, semble donc plus dommageable.

Récemment, différents niveaux de consommation ou paliers ont été proposés pour définir différents niveaux de BD. Il est fréquent de constater que des sujets s'alcoolisent bien au delà de ces seuils (5+/4+). Des jeunes déclarent ainsi boire au moins 10 verres par occasion ou par heure. C'est ainsi qu'est apparu le terme de « *binge drinkers extrêmes* » (ou encore « BD à haute intensité ») et la notion de niveaux de BD : niveau I (70 g + à 130 g pour les hommes et 60 g + à 100 g chez les femmes), niveau II (140 g + à 200 g pour les hommes et 110 g + à 150 g chez les femmes) et niveau III (210 g + pour les hommes et 170 g + chez les femmes). Les niveaux II et III constituant les *binge drinkers extrêmes*. Les sujets des niveaux I, II et III ont respectivement 10 fois, 70 fois et 93 fois plus de risques d'être admis aux urgences que les nonbinge drinkers. Il existe donc plutôt un continuum et un simple seuil ne peut suffire à caractériser le comportement de BD et ses conséquences. Une étude récente a démontré que le BD n'est pas un comportement unitaire, il existe en effet de grandes différences, notamment dans certaines dimensions de personnalité, de métacognition et entre les sexes. Chez certains *binge drinkers*, ce comportement s'inscrit dans la recherche de sensation au travers des effets de l'intoxication alcoolique alors que pour d'autres ce comportement correspond à une stratégie de coping et donc un moyen de faire face à leurs difficultés.

Un comportement à risque

Le BD ne se définit pas seulement par l'intensité de l'alcoolisation, c'est aussi un comportement à risque, voire même parfois ordalique puisqu'il peut s'agir de se lancer le défi de boire le plus rapidement possible pour atteindre le coma éthylique. Le BD entraîne un état d'intoxication qui se caractérise notamment par une désinhibition et une perte de mémoire. L'altération de la conscience est alors responsable d'une prise de risques, de la survenue d'accidents sur la voie publique, de violences et de troubles du comportement. Sur le plan sexuel, le BD est associé à un risque accru de viols et de relations non protégées. Les conséquences les plus néfastes sont atteintes en général à partir de la consommation de 7 à 8 verres. La consommation d'autres drogues (tabac, cannabis) est plus fréquente chez les binge drinkers.

Sur une population estudiantine il est fréquent de constater un usage de cannabis chez les binge drinkers. L'étude des polyconsommations avec la triade alcool-tabac-

cannabis est devenue une urgence en termes de recherche. Ces polyconsommations ne font pas encore l'objet de suffisamment de recherche et on ne connaît pas bien leur impact à court terme et à long terme sur les fonctions cérébrales et cognitives et le risque de développer des troubles addictifs et psychiatriques.

Le BD correspond à des épisodes d'alcoolisation plus ou moins intenses et fréquents à l'adolescence, une période pendant laquelle le cerveau est en pleine phase de maturation. Cette alcoolisation de type « *montagnes russes* » comprend donc des épisodes de consommation entrecoupés d'épisodes de non-consommation pendant lesquels des phénomènes de toxicité et de réparation ont lieu. La neurotoxicité de ces épisodes s'apparente à celle observée pendant le sevrage chez les sujets alcoolodépendants avec des mécanismes d'excitotoxicité et d'inflammation neuronale qui sont très délétères sur le fonctionnement cérébral.

Les conséquences cérébrales et cognitives du BD

Des études d'imagerie structurales et fonctionnelles ont mis en évidence l'existence de patterns spécifiques qui concernent les processus exécutifs, mnésiques et de cognition sociale et qui sont en plus dépendants du sexe. Les fonctions exécutives correspondent aux processus cognitifs qui permettent de planifier et de s'adapter à des situations nouvelles et/ou complexes. Elles font appel à des fonctions d'inhibition, de flexibilité mentale et à la mémoire de travail. Si les résultats sont discordants sur les fonctions d'inhibition, ceux sur la flexibilité mentale montrent des déficits chez les binge drinkers et notamment à la fin de l'adolescence (19-22 ans), indiquant ainsi que les atteintes des fonctions exécutives dépendent du nombre d'épisodes de BD. Des études ont mis en évidence des atteintes des capacités d'apprentissage et de mémorisation et une amélioration à l'arrêt de la pratique du BD. La sévérité de ces atteintes dépendrait des épisodes de « gueule de bois » et des blackout. Le BD est prédictif du risque d'être en échec scolaire.

Quels sont les facteurs de vulnérabilité ?

La vulnérabilité à la pratique du BD dépend de l'interaction complexe entre des facteurs individuels (génétique, histoire familiale de trouble de l'usage d'alcool, sensibilité à la récompense, impulsivité), environnementaux (stress, publicité) et socioculturels (pression des pairs, avoir des amis qui consomment, pratiques éducatives parentales, représentation, acceptabilité et tolérance vis-à-vis du produit). La propension de désirabilité sociale de l'adolescent souhaitant être inclus dans le groupe, pourrait l'amener à la consommation d'alcool. À l'âge de 12 ans s'effectue la bascule et c'est la pression des pairs qui prend le dessus sur celle des parents, relativement à l'influence sur la consommation d'alcool. Les facteurs de vulnérabilité génétiques pourraient jouer un rôle important au début de l'adolescence alors que les facteurs environnementaux (notamment la pression des pairs) interviendraient à la fin de l'adolescence. L'initiation à la consommation d'alcool serait quant à elle plus gouvernée par la personnalité alors que la transition vers l'intensification de la consommation et le comportement de BD seraient plus gouvernés par les facteurs génétiques. L'exposition à l'alcool dans les films et les réseaux sociaux est corrélée positivement avec la prévalence du BD dans la population.

Le sexe féminin pourrait constituer un facteur de vulnérabilité. Des études d'imagerie cérébrale ont démontré des atteintes de la mémoire de travail visuo-spatiale spécifiquement chez les filles.

Conclusion

En pratique, on retiendra que le BD est un comportement dangereux et hétérogène.

Il dépend de l'interaction complexe entre des facteurs individuels, environnementaux et sociaux. Il est associé à un risque accru de trouble de l'usage d'alcool et de l'humeur à l'âge adulte. Il est essentiel de développer des stratégies de prévention ciblées qui intègrent l'hétérogénéité des populations de binge drinkers et qui visent à changer les représentations toujours trop positives du produit alors que les risques sont élevés non seulement à l'adolescence mais aussi à long terme. La prévention vise en particulier à changer les représentations, renforcer les compétences psychosociales et parentales, et retarder l'initiation des consommations. Tous les médecins généralistes devraient repérer le BD chez les jeunes.

RÉFÉRENCES

• Hingson RW et al. Am J Prev Med 2017 ; 52(6) : 717-27. • Rolland B, Naassila M. CNS Drugs 2017 ; vol. 31, no. 3. • National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. NIAAA Council Approves Definition of Binge Drinking. NIAAA Newsl 2004 ; 3:3. • Rolland B et al. Drug Alcohol Depend 2017 ; 175 : 92-8. • NIAAA. By the numbers, extreme binge drinking. NIAAA spectrum 2017. Accessible en ligne : <https://www.spectrum.niaaa.nih.gov/archives/V9I3Sept2017/by-the-numbers/bythe-numbers.html>. • Gierski F et al. Drug Alcohol Depend 2015 ; 153 : 78-85. • Gierski F et al. Alcohol Clin Exp Res 2017 ; 41(11) : 1970-9. • Smith KW et al. Addict Biol 2017 ; 22(2) : 490-501. • McCarthy M. BMJ 2015 ; 351 : h4666.

BIBLIOGRAPHIE

• « Alcool, plaisir ou souffrance ? » de Mickaël Naassila (Presse Inserm et Le Muscadier)

Épigénétique et conséquences de l'alcoolisation sur le fœtus pendant la grossesse

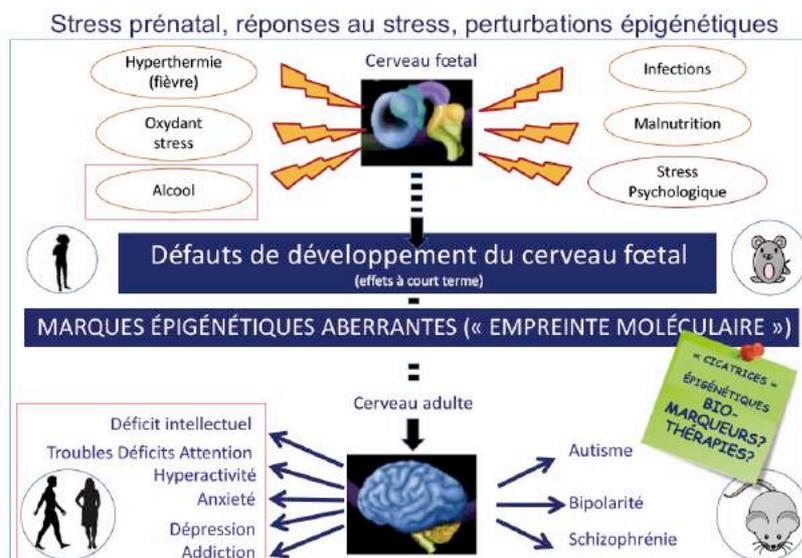
Développement du cerveau et impact épigénétique du stress fœtal à long terme

Le développement du cerveau et son fonctionnement à l'âge adulte sont étroitement contrôlés par des **mécanismes épigénétiques**, au point que de nombreuses maladies neurodéveloppementales et neuropsychiatriques sont le résultat de mutations dans des gènes codant des acteurs épigénétiques (syndrome de Rett, schizophrénie, autisme... ; Gräff et al., 2011). Ces mécanismes épigénétiques contrôlent l'expression des gènes en modifiant l'accessibilité de l'ADN aux machineries de transcription ou aux facteurs de transcription. Cet ADN est en effet enroulé autour de bobines protéiques, qui constituent la **chromatine**, dont l'unité de base est le nucléosome composé d'histones. Les mécanismes épigénétiques agissent par des **modifications chimiques des histones** (acétylation, méthylation, phosphorylation etc...) qui vont, soit stabiliser, soit déstabiliser les nucléosomes et attirer de gros complexes qui vont provoquer l'enroulement ou le déroulement de l'ADN et donc « fermer » ou « ouvrir » la chromatine. Une autre modification épigénétique concerne la modification chimique de l'ADN lui-même, par l'ajout d'une « décoration » chimique : le groupement méthyl (-CH₃). La **méthylation de l'ADN** a globalement pour effet de condenser la chromatine, aboutissant à une conformation fermée, car elle permet le recrutement de complexes protéiques qui vont modifier les histones et favoriser l'enroulement de l'ADN. Ces mécanismes épigénétiques vont agir tout au long de l'embryogenèse pour allumer ou fermer certains programmes et permettent aux cellules de l'organisme, qui possèdent toutes la même séquence d'ADN, de se différencier en cellules hématopoïétiques, musculaire, neurones etc... en rendant accessible certains pans de l'information génétiques et en en gardant d'autres inaccessibles. Ces mécanismes sont particulièrement à l'œuvre tout au long de la construction du cerveau, la prolifération des progéniteurs neuraux, la migration des neurones, la neuritogenèse (axono- et dendritogenèse) et la formation des synapses et la plasticité neuronale.

L'idée d'un **continuum moléculaire** entre le cerveau en développement et le cerveau adulte, normal ou pathologique, s'est récemment imposée. En effet, il s'avère que les mêmes acteurs moléculaires impliqués dans la formation du cerveau sont aussi ceux qui sont mis en jeu dans le fonctionnement du cerveau adulte et qui sont altérés dans les maladies neuropsychiatriques. Par exemple, les gènes qui sont impliqués dans la migration neuronale sont les mêmes sont aussi nécessaires à la formation des axones et des dendrites, à formation des synapses et à la plasticité neuronale. Nombre de ces gènes ont d'ailleurs été identifiés comme gènes de susceptibilité aux maladies neuropsychiatriques. Cela a conduit à émettre l'hypothèse d'une **origine neurodéveloppementale des maladies neuropsychiatriques**.

Dans le même temps, est apparue la notion que le **stress fœtal, dont l'alcoolisation prénatale, constitue un facteur de prédisposition aux maladies neuropsychiatriques**. Les programmes de développement du cerveau sont extrêmement sensibles au stress. Toute une variété d'agressions (**exposition à l'alcool**, hyperthermie, stress oxydant, infections virales ou bactériennes qui provoquent une neuroinflammation, mais aussi la malnutrition ou le stress psychologique chez la

mère...) sont capables d'induire des défauts de développement du cerveau chez l'homme ou dans des modèles animaux. Cependant, même dans le cas d'expositions à de faibles doses - pour lesquelles on ne peut déceler de défauts de développement du cerveau dans l'état actuel des explorations - il apparaît que le cerveau conserve une « **mémoire moléculaire** » de l'exposition au stress fœtal, et que cette exposition favorise l'émergence de maladies neuropsychiatriques.



La question se pose donc des bases moléculaires de cette « **mémoire** » du **stress fœtal** dans le cerveau adulte. Cette mémoire repose au moins en partie sur des mécanismes épigénétiques. En effet, le stress fœtal est capable de bouleverser certaines des marques épigénétiques qui régissent l'expression des gènes qui sont impliqués dans le développement neuronal, mais dont l'expression est également requise dans le cerveau adulte, grâce à leur action sur la production de jeunes neurones, la croissance des neurites (axones et dendrites) et la plasticité neuronale.

Parmi les signatures épigénétiques aberrantes déposée par le stress fœtal, dont l'**exposition prénatale à l'alcool**, certaines vont persister jusqu'au stade adulte et compromettre durablement l'expression des gènes et donc les performances du cerveau adulte. De tels mécanismes épigénétiques permettraient d'expliquer comment l'exposition prénatale à l'alcool constitue un facteur de prédisposition aux maladies neuropsychiatriques, chez l'adulte, même dans les cas où le développement du cerveau semble s'être déroulé apparemment sans problème. Ces bouleversements épigénétiques concernent les modifications des histones (acétylation, méthylation), mais aussi, plus particulièrement la méthylation de l'ADN. De façon notable, on observe que certaines régions du génome sont hyperméthylées, tandis que d'autres deviennent hypométhylées, ce qui suggère une redistribution l'échelle du génome des enzymes responsables, les DNA méthyltransferases (DNMT). L'élucidation de ces mécanismes sous-tendant cette distribution permettrait de dégager des voies thérapeutiques visant à normaliser le paysage épigénétique endommagé par l'alcoolisation fœtale.

Le syndrome d'alcoolisation fœtal : impacts neurodéveloppementaux et neuropsychiatriques

L'exposition prénatale à l'alcool est une des causes les plus communes d'agression du cerveau fœtal et qui pourrait être entièrement évitée. Comme molécule à la fois hydrophile et lipophile, l'éthanol traverse rapidement la barrière placentaire et pénètre dans la circulation du fœtus. La consommation d'alcool pendant la grossesse compromet la santé du fœtus selon des profils spécifiques qui ont été systématiquement définis en termes d'anomalies congénitales, dont faciales, de retard de croissance *in utero* et en période postnatale, dysfonctionnement du système nerveux central entre autres. Cette définition a donné lieu à un outil de diagnostic, permettant de caractériser le Syndrome d'alcoolisation fœtal (SAF; [Lemoine 1968](#); repris par [Jones & Smith 1973](#)). Depuis cette étude pionnière, il a été montré que l'exposition prénatale à l'alcool conduit à un spectre large de déficiences neurodéveloppementales, émotionnelles, comportementales, et d'interactions sociales, connu à présent sous le terme de « Troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale » (TSAF; [Streissguth & O'Malley 2000](#)), qui, dans les pays occidentaux, représente presque 1% des naissances et constitue un *continuum* dont le SAF présente le tableau clinique le plus sévère. Il est difficile de donner des conclusions définitives à l'heure actuelle, mais en général, il est admis que la dose d'alcool consommée est corrélée avec la sévérité des défauts.

En ce qui concerne le cerveau, en tant que tératogène reconnu, l'éthanol induit un vaste panel de défauts neurodéveloppementaux dans le système nerveux central, avec des impacts délétères à tous les stades du neurodéveloppement : la prolifération des cellules progénitrices neurales, la migration neuronale, la mort cellulaire neuronale programmée (apoptose), la synaptogenèse, la signalisation via des facteurs de croissance et la neurotransmission. Ces impacts négatifs s'inscrivent dans un large éventail couvrant des anomalies structurales qui touchent diverses régions du cerveau (hippocampe, ganglions de la base, corps calleux, cervelet ...) jusqu'à des incapacités neurocomportementales. Les enfants TSAF présentent des dysfonctionnements primaires du cerveau qui affectent principalement les capacités cognitives et le comportement. Ceux-ci sont référencées, sous le terme mnémotechnique d'«ALARM» ([Clarke & Gibbard, 2003](#) ; [Mattson 2011](#)): (fonctionnement) **A**daptatif (compétences en interactions sociales, maturité émotionnelle, concepts de temps et d'argent ; compréhension) ; **L**anguage/apprentissage ; **A**ttention (impulsivité, hyperactivité, déficit attentionnel, taux élevé de désordre du déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH)) ; **R**aisonnement (et fonctions exécutives) ; **M**émoire. Les enfants TSAF peuvent aussi présenter des traits autistiques. À ces handicaps neurodéveloppementaux primaires, s'ajoutent des incapacités secondaires à coût humain, familial sociétal et économique énorme. Elles incluent des désordres psychiatriques avec une incidence marquée de dépression majeure et de troubles anxieux, une grande réactivité au stress, ainsi qu'une vulnérabilité accrue à l'addiction. De façon notable, l'émergence de désordres mentaux n'est pas seulement liée au fait d'avoir été élevé par une mère ou des parents alcooliques. En effet, la santé mentale n'est pas préservée par le fait d'être élevé dans un environnement stable, observation confirmée par les études dans des modèles animaux, confortant fortement les bases neurologiques de ces désordres mentaux chez les patients TSAF.

Le syndrome d'alcoolisation fœtal : impacts persistants sur l'expression des gènes

Ces déficits neurodéveloppementaux, neurocomportementaux et neuropsychiatriques sont corrélés à des perturbations permanentes de l'expression des gènes. Par exemple, les défauts d'expression de gènes des voies GABAergiques, glutamatergiques et endocannabinoïdes qui s'installent au cours du développement du cerveau persistent chez l'adulte, ainsi que le montrent des études chez l'animal après exposition prénatale à l'alcool. L'alcoolisation prénatale perturbe l'expression de gènes à tous les stades du développement, mais ces perturbations touchent spécifiquement des groupes de gènes différents, selon le stade auquel le fœtus a été exposé. Suite à une alcoolisation fœtale au cours de l'équivalent du premier trimestre de la grossesse - alors que les cellules progénitrices neurales sont en division active - les groupes de gènes, dont l'expression est altérée de façon persistante chez l'adulte, concernent l'organisation et le développement cellulaire, la prolifération cellulaire et l'apoptose. À l'équivalent du deuxième trimestre - période gouvernée par la migration et la différenciation neuronales - les gènes affectés chez l'adulte orchestrent les mouvements, la mort, la morphologie, la migration et la différenciation cellulaires. À l'équivalent du troisième trimestre - fenêtre de temps où la croissance des neurites, la formation des synapses et la connectivité entre neurones se mettent en place - ce sont des gènes qui gouvernent la communication entre cellules et la neurotransmission dont on observe la perturbation de l'expression chez l'adulte. Ces résultats sont en faveur de la notion que l'alcoolisation prénatale déclenche des effets à long terme sur l'expression des gènes, et que ces impacts persistants affectent des processus contrôlés par des réseaux de gènes qui sont actifs pendant la gestation au moment de l'exposition à l'éthanol. En quelque sorte, l'alcool « s'engouffre par les brèches » créées par ces programmes actifs d'expression de gènes au stade où le cerveau y est exposé (Kaminen-Ahola *et al.*, 2010; Kleiber *et al.*, 2013; Schang *et al.*, 2018).

Contribution génétique et épigénétique à la sévérité et à l'incidence du TSAF

Un nombre croissant d'études utilisant le séquençage à haut débit de l'ADN montre que les altérations à long terme de l'expression génique sont corrélées avec des perturbations de l'épigénome (distribution des marques épigénétiques à l'échelle du génome). Une composante génétique au TSAF/SAF est tout à fait présente et rend compte de la vulnérabilité plus ou moins grande des individus au TSAF/SAF, comme le montrent des études impliquant des jumeaux. Des gènes clés du métabolisme de l'alcool, du développement, ainsi que gouvernant l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien modulent cette vulnérabilité. C'est sur cet arrière-plan génétique que se greffe les modifications du paysage épigénétique.

La preuve de concept que l'exposition *in utero* à l'éthanol est capable de modifier la méthylation de l'ADN dans l'embryon précoce vient d'une étude chez l'animal de reprogrammation de la couleur du pelage chez les animaux adultes par répression de l'expression d'un locus sensible à la méthylation de l'ADN (Kaminen-Ahola *et al.*, 2010). Comment l'alcool peut-il modifier l'épigénome ? Brièvement, l'alcool altère les voies métaboliques du carbone en modifiant la disponibilité du donneur de groupe méthyl, la S-adénosyl-méthionine. L'alcool modifie aussi les niveaux des enzymes qui transfèrent ce groupe méthyl sur l'ADN (les ADN-méthyl-transférases ou DNMTs).

Depuis, de nombreuses études de l'épigénome - essentiellement la méthylation de l'ADN plus facile à étudier sur des échantillons de tissus - se sont appuyées sur les progrès extrêmement rapides du séquençage à haut débit de l'ADN et sur des modèles cellulaires ou animaux d'alcoolisation prénatale chronique ou de type « binge-drinking », ou sur des cohortes TSAF/SAF. Elles ont montré que ces anomalies de marques épigénomiques concernent les voies de régulation géniques orchestrant principalement : des gènes impliqués dans des processus neurodéveloppementaux (cycle cellulaire et différenciation, morphogenèse, synaptogenèse, plasticité synaptique...) et particulièrement des gènes dont l'expression est soumise à l'« empreinte parentale » (expression ou non, selon que l'allèle vient du père ou de la mère) et dont les dérégulations exercent un rôle clé dans des pathologies du cerveau ; des sous-unités du récepteur au glutamate et molécules neurotrophiques ; des acteurs impliqués dans les maladies neurodégénératives ; des gènes associés à la dépendance à l'alcool, aux risques de suicide et de troubles de comportement. De façon notable, on observe aussi des marques épigénétiques sur des gènes codant des acteurs épigénétiques importants qui contrôlent les marques des histones ou bien des sous-unités de grands complexes de remodelage de la chromatine (revue Schang *et al.*, 2018). De nombreuses études montrent que la présence de ces marques épigénétiques anormales est corrélée à des défauts d'expression des gènes concernés.

Il en ressort que les gènes qui sont les plus vulnérables à l'exposition à l'alcool et aux perturbations de la méthylation de l'ADN sont des gènes déjà identifiés par les études génétiques à

haut débit (GWAS ; *Genome-wide association studies*) comme gènes à risque pour développer des troubles neuropsychiatriques. On observe donc une convergence de mécanismes par lesquels le cerveau est rendu plus susceptible à l'émergence de maladies neurodéveloppementales et neuropsychiatriques : soit par « mutation » de ces gènes, soit par altération de leur expression *via* des processus épigénétiques lors d'une exposition prénatale à l'alcool.

Enjeux diagnostiques et thérapeutiques du syndrome d'alcoolisation foetal

Épigénétique et outils de diagnostic précoce du SAF/TSAF.

Le diagnostic du TSAF est difficile et réalisé souvent tardivement, quand des troubles d'apprentissage et du comportement de l'enfant se révèlent lors de scolarisation. L'historique d'exposition prénatale n'étant pas toujours connu (par exemple, dans des cas d'adoption), on manque à l'heure actuelle de marqueurs d'exposition à l'alcool. Ces marques épigénétiques anormales, en combinaison avec d'autres marqueurs et la clinique - pourraient être utilisées comme « biomarqueurs » d'exposition et pour un dépistage et un suivi précoces d'enfants à risque.

Inventions médicamenteuses ou non-médicamenteuses

L'exposition prénatale à l'alcool s'accompagne du dépôt de signatures épigénétiques, qui peuvent être envisagées comme une « cicatrice moléculaire » de l'agression, et qui touchent la fonctionnalité de gènes impliqués dans la formation et le bon fonctionnement du cerveau. Ces observations ouvrent plusieurs portes à des possibilités d'intervention thérapeutiques médicamenteuses ou non. En effet, l'intérêt de cibler mécanismes épigénétiques est qu'ils sont réversibles. Ce peut être sous l'action d'inhibiteurs de certains acteurs épigénétiques (inhibiteurs des HDACs, histone désacétylases, ou de donneurs de méthyl comme le SAM, S-adenosyl-méthionine). De telles molécules sont déjà utilisées en clinique, en particulier pour le traitement de certains cancers ou en psychiatrie. Cependant leur utilisation s'avère très délicate en ce qui concerne le cerveau en développement. Des recherches futures visant à l'élucidation de ces mécanismes, la détermination des fenêtres d'action de ces acteurs épigénétiques et l'identification précise de leurs cibles sont nécessaires au raffinement de ces stratégies thérapeutiques médicamenteuses. Des remédiations non-médicamenteuses, qui sont en développement sur notre territoire, basées sur la stimulation intellectuelle et sociale pour améliorer la cognition et le comportement, constituent des pistes plus que sérieuses et reposent vraisemblablement sur le remaniement de l'épigénome. Elles impliquent cependant de pouvoir établir un diagnostic de TSAF aussi précocement de possible (d'où l'importance d'identifier des biomarqueurs).

La prévention reste l'arme la plus efficace pour le moment!...

Dans l'état actuel de nos connaissances, la plus grande prudence vis-à-vis de l'exposition prénatale à l'alcool reste de rigueur, et la prévention, l'accompagnement des mères et la détection et le suivi étroit des enfants à risque sont à l'heure actuelle les seuls leviers dont nous disposons dans la plupart des cas concrets.

Bibliographie

- Clarke ME, Gibbard WB. Overview of fetal alcohol spectrum disorders for mental health professionals. *Can Child Adolesc Psychiatr Rev*. 2003 Aug;12(3):57-63. PMID: 19030526
- Gräff J, Kim D, Dobbin MM, Tsai LH. Epigenetic regulation of gene expression in physiological and pathological brain processes. *Physiol Rev*. 2011 Apr;91(2):603-49. PMID: 21527733
- Kaminen-Ahola N, Ahola A, Maga M, Mallitt KA, Fahey P, Cox TC, Whitelaw E, Chong S. Maternal ethanol consumption alters the epigenotype and the phenotype of offspring in a mouse model. *PLoS Genet*. 2010 Jan 15;6(1):e1000811. doi: 10.1371/journal.pgen.1000811. PMID: 20084100
- Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*. 1973 Nov 3;302(7836):999-1001. PMID: 4127281
- Kleiber ML, Diehl EJ, Laufer BI, Mantha K, Chokroborty-Hoque A, Alberry B, Singh SM. Long-term genomic and epigenomic dysregulation as a consequence of prenatal alcohol exposure: a model for fetal alcohol spectrum disorders. *Front Genet*. (2014) Jun 2;5:161. doi: 10.3389/fgene.2014.00161. eCollection 2014. PMID: 2491788
- Lemoine P, Harousseau H, Borteyru J (1968) Les enfants de parents alcooliques: anomalies observées. *Ouest Méd* 2: 476 – 482
- Mattson SN, Crocker N, Nguyen TT. Fetal alcohol spectrum disorders: neuropsychological and behavioral features. *Neuropsychol Rev*. 2011 Jun;21(2):81-101. doi: 10.1007/s11065-011-9167-9. PMID: 21503685
- Schang AL, Saberán-Djoneidi D, Mezger V. The impact of epigenomic next-generation sequencing approaches on our understanding of neuropsychiatric disorders. *Clin Genet* (2018) 93:467-480. PMID: 286965.
- Streissguth AP, O'Malley K. Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000 Jul;5(3):177-90. PMID: 11291013

Alcool et cannabis – une liaison dangereuse

Journées médicales Havraises – 2019

Professeur Jean Costentin*

L'alcoolisme d'hier à aujourd'hui

Autrefois, l'alcoolisme était une toxicomanie souvent exclusive ; quoique café et tabac y étaient presque forfaitairement associés. La consommation de boissons alcooliques faisait appel aux vins, apéritifs, anisettes, bières, calvados, cognac... L'alcool faisait beaucoup plus de ravages qu'aujourd'hui ; ravages sanitaires, familiaux et sociaux. Il y a quarante ans, la consommation annuelle moyenne était de 22 litres d'alcool pur par adulte. La rue offrait plus fréquemment qu'aujourd'hui le spectacle d'individus ivres. Dans le village de 1800 habitants de mon enfance (années 1950), dans la vallée de l'Andelle, on dénombrait une quinzaine de « bistrot » / « cafés ». Aujourd'hui, il n'y en a plus qu'un seul, qui a diversifié les produits qu'il propose à la vente (tabac, chewing-gum, bonbons, billets de loterie et de loto, timbres fiscaux, journaux). L'importance du « bistrot » a nettement reculée dans la vie sociale.

On boit actuellement moins d'alcool (diminution de moitié en quarante ans ; puisqu'on en est à 11 litres d'alcool pur par adulte et par an). La consommation de vin est concentrée sur la période des repas ; la bière coule à flot ; les alcools/spiritueux qui concluaient les banquets n'ont pas résisté à la menace des contrôles éthylométriques ; les apéritifs et cocktails ont progressé ; ils sont consommés, au « bistrot », ou dans le cadre de réunions festives, ou en soirées, « en boites », ou à domicile. La consommation d'alcool par les femmes a été stimulée par la bière et plus encore le vin rosé, présenté comme « le vin des femmes » (au point que sa consommation a dépassé en France celle du vin blanc). Les jeunes se font piéger par les *premix / alcopops*, qui dissimulent la saveur de l'alcool, peu appréciée de leurs palais, par les bulles du gaz carbonique, le sucre, les saveurs et arômes d'orange ou d'autres fruits. Dès l'enfance est installée l'idée qu'il n'y a pas de fête possible sans une boisson alcoolique ; l'ersatz, le « Champomy » est à la manœuvre ; pour être déclaré « sans alcool », il lui suffit d'avoir un degré alcoolique de moins de 1°5 ; ce qui ne signifie pas qu'il en est dépourvu, une bouteille de Champomy comporte autant d'alcool qu'un verre de vin.

La pandémie cannabique

Parallèlement à la diminution de la consommation d'alcool, d'autres drogues sont apparues et ont prospéré. Parmi celles-ci vient, très nettement en tête, le cannabis/chanvre indien. Les français sont, parmi les 28 Etats membres de l'union européenne, ses plus gros consommateurs ; avec un million quatre cent mille consommateurs réguliers, i.e. qui consomment au moins un « joint » (résine de cannabis/shit, égrenée dans du tabac) ou un « pétard » (cigarette de la plante elle-même / marijuana /herbe) tous les trois jours. Une telle fréquence pourrait paraître anodine ; il n'en est rien. Le tétrahydrocannabinol (THC) - le principe psychotrope majeur du cannabis est, de toutes les drogues, seul à se stocker et à persister durablement (de plusieurs jours à plusieurs semaines) dans les graisses/lipides de certains organes (cerveau, testicules, panicules adipeux). Le THC d'un joint persiste plusieurs jours dans le cerveau ; lors d'un usage régulier de cannabis se constitue un stock pour plusieurs

semaines (près de deux mois dans l'étude de Mrs Smith-Kielland). Cette persistance est attestée par une élimination urinaire continue de cannabinoïdes pendant les deux mois qui suivent l'arrêt de toute consommation chez des usagers réguliers de cette drogue.

Ainsi le THC, principe actif majeur du cannabis, n'est pas une « drogue douce », c'est une drogue lente, et même très lente. Le « consommateur régulier » de cannabis s'apparente au sujet « alcoolo-dépendant », incapable de s'abstenir une journée par semaine environ de toute boisson alcoolique.

Parmi ces 1.400.000 usagers réguliers de cannabis, 700.000 d'entre eux en font un usage quotidien et souvent pluri quotidien ce qui est, pour ces consommateurs de cannabis, l'équivalent des patients alcooliques.

Quand l'alcool n'est plus présent dans le sang, il a complètement disparu de l'organisme ; par contre, quand le THC disparaît du sang, c'est par un stockage qui dure des jours et même des semaines, dans les organes à forte teneur en lipides (le cerveau en particulier, beaucoup plus que dans les panicules adipeux, car ce premier est beaucoup plus intensément perfusé par le sang).

Les interactions avec l'alcool, qui seront évoquées plus loin, doivent tenir compte de cette exceptionnelle persistance/rémanence du THC dans l'organisme, avec des effets qui peuvent s'exercer à distance de sa toute dernière consommation.

Le cannabis incite à la consommation d'alcool.

Des rats ayant un libre accès à deux biberons, l'un comportant de l'eau, l'autre une solution hydro-alcoolique (12°), après avoir goûté chacun d'eux, se fixent dans leur grande majorité sur la consommation exclusive d'eau. Les quelques rats qui progressivement s'adonnent à la boisson alcoolique puis bientôt à elle seule, sont éliminés de la suite de l'expérience ; elle ne se poursuit donc qu'avec les rats tempérants. Ils sont répartis en deux lots ; ceux d'un lot reçoivent quotidiennement une injection de THC et ceux de l'autre lot, du soluté physiologique. Il est alors constaté que les rats qui reçoivent du THC s'adressent progressivement et bientôt exclusivement, au biberon d'alcool. Le THC est donc un puissant incitateur à la consommation d'alcool.

Le cannabis pousse avec une grande facilité dans l'aire géographique où s'est effectuée l'expansion arabo-musulmane. La religion mahométane a eu, de ce fait, à contenir sa consommation. Le Coran la réprouve, comme il réprouve la consommation de toutes autres drogues qui perturbent le psychisme. L'alcool est plus mal supporté dans les régions chaudes (que dans les régions tempérées et plus encore froides) et il fait mauvais ménage (potentialisation) avec le cannabis. L'interdit religieux de l'alcool a été très insistant ; il est globalement bien respecté dans tous les Etats islamiques. Remarquons que ce sont les arabes qui ont perfectionné l'alambic pour la distillation des produits alcooliques, et l'obtention de liquides à hauts degrés. Suggérons que dans la guerre qui les oppose, depuis presque un millénaire et demi, aux juifs et aux chrétiens, ces « alcools forts » pourraient constituer un moyen de suprématie sur les adeptes des religions non néphaliques.

Une zone frontière dans le cours d'une consommation d'alcool

Le consommateur d'alcool qui, en quelques quarts d'heures ingurgite un certain nombre de verres, pour un certain niveau de sa consommation (variable d'un sujet à l'autre et en fonction des circonstances) perçoit, plus ou moins nettement, que la

poursuite de sa consommation va le faire entrer dans une zone où il perdra le contrôle de cette consommation. La consommation simultanée de cannabis lui rend moins perceptible, voire imperceptible, cette zone frontalière/ ce *no man's land*.

Le « *binge drinking* » / alcoolisation aiguë / « biture expresse » est une autre circonstance qui supprime cette frontière (« alcoolisation sans frontière du « *binge drinking* ». L'effet des premiers verres n'a pas eu le temps de se manifester que beaucoup d'autres ont déjà été engloutis, la zone frontalière ayant été traversée à toute allure.

Lors d'une intoxication par l'alcool, les vomissements constituent un mode d'élimination de ce toxique, mais le THC a des effets antiémétiques qui contrarient cette modalité d'évacuation. Ceci contribue à aggraver l'intoxication alcoolique et ses effets comatogènes. Le THC a aussi pour effet de perturber le fonctionnement du carrefour aéro-digestif. Au lieu de l'extériorisation du contenu gastrique peut survenir son inhalation dans les voies respiratoires. Ces voies aérophores, non protégées contre son acidité ni les effets protéolytiques de sa pepsine, se trouvent alors littéralement digérées ; c'est le syndrome de Mendelson, qui est létale dans près de 50% des cas.

Le système de récompense vs. l'alcool et le cannabis

Le système de récompense est illustré par l'expérience séminale de Olds et Wilner, « d'autostimulation de récompense ». Il a pour pierre angulaire les neurones dopaminergiques méso-accumbiques. Ces neurones prennent naissance dans le mésencéphale (aire du tegmentum ventral) et se projettent sur le noyau accumbens / striatum ventral, en regard de neurones qui expriment des récepteurs dopaminergiques du type D₂.

Ces chercheurs implantaient deux électrodes dans le cerveau de rats ; elles étaient reliées par un circuit électrique, que l'animal pouvait fermer en appuyant sur une pédale ; ce qui faisait passer un courant entre les électrodes et activait électriquement les neurones situés à l'aplomb de ces électrodes. Dans certaines localisations précises de ces électrodes, l'animal devait ressentir des sensations intenses, lui procurant une forte « récompense », puisqu'elles l'incitaient à appuyer sans cesse sur la pédale. Il négligeait le biberon d'eau s'il avait soif, la nourriture s'il avait faim, et même la jeune ratte en oestrus, en hyperlordose (position de disponibilité), introduite dans sa cage. Les appuis sur cette pédale lui procuraient un plaisir qu'il ne voulait faire cesser, allant jusqu'à en mourir (« overdose ») si l'on n'interrompait l'expérience. Cette « autostimulation de récompense » ne s'observait que lorsque les électrodes étaient insérées à l'aplomb des neurones dopaminergiques méso-accumbiques.

Le système de récompense s'est développé puis conservé au cours de la phyllogénèse, pour récompenser le fait de boire en réponse à la soif ; le fait de manger en réponse à la faim (activités nécessaires à la survie) ou pour inciter à la copulation dans une visée reproductrice (indispensable à la survie de l'espèce). Rendre plaisant ce qui est indispensable à la vie et à la pérennité de l'espèce était garant de celles-ci.

L'Homme, à la recherche de plaisirs plus intenses et plus variés, s'est appliqué à solliciter ce système par divers autres stimuli. Il fait appel, pour stimuler ce système, à

certains xénobiotiques (végétaux, tel le cannabis, ou de produits obtenus à partir de ceux-ci, tel l'alcool, ou encore de produits réalisés par synthèse chimique, telle l'amphétamine.); il s'agit en l'occurrence des drogues. A la libération de dopamine qu'elles suscitent est associée la sensation de plaisir. Celui/celle qui les a expérimenté et en a ressenti du plaisir est incité à y revenir, à en user, puis souvent à en abuser. Alors le plaisir se transforme en un besoin, qui devient bientôt tyrannique. Le sujet ne supporte plus la chute de la transmission dopaminergique dans son noyau accumbens. Il éprouve une insatisfaction, une incomplétude, un sentiment de manque, une tristesse, un vide (expressions qui empruntent au syndrome dépressif), ce qui peut même confiner à une authentique dépression, avec son risque suicidaire. Ce n'est que par une consommation de drogue qu'il apaisera les troubles liés à sa dépendance.

Mécanisme d'action de l'alcool

- Par l'entremise du GABA

L'alcool n'a pas de récepteurs spécifiques. En s'insérant dans une poche hydrophile de la membrane neuronale il modifie le fonctionnement du récepteur d'un médiateur - l'Acide Gamma Amino Butyrique (GABA). L'affinité de ce récepteur pour le GABA s'en trouve accrue et ses effets renforcés. Cela ouvre, avec une intensité redoublée, un canal aux ions chlorure (Cl⁻), qui permet l'entrée de ces ions dans le neurone. Il s'en suit une hyperpolarisation de sa membrane, avec pour corollaire l'inhibition de son activité électrique. Ce mécanisme, avec ses conséquences, s'apparente à celui des benzodiazépines (antiépileptiques, hypnotiques ou anxiolytiques), avec lesquelles l'alcool fait mauvais ménage, par addition de leurs effets. Les récepteurs Gabaergiques du cerveau sont ubiquistes ; il en résulte une grande diversité de leurs effets : sur l'éveil et l'attention (diminués), sur l'équilibre et les réflexes (perturbés), sur l'anxiété (diminuée, avec une désinhibition), sur le tonus musculaire (diminué)....

- Par l'entremise de l'adénosine

L'alcool suscite un accroissement de la concentration extra-cellulaire d'adénosine (molécule formée par l'association d'adénine (base purique) au ribose (sucre à 5 atomes de carbone). Elle est le résidu complètement déphosphorylé de l'ATP - adénosine triphosphate, molécule à haut potentiel énergétique, devenue, en cédant son énergie, ADP - adénosine diphosphate qui, déphosphorylée à son tour, devient AMP - adénosine mono phosphate, dont la déphosphorylation aboutit enfin à l'adénosine.)

Sa concentration dans le milieu extracellulaire, outre qu'il dépend de sa production est sous le contrôle de transporteurs membranaires « ENT » qui la capturent dans les cellules (dont les neurones).

L'adénosine est une substance ubiquiste. Par sa présence dans le milieu extracellulaire elle peut stimuler des récepteurs de 4 types : A₁, A_{2a}, A_{2b}, A₃. En stimulant les récepteurs A₁ et A_{2a}, elle développe, entre autres effets, une sédation, une anxiolyse, que réversent la caféine (antagoniste de ces récepteurs).

Il a été constaté des similarités entre les actions de l'adénosine et les effets cérébraux (aigus ou chroniques) de l'alcool/éthanol. A l'instar de l'alcool, les agents qui stimulent le récepteur A₁ de l'adénosine sont sédatifs et induisent une ataxie ; avec, à ces égards, une tolérance croisée entre l'éthanol et l'adénosine.

L'alcool accroit, en aigu, le taux extracellulaire d'adénosine, par une inhibition sélective de son transporteur ENT1, dont la fonction est d'équilibrer la concentration

des nucléosides de part et d'autres des membranes. L'exposition chronique à l'alcool diminue l'expression de ce transporteur, de sorte que l'éthanol n'accroît plus la concentration d'adénosine extracellulaire, ce qui participe à la tolérance qui se développe à ses effets.

Choi DS *et al.* (Nat. Neurosci., 2004, 7, 855-61) ont montré que les souris privées, par manipulation génétique, du transporteur ENT₁ de l'adénosine (K.O. ENT₁ = ENT₁^{-/-}) consomment davantage d'éthanol que les souris de la souche sauvage (ENT₁^{+/+}). Ce qui est lié à la baisse du tonus adénoenergique qui s'exerce sur les récepteurs A1. Les souris ENT₁^{-/-} sont moins sensibles aux effets ataxiant et hypnotique de l'éthanol, comparativement aux souris ENT^{+/+}.

Mécanisme d'action du tétrahydrocannabinol (THC)

Le delta 9 tétrahydrocannabinol (THC), principe psychotrope majeur du chanvre indien (*Cannabis indica*) est responsable des effets toxicomanogènes de la résine de cette plante et partant de sa consommation, qui est en continuelle expansion.

Le THC agit dès les très faibles concentrations (un million de fois plus faibles que celles de l'alcool (gramme / litre pour l'alcool vs. microgramme / litre pour le THC).

Les taux de THC dans les produits en circulation se sont accrus en moyenne d'un facteur 6,5 au cours des trente dernières années.

Des formes et des modalités diverses de consommation visent à accroître la cession du THC à l'organisme (huile de cannabis, cire de cannabis, pipes à eau, vaporisateurs, nébuliseurs, vapoteurs/cigarettes électroniques).

Les récepteurs du THC, sont en fait ceux de substances endogènes, réunies sous le vocable d'endocannabinoïdes. Ce sont des dérivés de l'acide arachidonique : anandamide, diarachidonoylglycérol/DAG, noladin ether, N arachidonoyl dopamine / NADA..., associés aux membranes neuronales. Ils en sont détachés quand la libération de certains médiateurs étant intense, ils stimulent intensément des récepteurs portés par ces membranes neuronales. Ces endocannabinoïdes diffusent alors de la membrane post synaptique vers les boutons neuronaux pré synaptiques, où ils peuvent s'associer brièvement à des récepteurs CB₁ (cannabinoïdes de type 1, car il en existe de type 2 au niveau du corps) ; ce faisant ils réduisent, voire inhibent, la libération trop intense des médiateurs.

Ce système très subtil de régulation de la transmission synaptique, est perverti par l'intrusion intense, diffuse et durable de THC dans le cerveau :

- Diffuse, car ces récepteurs CB₁ sont ubiquistes. Parmi la centaine de types différents de récepteurs caractérisés dans le cerveau, ils sont les plus nombreux d'entre tous ;

- Durable, car à la différence des endocannabinoïdes dont la présence à proximité des récepteurs CB₁ est brève, du fait de leur hydrolyse enzymatique ou de leur capture par des transporteurs membranaires, le THC ne disparaît de la proximité de ses récepteurs qu'au rythme lent de sa dissolution dans la bicouche lipidique des membranes cellulaires.

La stimulation des récepteurs CB₁, qui fait suite à l'intrusion cérébrale du THC, induit, d'une façon simultanée, une multitude d'effets. Certains s'exercent sur le système de récompense et sont à l'origine de son potentiel addictif. A cet égard, la stimulation

des récepteurs CB₁, déprime la transmission GABA ergique, qui inhibe l'activité de neurones glutamatergiques, redoublant leur activité stimulatrice qui s'exerce sur les neurones dopaminergiques méso-accumbiques. L'intensification de l'activité électrique de ces derniers, accroît leur libération de dopamine dans le noyau accumbens (substrat du plaisir, de l'abus, du besoin, de la dépendance).

Interactions entre l'alcool et le THC

Alcool + Cannabis = effet R >> à la somme des deux effets élémentaires
(Il s'agit en l'occurrence d'une **synergie** non pas additive mais **potentialisatrice**)

Les effets intracellulaires qui résultent de la stimulation des récepteurs CB₁ (THC), tout comme ceux de la stimulation des récepteurs A₁ (par l'adénosine, dont la concentration extra-cellulaire est accrue par l'alcool), s'expriment par une baisse de la formation d'un second messager : l'AMP cyclique = AMPc = AMP_{3'-5'}. Ces deux types de récepteurs (CB₁ et A₁) sont, en effet, en relation avec l'activation d'une protéine G, du type Gi (i comme inhibitrice, inhibitrice de l'enzyme adénylate cyclase, qui forme cet AMPc à partir de l'ATP). Cette baisse de l'AMPc peut être inhibée (de façon expérimentale) par la toxine pertussique (produite par la bactérie *Bordetella pertussis*, responsable de la coqueluche). De fait, l'injection dans le cervelet de cette toxine pertussique / PTX, réduit l'incoordination motrice induite tant par le THC que par l'alcool (i.e. par l'adénosine dont l'alcool accroît la concentration extracellulaire).

Les effets aigus du cannabis présentent de grandes analogies avec ceux de l'alcool. Leurs effets, au lieu de seulement s'additionner, se potentialisent mutuellement, car ils mettent en jeu des cibles biologiques différentes dont les effets peuvent converger.

Ces potentialisations concernent leurs effets sur le système de récompense, Elles concernent aussi nombre de leurs effets respectifs.

Dar MS., (Brain Res. 2000, 864, 186-94) a montré une potentialisation des perturbations motrices induites par le THC (stimulant ses récepteurs CB₁) par l'adénosine (dont l'alcool accroît la concentration extra-cellulaire) stimulant ses récepteurs du type A₁.

Les comportements à risque, liés à leurs effets désinhibiteurs, sont accrus par leur association. Cela s'observe dans l'incidence des maladies sexuellement transmissibles chez les adolescents (Bryan AD. et al., JAMA Pediatr., 2018, 172, 4, 175621).

Cela concerne aussi les perturbations de la mémoire (Ciccocioppo R., Eur. J. Pharmacol., 2002, 449, 245-52).

Cela est aussi décrit en matière de suicides violents, telle une défenestration (relativement aux suicides par ingestion de toxiques) (Lundholm L. et al., J. Forensic Sci., 2014, 59, 436-40).

L'association du cannabis à l'alcool multiplie par 14 le risque d'accidents mortels de la route (étude SAM) voir *infra*.

Rôle de l'adénosine et de ses récepteurs A₁ et A_{2a} dans les effets de l'alcool, du THC et de leur association

Chez des souris privées par manipulation génétique de leurs récepteurs de l'adénosine du type A_{2a} (Knock Out A_{2a} = K.O. A_{2a} ^{-/-}), le THC conserve ses effets analgésiques, hypothermisants, perturbateurs de la locomotion, ainsi que la tolérance qui se développe à ses effets comme chez les souris non mutées (wild type = A_{2a} ^{+/+}). Ceci indique que les récepteurs A_{2a} n'interviennent pas à ces égards. Par contre, la précipitation d'une abstinence par administration de l'antagoniste CB₁, le rimonabant, à des souris traitées chroniquement par le THC, a été très diminuée chez les souris mutées. Il a été également constaté chez ces souris mutées une perturbation de l'épreuve de préférence de place, liée à la perception des effets de récompense, qui se trouve très diminuée. Interprétant ces résultats, il apparaît que les récepteurs A_{2a} de l'adénosine sont impliqués et dans la dépendance physique et dans l'appétence pour le THC. On peut en inférer que leur stimulation redoublée par l'adénosine (dont la concentration extracellulaire est accrue par l'alcool) peut les intensifier, accroissant la dépendance physique au THC ainsi que ses effets appétitifs/effets de récompense ; l'alcool contribuerait ainsi à l'addiction au THC. (Soria et al., Eur. J. Neurosci., 2004, 20, 2203-13).

Justinova Z. et al. (J. Neurosci., 2014, 34, 6480-4) ont étudié l'effet du blocage des récepteurs A_{2a} présynaptiques (relativement aux postsynaptiques) sur l'auto-administration de THC chez le Singe. Ils ont constaté que le blocage des récepteurs pré synaptiques, associés aux terminaisons de neurones glutamatergiques, réduisaient l'auto administration de THC. A l'opposé, on peut en déduire que la stimulation de ces récepteurs A_{2a}, par l'adénosine (dont la concentration extra-cellulaire est accrue par l'alcool) augmente l'appétence pour le THC et facilite ainsi l'addiction à cette drogue.

Une étude chez l'Homme (Hartman R. et al., Clinical chemistry, 2015, 61, 850-69), montre que la vaporisation du THC, sur le fond d'une alcoolisation se traduit par une augmentation de la concentration sanguine du THC et de son métabolite le 11-OH-THC. Ce qui peut participer, par un mécanisme pharmacocinétique, à la potentialisation mutuelle des effets du THC et de l'alcool.

Après la phase de potentialisation des effets du THC et de l'alcool, leur abus chronique suscite une tolérance croisée. L'alcool diminue l'effet du THC et réciproquement le THC diminue l'effet de l'alcool, au moins sur les fonctions motrices. Ce phénomène a été étudié par Dar MS. (Behav. Brain Res. 2014, 270, 287-94). Il montre que l'interaction en aigu et la tolérance à ces deux drogues qui s'installe au long cours, procèdent de la mise en jeu et de la modification de sensibilité des récepteurs adénosinergiques du type A₁ ainsi que des récepteurs GABAergiques du type A. La consommation de cannabis suscite moins d'effets ataxiants chez les sujets déjà alcooliques. En sens inverse la consommation d'alcool chez des sujets dépendants du cannabis est moins troublée par une ataxie, ce qui les incite à une plus grande consommation d'alcool. C'est un élément de plus de l'escalade de l'usage des drogues à laquelle participe le cannabis ; donnant lieu à ces poly toxicomanies, désormais si communes.

Quand alcool et cannabis s'associent au volant

Au volant, la rencontre du cannabis et de l'alcool peut-être aussi la rencontre avec un arbre ou avec une automobile qui vient en face.

Un programme hospitalier de recherche clinique impliquant plusieurs équipes hospitalières, dont celles du CHU de Poitiers (P. Mura), de l'hôpital du Havre (Pr. J.-P. Goullé, des hôpitaux de Strasbourg (P. Kintz)... avait montré la responsabilité du cannabis et plus encore de son association à l'alcool dans 900 accidents mortels de la route (Mura P. et coll., *Forensic sci. intern.*, 2003, 133, 79-85). Mais cette étude dérangeait ceux qui traînaient des pieds pour faire interdire l'usage de cannabis au volant ; elle fut alors soit occultée, soit mise en doute. Il a fallu attendre les résultats de l'étude SAM : stupéfiants et accidents mortelle de la route (Laumon B. et al., 2005, 33, 1371-4) pour que cette conclusion devienne irréfragable. A leur suite, l'action déterminée, auprès de la représentation nationale, des parents éplorés de la petite Marilou Poinot, tuée par un chauffard sous l'empire du cannabis, aboutit à ce que soit enfin punie la conduite sous l'influence du cannabis. La loi 2003-87 (J.O. du 3/02/2003) a fait de la conduite sous l'empire du cannabis un délit, pouvant être puni de 2 ans de prison, et davantage s'il s'y ajoute une consommation d'alcool.

Les études précitées sont déjà anciennes (2003, 2005) ; elle ont été effectuées alors qu'on ne savait détecter la présence sanguine de THC qu'au seuil de 1µg par litre. La seconde étude montrait déjà que le cannabis était responsable à lui seul de près de 200 morts sur les routes de France, et que la conjonction du THC et de l'alcool multipliait par 14 le risque d'accident mortel de la route. Il est logique d'imaginer que la réédition d'une telle étude, maintenant que l'on sait doser le THC avec une sensibilité 10 fois meilleure, aboutirait à des chiffres encore plus inquiétants. D'autant que les taux de THC dans les produits en circulation ont été accrus d'un facteur 6,5 en trente ans, et que le nombre de consommateurs n'a cessé de s'accroître. Voir le livre « Drogues et accidentalité » Ed. P. Mura et P. Kintz, EDP sciences 2011 et son chapitre1 : « Aspects neurobiologiques-focalisation sur le cannabis » J. Costentin, p.13-31.

L'alcool et le cannabis sur l'échelle des toxicomanies.

Après avoir eu recours, d'une façon répétitive, à ces deux drogues ; souvent isolément d'abord, puis en association, survient la vive tentation d'accéder à des drogues encore plus haut placées sur l'échelle des toxicomanies. Une tolérance s'est progressivement Pour l'alcool et pour le THC s'est développée progressivement une tolérance, qui a incité à accroître leurs doses pour maintenir le niveau de leur effet (i.e. de libération de la dopamine dans le noyau accumbens). Bientôt le désir sera grand d'y ajouter une ou plusieurs autres drogues « plus fortes ». A défaut naîtrait une sensation de déplaisir, d'incomplétude, de frustration, d'état pseudo dépressif. Ainsi, pour palier l'insatisfaction du besoin qu'elles font naître, le consommateur s'adresse à d'autres drogues. Il peut s'agir de drogues stimulantes (amphétaminiques, cocaïniques, catinones, ecstasy) pour corriger une sédation trop marquée. Il peut s'agir de morphiniques, commençant par des produits de substitution de l'héroïne, dont la suite pourra culminer avec l'héroïne elle-même. Il existe un continuum dans le processus

toxicomaniaque, relié au processus fondamental la libération de dopamine dans le noyau accumbens.

Conclusion

En dépit de son statut illicite, le cannabis est consommé par un nombre croissant d'expérimentateurs. Près d'un cinquième d'entre eux en devient dépendant (1.400.000 usagers réguliers).

Les produits en circulation et les modalités de leur consommation accroissent la cession du THC à l'organisme.

L'âge de début de sa consommation est de plus en plus précoce (au collège). Simultanément la consommation d'alcool cesse de diminuer, sous l'effet des « détricotages » de la loi Evin.

La dépendance à l'alcool affecte dans notre pays 4 à 5 millions d'individus (conséquence de son statut licite et de sa très grande facilité d'obtention). Pour ces raisons l'association de ces deux drogues se fait de plus en plus fréquente.

Le cannabis incite à la consommation d'alcool, tandis que la consommation de cannabis réduit la capacité d'autolimitation de la consommation d'alcool. Ces deux drogues, sur plusieurs effets, se potentialisent mutuellement.

Leurs mécanismes d'action prennent appui sur 4 médiateurs principaux : le GABA, le glutamate, la dopamine et l'adénosine.

La route est souvent le théâtre de leurs interactions potentialisatrices. Ces interactions peuvent s'exercer en de nombreuses autres circonstances.

La montée du péril, avec les records de consommation que battent les Français en Europe, doit interpeller l'opinion publique et les « décideurs ».

A l'opposé de la démission envahissante que suscite la contamination des esprits désinformés, croyant en une fatalité et jouant du renoncement ; il est urgent d'instaurer enfin une information soigneuse (que l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies vient de juger totalement déficiente) et de développer une réelle prévention, en faisant mieux connaître la loi, en l'expliquant, en la justifiant. Elle devra maintenir les coercitions prévues par la loi (qui semblent ignorées, tant de la justice que des contrevenants) et/ou mettre en oeuvre de nouvelles modalités de contrôle et d'action, en raison des enjeux considérables pour nos jeunes et pour notre Nation.

Synopsis des éléments marquants concernant le cannabis en 2019

(ceux concernant l'alcool, avec ses 49.000 morts annuels, seront traité par d'autres intervenants)

- La France est en tête des consommateurs européens ;
- 1.400.000 usagers réguliers ; 700.000 abuseurs quotidiens ;
- Enorme indigence de la pédagogie de ses risques, rendant sa prohibition incompréhensible ;
- Son trafic va croissant ;
- Son prix diminue (5 € le gramme) ;
- Plus de 250.000 dealers (dont 100.000 pour le seul département 93)
- Sa teneur en THC a été multipliée par 6,5 en 30 ans.
- Inducteur d'une dépendance psychique forte (1 expérimentateur sur 5 est piégé) -Sa dépendance physique est largement dissimulée du fait de sa très longue persistance dans l'organisme.
- Le THC très lipophile, a une très longue persistance (semaines) dans l'organisme.
- Son auto culture, dont l'expansion est facilitée par les « Grow shops », concerne 10% des consommateurs ;
- Formes utilisées : la plante (marijuana), avec le développement de cultivars à très haute teneur en THC ; ses fleurs femelles (plus riches en THC) pour fabriquer les «pétards » ; la résine/shit/haschisch (obtenue par battage de la plante) pour fabriquer les « joints », l'huile de cannabis (plus de 60% de THC) ; le « pollen » ; la « *sensemilla* » ; « la cire » ; la technique du « dabing »
- Nouvelles modalités de consommation : Les « vapoteurs »/e-cigarettes/ cigarettes électroniques ; les nébuliseurs ; les pipes à eau ; les space cakes
- Apparition de nouveaux cannabinoïdes, plus puissants que le THC, à la fréquence d'un par mois).

Méfais psychiques principaux : Le THC induit une ivresse, diminue l'éveil, l'attention, l'équilibre, la coordination motrice ; il exerce des effets désinhibiteurs, avec prise de risques ; après avoir pu être anxiolytique il devient anxiogène ; après avoir pu être perçu comme antidépresseur il induit au long cours un syndrome dépressif ; il perturbe notablement la cognition, la mémoire à court terme, la mémoire opérationnelle ; il crée une aboulie, un syndrome amotivationnel ; il induit en aigu des troubles psychotiques ; il peut induire une schizophrénie *de novo*, ou décompenser une schizophrénie latente, ou aggraver une schizophrénie déclarée ; il diminue l'efficacité des médicaments anti psychotiques ; il incite au passage à, et surtout à l'ajout, d'autres drogues (escalade, polytoxicomanie).

Méfais physiques principaux :

Sa fumée comporte 5 à 7 fois plus d'oxyde de carbone et de goudrons cancérigènes que celle du tabac. Il est responsable de cancers de la sphère O.R.L. et broncho-pulmonaire ; de cancers du testicule (germinome non séminome) ; Sa toxicité cardio-vasculaire s'exprime par : des artérites, des angors, c'est la 3^{ième} cause d'infarctus du myocarde ; des accidents vasculaires cérébraux ; le THC est immunodépresseur ; perturbateur endocrinien avec réduction des caractères sexuels masculins et diminution de la fertilité ; il perturbe le déroulement de la grossesse, il crée des perturbations chez l'enfant qui en naîtra (prématurité, hypotrophie, retard du développement psychomoteur, augmentation de l'incidence des morts subites « inexplicables » ; à l'origine d'hyperactivité avec déficit de l'attention ; il accroît l'incidence des toxicomanies à l'adolescence ; effet ayant non seulement un substratum éducatif, mais qui paraît lié à des effets épigénétiques.

**Président du centre national de prévention d'études et de recherches sur les toxicomanies (C.N.P.E.R.T.) ; professeur émérite de la faculté de Médecine et Pharmacie de Rouen ; membre du collège de l'agence française de lutte contre le dopage ; membre titulaire de l'académie nationale de Médecine (et de sa commission « Addictions ») ; membre titulaire de l'académie nationale de Pharmacie (et de sa commission « Agents stupéfiants et dopants ») ; directeur de l'unité de neuropsychopharmacologie, associée au CNRS (1984-2008) ; directeur de l'unité de neurobiologie clinique du C.H.U. de Rouen (1999-2011).*

Auteur de : « Halte au cannabis » J. Costentin, Ed. O. Jacob, 2007

« Le cannabis, ses risques à l'adolescence » H. Chabrol, M. Choquet, J. Costentin, Ellipses Editeur, 2013

« Pourquoi il ne faut pas dépénaliser l'usage du cannabis » J. Costentin, Ed. O. Jacob, 2013.

« La dopamine dans tous ses états » J. Costentin, Ed. DOCIS, 2016

« Le désastre des toxicomanies en France » J. Costentin, Editions DOCIS, 2018

« Dictionnaire critique du cannabis » J. Costentin, sous presse

Les nouveautés en matière de dépistage biologique de l'alcoolisme

Pr Jean-Pierre Goullé,

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rouen.

Le métabolisme de l'éthanol, principalement hépatique, emprunte la voie de l'acétaldéhyde. Ce métabolisme essentiellement oxydatif, engendre des perturbations biologiques indirectes (GGT, CDT, VGM, transaminases...), liées à cette consommation. Ces perturbations sont utilisées en routine médicale pour dépister les expositions chroniques à l'alcool. Toutefois, ces examens, du fait de leur nature manquent de sensibilité et de spécificité. Ceci explique que de nouveaux paramètres biologiques ont été explorés. Issus du métabolisme non oxydatif et quantitativement tout à fait accessoires (part métabolique <1 pour mille), ils mesurent directement et spécifiquement la consommation d'éthanol. En effet, il a été montré que sa consommation produisait via un métabolisme non oxydatif mineur, mais direct (voir figure) :

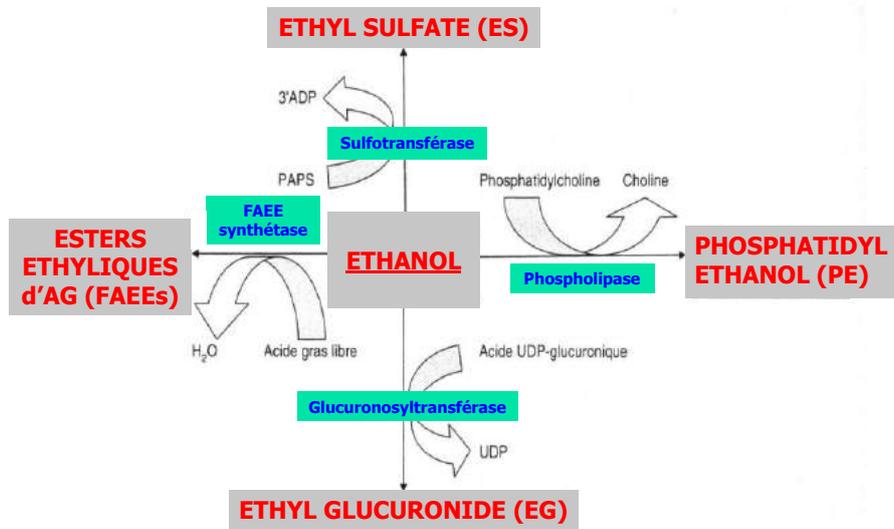
- de l'**éthylglucuronide (EG)**, après action spécifique de glucuronyltransférase sur l'éthanol ;
- du **phosphatidyléthanol (PE)**, sous l'effet de phospholipase ;
- des **esters éthyliques d'acides gras (FAEE)**, en présence de synthétase d'acides gras ;
- de l'**éthylsulfate (ES)**, au contact de sulfotransférase.

Les progrès analytiques réalisés au cours des dernières années permettent de quantifier ces **marqueurs biologiques directs d'alcoolisation** présents en très faible quantité dans les milieux biologiques : en **mg/L dans le sang et les urines**, en **pg/mg dans les cheveux et le méconium**.

Ces examens apportent des informations précieuses au clinicien sur les niveaux de consommation d'alcool. Ainsi, par exemple, selon le consensus de la Society of Hair testing (2016), une concentration d'**EG > 7 pg/mg** de cheveux définit une **consommation répétée**, alors qu'une concentration d'**EG > 30 pg/mg** est en faveur d'une **consommation excessive répétée**. Le dosage d'EG dans une mèche de 3 cm correspondant à une exposition de 3 mois est d'ailleurs utilisé dans certains pays de l'UE pour la restitution du permis de conduire.

Les applications en pratique clinique de ces nouveaux marqueurs sont nombreuses tant au **plan médical** (dépistage et suivi d'expositions à l'alcool, mise en évidence d'une alcoolisation foétale par analyse du méconium) **que médico-légal** (dans le cadre de la sécurité routière, ou dans la différenciation entre une production post-mortem d'éthanol et une consommation ante-mortem).

Métabolisme non oxydatif = MINEUR



J.P.- Goullé, Académie nationale de médecine, 16 juin 2015