

SEMINAIRE DE REFLEXION

ALCOOL, DEPENDANCE ET TRAITEMENTS : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES

PARIS, MERCREDI 12 OCTOBRE 2011

Synthèse

LES CONSTATS

L'alcool est le produit psychotrope le plus consommé au monde. Son pouvoir addictif, évalué par le quotient du nombre d'alcool-dépendants sur le nombre total de consommateurs, est modéré par rapport à d'autres produits comme le tabac, la cocaïne ou les opiacés. Toutefois, c'est le déterminant de santé le plus dommageable en terme de conséquences individuelles, familiales, sociales et économiques (17,7 x 10⁶€, Fenoglio, EurAddictRes. 2003).

Les « malades de l'alcool » sont représentés par les mouvements d'entraide aux personnes en difficulté avec l'alcool qui ont été les pionniers du soin pour cette pathologie. Pendant longtemps exclusivement géré par la psychiatrie, le dispositif de soins pour les addictions a été modernisé ces 15 dernières années et des moyens y ont été affectés.

La dépendance, spécifiquement celle à l'alcool, est encore largement perçue socialement comme un comportement, un choix individuel, ce qui entraîne de multiples résistances sociétales et politiques à l'égard du développement de toute recherche en alcoologie/addictologie.

Les équipes de recherche sur les addictions, et particulièrement celles sur l'addiction à l'alcool, sont peu nombreuses (voir Etat des lieux Inserm). Or le soin, quelle que soit la discipline concernée, ne progresse pas sans recherche.

La reconnaissance de l'addictologie comme discipline n'est pas une priorité de l'enseignement supérieur

PROPOSITIONS ET PERSPECTIVES

Etablir et renforcer les liens entre les acteurs

La recherche en addictologie doit être abordée du point de vue systémique, associant le plus possible, bien qu'à des degrés divers, l'ensemble des acteurs concernés, chercheurs de laboratoire, cliniciens, cliniciens-chercheurs et patients. Certes, des liens existent entre chercheurs fondamentalistes et cliniciens, entre cliniciens et mouvements d'entraide, et, depuis peu sous la houlette de la Mission Inserm-Association, entre chercheurs et mouvements d'entraide, mais ces

liens sont encore trop ténus, trop disparates et la symbiose est à améliorer. En effet, dans une pathologie avec autant de composantes, génétique, biologique, métabolique, psychologique, sociale etc..., l'avis de chaque interlocuteur, lors de l'élaboration d'un programme de recherche, y compris sur des modèles expérimentaux, est essentiel.

Dynamiser les échanges entre les différents acteurs, au niveau local, régional et national est un objectif essentiel à atteindre.

Labelliser des centres experts

La cartographie des laboratoires de recherche et celle des Unités de soin est connue. Pourtant au sein d'un même site, les relations entre les acteurs de la filière recherche sont souvent insuffisants. La proposition serait d'identifier les sites rassemblant des compétences de recherche fondamentale (laboratoire), de soins (services cliniques dotés de capacités de recherche clinique), et de formation à la recherche clinique et fondamentale ; de tels sites pourraient être labellisés « centres experts » ou centres de référence et dotés d'une aide financière minimale sous réserve qu'ils répondent à une charte d'organisation et de fonctionnement, légère mais réelle, à définir. Ces centres pourraient avoir des ramifications périphériques avec des structures cliniques externes à condition que ces dernières adhèrent à la charte.

De tels centres satisferaient à la partie recherche du niveau 3 des structures de soins.

Concernant l'enseignement et la formation, la MILDT a soutenu en 2010 la dynamique impulsée par un groupe de Cinq sites pilotes hospitalo-universitaires (Paris VII, Paris Sud XI, Bordeaux II, Nantes et Nancy 1) qui s'étaient engagés, conformément aux orientations du plan Addictions, à proposer un enseignement en addictologie en L1 Santé et un enseignement en addictologie dans le 2^{ème} cycle en échange d'un appui incitatif de la MILDT pour des actions de formation à la recherche clinique (3^{ème} cycle) et/ou des projets de recherche clinique en addictologie.

Fin 2010, ce dispositif pilote a ouvert la voie à un projet de réseau d'enseignement et de recherche en addictologie (SFRA, structure fédérative de recherche en addictologie) autour d'une dizaine de sites hospitalo-universitaires, coordonné par l'Université Paris VII - Hôpital Bichat.

L'idée est de favoriser des projets collaboratifs de recherche clinique (cohorte multi-sites etc.). et à favoriser la mise en réseau d'enseignants susceptibles d'intervenir dans le premier Master interuniversitaire en addictologie clinique porté par l'Université Paris 7 (soumission à l'habilitation en 2012). A moyen terme, ce réseau prévoit de déposer sa candidature à la labellisation de l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES) dans le cadre de l'appel d'offres SFR (vague D, dépôt des dossiers le 15 octobre 2012).

Créer et animer des réseaux

Les centres experts décrits plus haut devraient se fédérer et se mettre en réseau de façon à favoriser au maximum la circulation de l'information et l'échange d'idées. De fait les futurs centres seront trop peu nombreux pour s'autoriser un fonctionnement en autarcie. Qui dit réseau dit partage, aussi les centres labellisés devraient disposer d'un minimum d'outils communs, en particulier pour le recueil des données cliniques et biologiques ; la création d'une biothèque (ADN, sérum) est indispensable.

La communauté scientifique addictologique est pauvre en effectif, les cliniciens sont extrêmement mobilisés par leurs patients, l'addictologie étant une discipline très chronophage, aussi, pour que le réseau fonctionne et soit porteur d'enrichissement, un(e) animateur(trice) de réseau est impératif. Ce poste, à temps plein, serait occupé par un(e) scientifique connaissant bien la discipline, le milieu de la recherche et les rouages administratifs et financiers. Cette fonction était en partie remplie par la Mission Alcool-Addiction de l'Institut de Santé Publique de l'Inserm. Sa disparition rend la recherche française orpheline de tout office référent en addictologie, contrairement à ce qui existe chez la plupart de nos voisins.

Promouvoir des axes de recherche

La dépendance

Tout comme le concept d'alcool-maladie a permis de développer progressivement un dispositif de soins, ériger la dépendance comme figure pathologique avec ses vulnérabilités doit pouvoir faire avancer cette thématique comme objet de recherche, pour le positionner politiquement ; les mouvements d'entraide peuvent être aussi un vrai relai, un vrai soutien, parce qu'ils savent en parler avec les familles.

La dépendance ne concerne pas tous les consommateurs. Son développement est lié à une vulnérabilité innée ou acquise et il en est de même des complications qui ne surviennent pas au hasard mais en fonction de facteurs de risques qui restent à déterminer.

Un des éléments-clefs de la survenue de la dépendance est la **compulsivité**, phénomène bien démontré dans l'addiction à la cocaïne. Cette notion de compulsivité, qui englobe l'attirance vers le produit et la répétition sans mesure des consommations, la fameuse **perte de contrôle** devenue un motif de consultation très fréquent, doit faire l'objet d'études poussées pour en déterminer les mécanismes biomoléculaires. La connaissance de ces derniers permettrait d'enrayer de nombreuses dérives individuelles et sociales.

A l'inverse de la vulnérabilité à la dépendance est la **résistance** ; beaucoup est à apprendre de ceux et celles qui restent toute leur vie dans le contrôle de leur consommation. Il en est de même de la **résilience**, entendue comme retour à l'état d'origine, c'est-à-dire la restauration d'un contrôle de la consommation, sujet très médiatisé ces derniers temps. Ces deux sujets sont des champs de recherche quasi-totalement vierges desquels la communauté scientifique pourrait extraire des données majeures en matière de soin et de prévention.

Les atteintes neuro-psychologiques liées à l'excès d'alcool

Un des grands sauts technologiques de ces dernières années est l'exploration du fonctionnement cérébral, avec les nouvelles techniques d'imagerie et l'utilisation de tests neuropsychologiques pointus.

Ces techniques ont commencé à être appliquées à l'addiction à l'alcool il y a 10 ans environ. Les résultats obtenus jusqu'alors n'en sont pas moins fondamentaux puisqu'ils ont montré l'existence de déficits cognitifs dès les premiers stades de la dépendance et avant même leur traduction clinique. Les déficits mnésiques apparaissent retentir sur l'apprentissage, ce qui doit amener à réviser les concepts thérapeutiques fondés sur les techniques cognitivo-comportementales.

Les programmes de recherche dans ce champ sont longs et coûteux du fait du prix de l'imagerie et du temps nécessaire à la réalisation des tests neuropsychologiques. Ils ont pourtant, tels qu'exposé ci-dessus, des débouchés pratiques rapides et pertinents.

En effet, le clinicien, en pratique clinique, est confronté à des patients qui arrivent à différentes étapes de leur parcours avec déjà plus ou moins de dommages et une dépendance plus ou moins sévère. La vraie difficulté est alors de bien évaluer ce qui finalement entretient leur dépendance à l'alcool, quelle est la part attribuable aux facteurs génétiques et neurobiologiques de celle fondée sur des facteurs socio-existentiels.

A l'inverse, du point de vue fondamental, la visualisation dynamique des faisceaux de transmission en situation de stimulation permettra de mieux identifier les structures neuronales associées à la compulsivité et à la dépendance.

Développer cette recherche qui repose aujourd'hui sur une ou deux équipes seulement apparaît incontournable. Cela impose d'injecter de gros moyens financiers mais aussi de favoriser la formation et le recrutement de neuro-psychologues, personnes ressources essentielles pour procéder à des bilans cognitifs exhaustifs de qualité.

Les complications organiques

Les maladies organiques directement liées à l'alcool englobent les cancers des voies aéro-digestives supérieures, les atteintes hépatiques et neurologiques. Elles sont responsables de plus de 20000 décès par an dont la plupart sont prématurés, c'est-à-dire survenant avant 65 ans.

La réduction de survenue de ces maladies passe d'abord par la prévention de la consommation excessive mais cette stratégie manque d'efficacité. Des efforts sont à fournir pour améliorer la connaissance des mécanismes de survenue de ces atteintes afin de mettre au point des traitements qui font aujourd'hui défaut.

Les modèles animaux

La progression des connaissances s'appuie, entre autres, sur l'étude de modèles. Les modèles d'animaux dépendants à l'alcool sont difficiles à développer, contrairement à ceux dépendants à la cocaïne, car les animaux n'aiment pas l'alcool.

Une coopération doit s'établir entre les différents acteurs de la recherche pour mettre au point des modèles les plus pertinents possible, pour surmonter la question de reproductibilité des données entre l'animal et l'homme.

Le développement de modèles nécessite beaucoup de temps et de moyens, aussi les programmes devraient être financés sur le long terme ; le mode de fonctionnement actuel des appels d'offres avec des contrats courts (2 ans) n'est pas adapté et n'incite pas les équipes à se lancer dans l'aventure.

Les relations avec l'industrie

L'industrie pharmaceutique déserte depuis fort longtemps le champ de l'addiction, et particulièrement l'addiction à l'alcool. Le dernier produit sorti d'un laboratoire de recherche pharmaceutique est l'acamprosate en 1985.

L'industrie est frileuse car : 1. La pathologie, alcoolo-dépendance, n'est pas « reconnue » en tant que telle ; 2. La clientèle, bien que nombreuse, est volatile, aussi tout essai clinique est compliqué et périlleux ; 3. Les objectifs thérapeutiques sont mal définis et diffèrent entre les 2 grandes agences, EMEA et FDA (abstinence ou consommation contrôlée) ; 4. Les cibles thérapeutiques sont multiples : appétence, renforcement, perte de contrôle, craving, sevrage et leur rôle spécifique dans la chaîne de la dépendance est mal cerné.

La recherche fondamentale doit donc s'appliquer à déterminer des cibles thérapeutiques pertinentes qui pourraient amener l'industrie pharmaceutique avec travailler en partenariat. L'identification de bio-marqueurs, comme le récepteur μ , dont le rôle modulateur de l'efficacité de la naltrexone est suggéré par divers travaux, est également une piste à suivre.

Les moyens financiers

La MILDT et l'Inserm rejoins en 2006 par l'Inca ont longtemps (entre 2000 et 2008) été les principaux financeurs publics de la « recherche sur projet » en addictologie via un dispositif annuel d'appels d'offres plurithématiques.

Ce dispositif n'a pas été reconduit après 2008 en raison de la création d'une agence de moyens centralisant les financements publics de la « recherche sur projets », l'Agence nationale de la recherche, et des orientations nouvelles du plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les addictions dans ce domaine.

Dans ce nouveau contexte et en cohérence avec les orientations du plan gouvernemental, la MILDT a renforcé à partir de 2010 les moyens des sciences humaines et sociales moins bien dotées dans les précédents appels d'offres via l'ouverture d'un appel à contrats doctoraux « Addictions et Sociétés » en partenariat avec l'EHESS (sur 3 ans). En 2011, la MILDT a également ouvert un nouveau dispositif en partenariat avec l'Inca et l'université Paris 13 (« PREVDROG ») destiné à susciter des projets de recherche porteurs de recommandations utiles aux politiques publiques de prévention.

Conformément aux orientations du plan gouvernemental, l'ANR a inscrit dans sa programmation 2011-2013 un axe « Santé mentale et Addictions » ainsi qu'un axe « Emotions-cognition-comportement » (programme SHS) marquant l'intérêt de la communauté scientifique pour cette thématique et laissant présager d'un effet de levier important dans les années à venir.

Il n'empêche que l'addictologie reste un parent pauvre de la recherche car insuffisamment soutenue, mal valorisée et non intégrée dans les grands plans gouvernementaux comme l'ont été le cancer ou la maladie d'Alzheimer.

Pour ce faire, la communauté scientifique du secteur au côté de la SFA et de l'ANPAA doit s'impliquer dans la promotion de la recherche sur cette thématique afin de favoriser son inscription dans les programmes nationaux de recherche (SNRI, Stratégie nationale de recherche), ANR, alliances stratégiques (AVIESAN, ATENA). Des démarches sont en cours à l'initiative de la MILDT, à l'occasion de la préparation du prochain plan gouvernemental 2013-2017, pour établir une concertation annuelle pilotée par la DGRI (MESR) entre l'ensemble des acteurs institutionnels de la recherche concernés (ANR, Alliances thématiques, ITMO, opérateurs et universités).

Le chapitre Recherche du prochain plan gouvernemental devra permettre d'amplifier considérablement les moyens et favoriser l'émergence d'équipes nouvelles et/ou l'adoption de la thématique par des équipes performantes disposant de technologies pointues.

Le comité organisateur

Dr. Bertrand Nalpas

Directeur de Recherche

Inserm, U1016

Dr. Benoît Fleury

Membre du Bureau de

la Société Française

d'Alcoologie

Dr. Alain Rigaud

Président de l'ANPAA

(Association Nationale

de Prévention en

Alcoologie et Addictologie