



Maisons-Alfort, le 27 septembre 2010

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à l'évaluation des effets revendiqués d'une boisson sur la réduction de l'alcoolémie

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le 12 juillet 2010 par Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf) d'une demande d'évaluation des effets revendiqués d'une boisson sur la réduction de l'alcoolémie.

2. CONTEXTE

Cette saisine porte sur les allégations revendiquées pour une boisson gazeuse sans alcool, actuellement commercialisée en France. La boisson permettrait une baisse accélérée de l'alcoolémie (« accélère la baisse naturelle du taux d'alcool ») et une amélioration de certains effets néfastes liés à une consommation excessive d'alcool (« prévient les lendemains difficiles »).

D'un point de vue réglementaire, cette allégation de santé est encadrée par le règlement 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. Une évaluation est en cours par l'Agence européenne de sécurité des aliments pour une allégation relative à l'effet d'un mélange de glucose et de fructose sur l'élimination de l'alcool dans le foie.

3. METHODE D'EXPERTISE

Ce dossier a été étudié en interne avec consultation d'experts et l'avis a été validé par le Comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » par voie télématique le 22 septembre 2010.

4. ARGUMENTAIRE

L'argumentaire de l'Anses est fondé sur l'avis du CES « Nutrition humaine » dont les éléments sont présentés ci-dessous.

4.1. Caractéristiques du produit

La boisson actuellement commercialisée est composée, selon le pétitionnaire, d'eau gazéifiée, de fructose, d'acidifiants (acide citrique, acide malique), d'un antioxydant (acide ascorbique), d'arômes, de stabilisants et de colorants. Le pétitionnaire indique la composition suivante pour 100 mL :

- valeur énergétique : 82,8 kcal ;
- protéines : 0 g ;
- glucides : 20,7 g (dont sucres : 20 g) ;
- lipides : 0 g ;
- fibres alimentaires : 0 g ;
- sodium < 0,1 g.

L'effet revendiqué sur la diminution de l'alcoolémie reposerait sur l'association du fructose et de l'acide ascorbique. Selon le pétitionnaire, ces nutriments agiraient « sur le foie pour stimuler la fabrication des enzymes qui viennent décomposer l'alcool par oxydation en CO₂ et en eau pour être ensuite éliminés par voies naturelles. C'est le phénomène physique qui accélère l'élimination de l'alcool et le retour à l'état normal. »

De plus, cet effet serait étayé par une récente étude réalisée avec la boisson, à la demande du pétitionnaire, par un laboratoire indépendant.

4.2. Revue de la littérature

4.2.1. Effet du fructose sur l'alcoolémie

De nombreuses études chez l'animal et chez l'Homme ont analysé l'effet d'un apport de fructose par voie orale ou par voie intraveineuse (IV) sur le métabolisme de l'éthanol.

Chez l'animal, plusieurs études montrent que le fructose augmenterait le métabolisme de l'éthanol. Dans deux études de Jones *et al.* (1979 ; 1983) l'ingestion par voie orale, chez le rat, de fructose seul ou en mélange avec du glucose en même temps que ou après l'ingestion d'éthanol diminue le pic plasmatique de l'éthanol, l'aire sous la courbe d'élimination et le délai de son élimination complète de l'organisme. Scholz *et al.* (1975) suggèrent que le fructose faciliterait l'action de l'ADH (alcool déshydrogénase) en favorisant la régénération du NAD (nicotinamide adénine dinucléotide).

Les résultats chez l'Homme, obtenus dans des populations restreintes, sont souvent contradictoires, et un mécanisme d'action n'a pas clairement été mis en évidence.

Certains travaux ne montrent pas d'effet du fructose sur le taux d'élimination de l'éthanol ou sur l'intensité des symptômes de l'intoxication alcoolique (Ylikahri *et al.*, 1976 ; Levy *et al.*, 1977), d'autres montrent un effet sur l'accélération du métabolisme de l'alcool. Par exemple, Brown *et al.* (1970) ont montré que l'injection IV de 200 g de fructose permettait d'augmenter le taux moyen d'élimination de l'alcool d'environ 25 % chez des patients présentant une intoxication éthylique aiguë. Soterakis *et al.* (1975) ont montré chez 8 sujets alcooliques abstinents que le fructose (2 g/kg p.c.) et le saccharose (4 g/kg p.c.) administrés par voie orale augmentaient le taux d'élimination de l'alcool injecté par IV par rapport au glucose (respectivement 0,19 g/L/h avec le glucose, 0,24 g/L/h avec le saccharose et 0,25 g/L/h avec le fructose). Dans l'étude de Rawat *et al.* (1977), le fructose a augmenté la clairance sanguine de l'éthanol de près de 100 %. Chez 10 sujets ayant consommé de l'alcool et du fructose, l'aire sous la courbe, le pic maximal d'alcoolémie et les taux d'alcoolémie aux différentes évaluations étaient plus bas qu'avec le placebo (Meyer 1982). Pour Mascord *et al.* (1991), le taux moyen d'élimination de l'alcool (évalué par la quantité d'alcool en IV nécessaire pour maintenir stable le taux d'alcoolémie) a augmenté de 80 % après ingestion d'une dose orale de 100 g de fructose chez 10 hommes volontaires. Cependant, les variations inter-individuelles ont été considérables, situées entre une diminution de 13 % et une augmentation de 300 %.

4.2.2. Effet de l'acide ascorbique sur l'alcoolémie

Des études menées chez le cobaye montrent un effet de la vitamine C sur le métabolisme de l'alcool. Yunice *et al.* (1984) ont montré que le taux d'élimination de l'alcool administré par voie orale en aigu était plus élevé chez les animaux traités par vitamine C (par voie orale, faible dose : 200 ppm ou forte dose : 2000 ppm) par rapport à ceux recevant du fructose ou ne recevant pas de traitement. Lors d'apports chroniques d'alcool (8 semaines), les alcoolémies étaient inférieures chez les animaux recevant un apport élevé d'acide ascorbique. Ginter *et al.* (1998 ; 1999) ont montré qu'après une alcoolisation aiguë ou chronique, des apports élevés de vitamine C (0,5 % m/m du régime) semblaient accélérer le métabolisme de l'éthanol et de l'acétaldéhyde. La vitamine C induirait, de façon dose-dépendante, l'activité des enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques (Liu, 2000).

Les études cliniques sont rares et portent sur des échantillons de faible effectif. Susick *et al.* (1987) ont montré, chez 20 hommes, qu'un apport de 5 g/j d'acide ascorbique, soit 5 fois la limite supérieure de sécurité, pendant 2 semaines augmentait significativement la clairance sanguine de l'éthanol (administré à hauteur de 0,95 g/kg p.c.), ainsi que la coordination motrice chez la moitié des sujets. Chen *et al.* (1990) ont également montré, chez 13 hommes sains, qu'un apport régulier (2 g/j pendant 2 semaines) d'acide ascorbique augmentait significativement la clairance plasmatique de l'alcool.

L'Anses note qu'un certain nombre de travaux suggère que le fructose accélère l'oxydation de l'éthanol par le foie. Toutefois, le mécanisme d'action n'a pas clairement été mis en évidence. La capacité du fructose à utiliser les ions H⁺ produits par l'oxydation de l'éthanol et donc à régénérer le NAD, a été évoquée, comme d'autres mécanismes, tel un ralentissement de l'absorption de l'alcool. De plus, ces travaux sont souvent de qualité méthodologique limitée et les apports en fructose sont élevés (au moins 1 g/kg p.c.).

Si certaines données de la littérature suggèrent un effet biologique du fructose sur l'absorption de l'alcool, particulièrement chez l'animal, sa signification biologique chez l'Homme n'est pas démontrée. D'une part, l'effet observé est de faible amplitude. Dans les différentes études montrant un effet, la diminution de l'alcoolémie est de l'ordre de 10 %. Or, le risque d'accident augmente de façon exponentielle avec l'alcoolémie, dans un intervalle de 0 à 2,5 g/L et plus. Selon le tableau de Freudenberg (voir annexe 1), une diminution de l'ordre de 10 % de l'alcoolémie, pour des taux compris entre 0 et 1,5 g/L, ne correspond pas à une diminution suffisamment importante du risque d'accidents, qu'ils soient mortels, corporels ou matériels. D'autre part, la variance de cet effet est élevée (Brown *et al.*, 1972). Ainsi, si un effet significatif peut être observé sur la moyenne d'un groupe d'individus, il peut ne plus l'être chez certains d'entre eux.

L'Anses rappelle par ailleurs que les risques liés à la consommation d'alcool ne sont totalement écartés que pour une alcoolémie égale à zéro.

Enfin, ces résultats sont à considérer avec prudence car ils dépendent du protocole expérimental utilisé.

Concernant l'acide ascorbique, les études chez l'animal ont exclusivement été réalisées chez le cobaye et les résultats ne sont pas extrapolables à l'Homme. Les études cliniques sont rares et portent sur de faibles échantillons de population. Certaines évoquent une accélération du métabolisme de l'alcool par l'acide ascorbique, mais ces résultats ont été obtenus après des apports réguliers de vitamine C, plusieurs jours avant la prise d'alcool, ce qui ne correspond pas à l'usage du produit. De plus, l'absence de donnée concernant la teneur du produit en acide ascorbique ne permet pas d'évaluer un éventuel effet de la boisson lié à son apport d'acide ascorbique.

4.3. Evaluation de l'étude fournie par le pétitionnaire

L'Anses souligne au préalable que le rapport de cette étude ne précise pas la composition du produit avec lequel elle a été réalisée. Il est donc impossible de garantir que l'évaluation du bien-fondé de l'allégation proposée puisse être transposée au produit commercialisé. De plus, il semble que cette étude d'intervention n'ait pas fait l'objet d'une demande d'autorisation d'essai clinique auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

4.3.1. Protocole de l'étude

Cette étude comporte 2 volets, l'un portant sur la cinétique de l'alcoolémie mesurée dans l'air expiré à l'aide d'un éthylotest, l'autre portant sur des aspects comportementaux.

La boisson utilisée est décrite comme une boisson orange sans alcool, légèrement gazeuse, conditionnée dans des cannettes de 250 mL.

➤ Volet cinétique

L'étude de cinétique a été réalisée en ouvert et en intra-individuel, chaque sujet étant son propre témoin. Les participants ont été répartis en 2 groupes de 12 et 43 sujets, hommes et femmes à parité. Pour le groupe 1 (12 sujets), il s'agissait de comparer la cinétique de l'alcool dans l'air expiré entre J0 (consommation simultanée d'alcool et d'un placebo en 2 prises) et J3 (consommation simultanée du même volume d'alcool et du produit en 2 prises). La seconde journée du protocole correspond en réalité à J0 + 6 jours. Chaque prise d'alcool correspondait à un volume de 6 cL chez les femmes et de 8 cL chez les hommes, et chaque prise du produit ou du placebo à un volume de 12 cL (soit une demi-canette). Les taux d'alcool dans l'air expiré ont été mesurés à l'aide d'un éthylotest à J0 et J6 :

- avant la première prise d'alcool ;
- 30 minutes après la première prise d'alcool (t_{30}) ;
- 30 minutes après la seconde prise d'alcool (t_{30} bis) ;
- 45 minutes après la seconde prise d'alcool (t_{45}).

Pour le groupe 2 (43 sujets), il s'agissait de comparer la cinétique de l'alcool dans l'air expiré entre J0 (consommation d'alcool seul en 4 prises espacées de 5 minutes) et J3 (consommation du même

volume d'alcool en 4 prises puis d'une cannette du produit). La prise totale d'alcool par jour correspondait à un volume de 12 cL pour les femmes et de 16 cL pour les hommes. Les taux d'alcool dans l'air expiré ont été mesurés à l'aide d'un éthylotest à J0 et J3 :

- avant la prise d'alcool ;
- 30 minutes après la dernière prise d'alcool (t_{30}) ;
- 45 minutes après la dernière prise d'alcool (t_{45}) ;
- 60 minutes après la dernière prise d'alcool (t_{60}).

Le déroulement de l'essai pour chacun des 2 groupes est résumé dans l'annexe 2.

➤ Volet comportemental

Des scores cliniques ont été mesurés pour chaque participant en même temps que les premiers et les derniers éthylotests. Il s'agissait de notations, par un médecin, sur une échelle de 1 à 4, de l'état général, de l'attention, de la concentration, de la vigilance, de la capacité mnésique immédiate, de la réactivité et de l'orientation.

Les participants ont également rempli un questionnaire d'évaluation sur les caractéristiques organoleptiques de la boisson, son efficacité, sa tolérance et son utilisation ultérieure.

L'Anses relève que le protocole utilisé ne remplit pas les critères d'une étude classique de pharmacocinétique. Le nombre de mesures d'alcoolémie est en effet insuffisant pour calculer la demi-vie et les autres paramètres usuels de cinétique.

L'Anses rappelle que la cinétique d'élimination de l'alcool n'est pas linéaire et qu'elle suit une cinétique de type Michaelis-Menten. Cette cinétique comprend 4 phases :

1. une absorption non linéaire qui atteint un pic situé vers 30 minutes à jeun ;
2. une élimination rapide, exponentielle, pour les taux d'alcoolémie élevés ($> 0,8-1$ g/L) ;
3. une élimination pseudo-linéaire pour les concentrations moyennes ;
4. une phase exponentielle d'élimination plus lente pour les concentrations inférieures à 0,3 g/L

Dans le protocole utilisé dans le groupe 2 (prise unique d'alcool), le pic maximal de concentration est atteint en ½ heure environ, ce qui correspond à la 1^{ère} mesure réalisée. Les mesures à t_{45} et t_{60} sont donc relativement précoces par rapport au temps de disparition totale de l'alcool de l'organisme.

Dans le protocole utilisé dans le groupe 1 (2 prises d'alcool espacées de 30 minutes), la 1^{ère} mesure à t_{30} correspond au pic d'alcoolémie de la première prise d'alcool, t_{30bis} au pic de la seconde prise couplée au restant de la première prise. T_{45} est une mesure rapprochée en début de phase de décroissance exponentielle.

Ces mesures ont donc été réalisées à des moments où l'alcoolémie est la plus variable, ce qui complique l'interprétation des résultats.

L'Anses note par ailleurs l'absence de mesure dans la partie pseudo-linéaire (3), d'interprétation plus simple, qui aurait permis d'évaluer l'évolution de l'effet du produit dans le temps.

Concernant le volet comportemental de l'étude, l'Anses relève qu'aucun test objectif préalable n'a été réalisé pour étalonner l'échelle de notation. L'évaluation des critères est subjective, d'autant plus qu'il s'agissait d'une méthodologie en ouvert.

4.3.2. Analyse statistique des résultats

Le rapport de l'étude annonce en introduction que l'évaluation de l'efficacité du produit se base sur une comparaison des taux d'alcool à chaque temps d'évaluation, entre J0 et J3.

En réalité, les calculs qui ont été réalisés portent sur les différences entre les mesures à différents temps pour un même patient :

Pour le groupe 1 :

- $t_{30bis} - t_{30}$
- $t_{45} - t_{30}$
- $t_{45} - t_{30bis}$

Pour le groupe 2 :

- $t_{45} - t_{30}$
- $t_{60} - t_{30}$

Les valeurs de ces différences sont comparées entre J0 et J3 (ou J6 pour le groupe 1). A partir des résultats de ces comparaisons, il est conclu :

- pour le groupe 1 que l'augmentation du taux d'alcool dans l'air expiré est significativement moins importante avec le produit en comparaison avec celle observée avec le placebo ;

- pour le groupe 2, que le produit permet une diminution significative du taux d'alcool dans l'air expiré 45 minutes après sa prise, en comparaison à la diminution observée après la prise d'une même quantité d'alcool seul.

L'Anses juge cette méthode d'analyse statistique inappropriée. En effet, l'analyse statistique ignore que les observations réalisées de façon répétée sur les mêmes sujets ne sont pas indépendantes et ne tient pas compte des relations qui les lient, que ce soit pour les répétitions dans le temps, les répétitions du traitement, et les interactions.

De plus, la cinétique complexe de l'alcool dans l'organisme complique l'interprétation des variations de ces différences.

4.3.3. Résultats de l'étude

Compte-tenu de l'absence de pertinence d'une comparaison des différences de mesures entre J0 et J3, l'Anses considère nécessaire de se reporter aux valeurs moyennes et aux écarts-types de chaque mesure pour analyser les résultats de l'étude. Ces valeurs (g/L) sont résumées dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1. Taux d'alcool dans l'air expiré (g/L de sang) dans le groupe 1 (n=12 sujets)

	J0 (alcool+placebo)	J3 (alcool+produit)
	Moyenne \pm erreur standard	Moyenne \pm erreur standard
t ₃₀	0,53 \pm 0,02	0,58 \pm 0,02
t _{30bis}	0,89 \pm 0,05	0,82 \pm 0,03
t ₄₅	0,84 \pm 0,04	0,78 \pm 0,03

Tableau 2. Taux d'alcool dans l'air expiré (g/L de sang) dans le groupe 2 (n=43 sujets)

	J0 (alcool seul)	J3 (alcool+produit)
	Moyenne \pm erreur standard	Moyenne \pm erreur standard
t ₃₀	1,24 \pm 0,04	1,27 \pm 0,05
t ₄₅	1,11 \pm 0,03	1,12 \pm 0,04
t ₆₀	1,08 \pm 0,04	1,00 \pm 0,04

Les résultats ci-dessus montrent que les taux moyens d'alcool dans l'air expiré aux différents temps entre J0 et J3 sont similaires. Aussi, si une différence statistiquement significative devait être mise en évidence par un test approprié, celle-ci n'aurait aucune signification biologique car dans tous les cas, elle est inférieure à 0,1 g/L pour des taux d'alcool élevés, entre 0,8 et 1,20 g/L, et aucune différence n'est observée aux temps précoces (t₃₀ pour le groupe 1, t₃₀ et t₄₅ pour le groupe 2). Enfin, la dispersion des taux d'alcool entre les différents sujets est importante : avec la même quantité d'alcool ingérée, le taux d'alcool varie du simple à près du triple.

Dans le volet comportemental de l'étude, les résultats indiquent que pour le groupe 1, le comportement des sujets n'a pas été amélioré avec la prise du produit. Par contre, dans le groupe 2, des améliorations sur l'attention, la vigilance, la capacité mnésique et la réactivité ont été observées, alors que les taux d'alcoolémie sont restés identiques avec et sans la prise du produit.

L'Anses estime que le choix de la méthode d'évaluation, inadaptée à l'objectif poursuivi, explique ces résultats contradictoires. En particulier, la méthodologie de notation n'est pas précisée et aucun test objectif préalable ne permet de juger de la pertinence de l'évaluation des fonctions cognitives, d'autant plus que cette évaluation est très complexe, en particulier pour la mémoire. Ainsi, l'Anses estime qu'aucune conclusion ne peut être tirée de cette étude comportementale.

Enfin, l'Anses indique qu'une précédente étude a été réalisée avec la boisson proposée par le pétitionnaire (Pavlic *et al.*, 2007). Cette étude a été menée en double aveugle contre placebo chez 30 volontaires sains ayant consommé de l'alcool *ad libitum* pendant deux heures (1,06 \pm 0,24 g/kg p.c. en moyenne), suivi de 25 cL du produit 15 minutes après ou de la même quantité d'alcool suivie d'un placebo.

Des analyses du taux d'alcool dans le sang et dans l'air expiré ont été réalisées toutes les 30 minutes pendant cinq heures.

Le critère principal de jugement était la comparaison du taux d'élimination de l'alcool et des taux d'alcoolémie à chaque point d'évaluation, avec le produit et avec le placebo. Une analyse statistique complète a permis notamment une comparaison des taux d'alcoolémie entre les deux groupes à chaque temps d'évaluation.

Les résultats mettent en évidence une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) entre les taux d'alcoolémie avec le produit et ceux avec le placebo (0,077 g/L en moyenne, soit 10,3 % par rapport au placebo). En revanche, le taux d'élimination de l'alcool n'était pas modifié.

Ces résultats montrent que la réduction du taux d'alcoolémie observée, de l'ordre de 10 % est trop faible pour présenter une signification biologique et réduire les conséquences notamment comportementales induites par l'alcool. De plus, la pente d'élimination de l'alcool n'a pas été modifiée, ce qui ne permet pas de confirmer le rôle de la boisson sur le métabolisme de l'alcool. Il semble s'agir d'un autre effet, non spécifique. Les auteurs évoquent d'ailleurs un effet qui pourrait être reproduit par la prise d'autres boissons caloriques ou d'aliments.

5. CONCLUSION

Concernant les données bibliographiques, l'Anses souligne que les études sur les effets du fructose ou de l'acide ascorbique ont été menées avec des protocoles expérimentaux très différents et le plus souvent chez un nombre limité de sujets volontaires sains ou de patients alcoolo-dépendants. Les insuffisances méthodologiques de ces études ne permettent pas de conclure quant à l'effet de ces nutriments sur l'élimination de l'éthanol.

Concernant l'étude fournie par le pétitionnaire, l'Anses souligne que la composition du produit avec lequel elle a été réalisée n'est pas précisée. Il n'est donc pas possible de garantir la transposition des résultats au produit commercialisé. De plus, le caractère ouvert et non croisé de l'essai peut être de nature à biaiser les résultats. L'analyse statistique utilisée n'est pas appropriée à l'objectif de l'étude et le protocole n'est pas adapté à la cinétique d'élimination de l'alcool. De plus, dans le volet comportemental, la méthode de notation des critères cognitifs n'est pas précisée.

L'Anses estime donc qu'une allégation liée à une diminution de l'alcoolémie pour le produit n'est pas recevable.

La baisse de l'alcoolémie liée à la consommation du produit, telle de rapportée par l'étude (sans préjudice de sa démonstration) est d'une grande variabilité inter-individuelle et trop faible pour présenter une signification biologique et réduire les conséquences notamment comportementales induites par l'alcool.

L'Anses rappelle que les risques liés à la consommation d'alcool ne sont totalement écartés que pour une alcoolémie égale à zéro. Dans le cadre de la prévention des risques liés à la consommation d'alcool, une mention relative à une baisse de l'alcoolémie présente un risque de nature à donner une fausse impression de sécurité aux consommateurs.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLÉS

ALCOOL, ÉTHANOL, ALLÉGATION, FRUCTOSE, ACIDE ASCORBIQUE

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

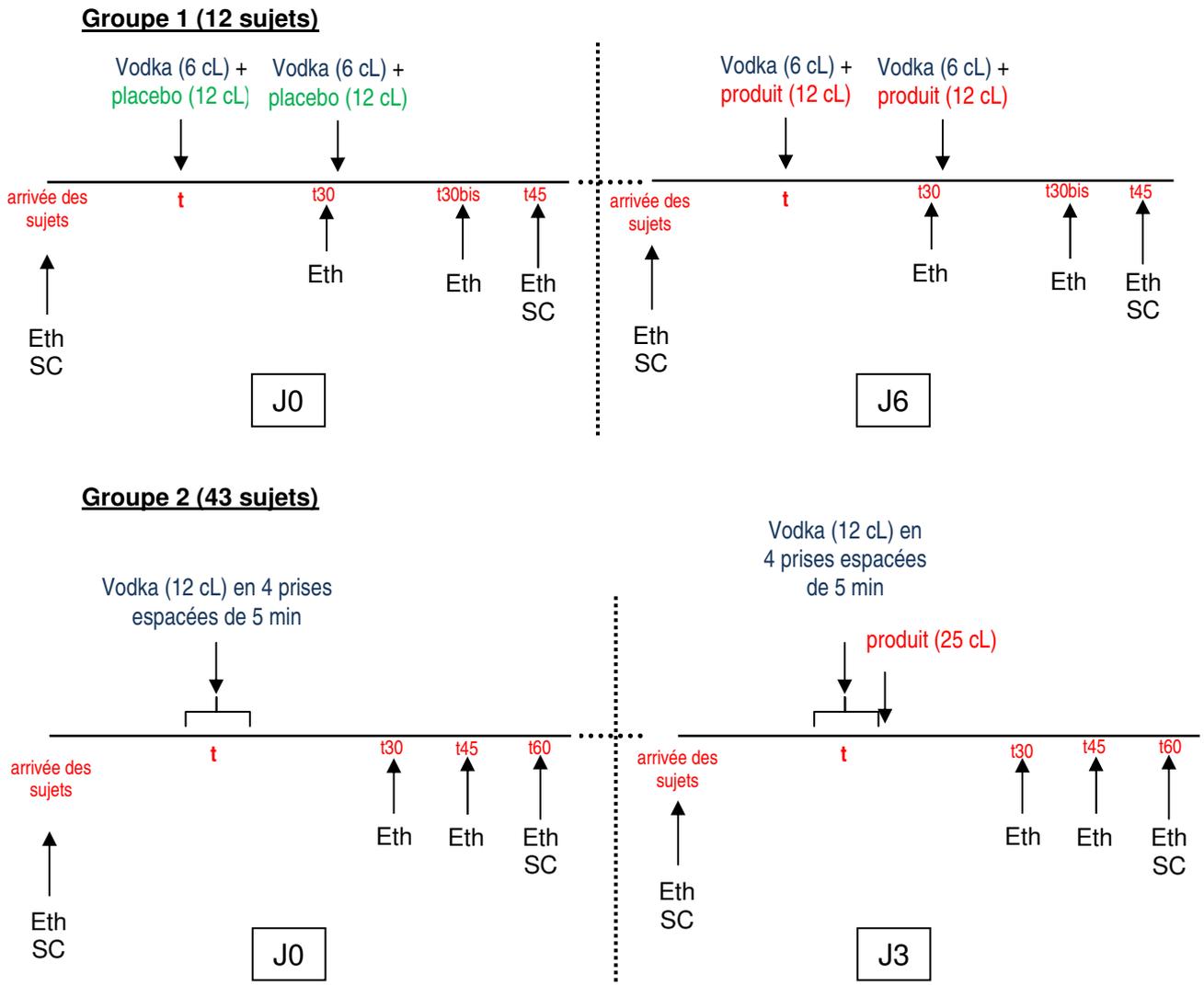
- Barrucand D (1988) *Alccologie*. Riom, Ed. Département d'alcoologie thérapeutique, 439 p.
- Brown SS, Forrest JAH, Roscoe P (1972) A controlled trial of fructose in the treatment of acute alcoholic intoxication. *Lancet* 300: 898-900.
- Chen MF, Boyce HW, Hsu HM (1990) Effect of ascorbic acid on plasma alcohol clearance. *J Am Coll Nutr* 9: 185-9.
- Crownover BP, La Dine J, Bradford B, Glassman E, Forman D, Schneider H, Thurman RG (1986) Activation of ethanol metabolism in humans by fructose: importance of experimental design. *J Pharmacol Exp Ther* 236: 574-9.
- Ginter E, Zloch Z, Ondreicka R (1998) Influence of vitamin C status on ethanol metabolism in guinea-pigs. *Physiol Res* 47: 137-41.
- Ginter E, Zloch Z (1999) Influence of vitamin C status on the metabolic rate of a single dose of ethanol-1-(14)C in guinea pigs. *Physiol Res* 48: 369-73.
- Jones AW, Goldberg L, Neri A (1979) Effects of a sugar mixture on blood alcohol parameters and impairment in the intact rat. *Acta Pharmacol Toxicol* 45: 345-51.
- Jones AW (1983) Effects of fructose, glucose, and mixed sugars on ethanol detoxification and blood glucose response in rats. *Med Biol* 61: 319-23.
- Levy R, Elo T, Hanenson IB (1977) Intravenous fructose treatment of acute alcohol intoxication. Effects on alcohol metabolism. *Arch Intern Med* 137: 1175-7.
- Liu JF, Lee YW, Chang FC (200) Effects of oxidized frying oil and vitamin C levels on the hepatic xenobiotic-metabolizing enzyme system of guinea pigs. *J Nutr Sci Vitaminol* 46: 137-40.
- Lowenstein LM, Simone R, Boulter P, Nathan P (1970) Effect of fructose on alcohol concentrations in the blood in man. *JAMA* 213: 1899-901.
- Mascord D, Smith J, Starmer GA, Whitfield JB (1991) The effect of fructose on alcohol metabolism and on the (lactate/pyruvate) ratio in man. *Alcohol and Alcoholism* 26: 53-9.
- Meyer BH, Müller FO, Hundt HK (1970) Effect of fructose on alcohol concentrations in the blood in man. *S Afr Med J* 62: 719-21.
- Pavlic M, Libiseller K, Grubwieser P, Ulmer H, Sauper T, Rabl W (2007) Another "soberade" on the market: does Outox keep its promise ? *Wien Klin Wochenschr* 119:104-11.
- Rawat AK (1977) Effects of fructose and other substances on ethanol and acetaldehyde metabolism in man. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 16: 281-90.
- Scholz R, Schwabe U, Plauk C, Nohl H (1975) The stimulatory effect of fructose on ethanol metabolism. *Nutr Metab* 18 (Suppl 1): 79-92.
- Soterakis J, Iber FL (1975) Increased rate of alcohol removal from blood with oral fructose and sucrose. *Am J Clin Nutr* 28: 254-7.
- Susick RL, Zannoni VG (1987) Effects of ascorbic acid on the consequences of acute alcohol consumption in humans. *Clin Pharmacol Ther* 41: 502-9.
- Ylikahri RH, Leino T, Huttunen MO, Pösö AR, Eriksson CJ, Nikkilä (1976) Effects of fructose and glucose on ethanol-induced metabolic changes and on the intensity of alcohol intoxication and hangover. *Eur J Clin Invest* 6: 93-102;
- Yunice AA, Hsu JM, Fahmy A, Henry S (1984) Ethanol-ascorbate interrelationship in acute and chronic alcoholism in the guinea pig. *Proc Soc Exp Biol Med* 177: 262-71.

ANNEXES

1. Tableau de Freudenberg (Barrucand, 1988)

ALCOOLEMIE (en g/L)	Coefficient de mise en danger dans les accidents		
	Mortels	Corporels	Matériels
0,0	1,00	1,00	1,00
0,1	1,20	1,16	1,07
0,2	1,45	1,35	1,15
0,3	1,75	1,57	1,24
0,4	2,10	1,83	1,35
0,5	2,53	2,12	1,43
0,6	3,05	2,47	1,53
0,7	3,67	2,87	1,65
0,8	4,42	3,33	1,77
0,9	5,32	3,87	1,90
1,0	6,40	4,50	2,09
1,1	7,71	5,23	2,19
1,2	9,29	6,08	2,35
1,3	11,18	7,07	2,52
1,4	13,46	8,21	2,71
1,5	16,21	9,55	2,91

2. Déroulement de l'étude transmise par le pétitionnaire



Eth : éthylotest
SC : score clinique