

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11 janvier 2018
Par Monsieur Thorel Alexis**

Consommation d'alcool : addiction et nouvelles thérapeutiques.

Composition du jury

Delphine ALLORGE
PU-PH, Faculté de Pharmacie, Lille

**Présidente du jury &
directrice de thèse**

Claire PINCON
MCU, Faculté de Pharmacie, Lille

Assesseur

Bernard MANTEL
Pharmacien d'officine, Roubaix

Membre extérieur

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle

Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury qui me font l'honneur de bien vouloir juger ce travail de thèse.

- ➔ A Madame le Professeur Delphine Allorge, pour avoir accepté de me suivre, de me conseiller tout au long de cette thèse, ainsi que l'intérêt que vous avez accordé à mon sujet.
- ➔ A Madame Claire Pinçon pour votre aide précieuse dans la rédaction du questionnaire et pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.
- ➔ A Monsieur le Docteur Bernard Mantel, pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je remercie également celles et ceux qui me sont chers. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagné tout au long de ces années d'études.

A mes parents et à ma sœur Louise,

Merci de m'épauler dans chacun de mes choix, ainsi que votre soutien tout au long de mon cursus scolaire et universitaire.

Je ne vous remercierai jamais assez, sans vous je n'y serais pas arrivé.

A toute ma famille, belle famille et à ceux qui n'ont pas pu être en ces lieux aujourd'hui. Merci pour votre sagesse.

A Caroline,

Merci de m'avoir encouragé, soutenu, écouté et supporté dans les moments de réussite et d'échec. Merci d'être là pour moi et surtout merci pour ton amour.

A Adrien,

Merci pour ton aide et tes précieux conseils de mise en page et notamment la découverte du « saut de page ».

A ma cousine Anne, pour sa relecture et ses précieux conseils dans la rédaction de cette thèse.

A mes amis :

- La team « Chill » : Alice, Marie, Marine, Maxime et Robin
- La team « Gays » : César, Guillaume, Hugo, Léa, Margaux, Marion, Maxence, Pierre-Augustin et Valentin
- La team « Dublin » : Alban, Amélia, Charlotte, Estelle et Guillaume
- La team « Sirène » : Déborah, Dimitri, Julie, Marie et Romain
- La team « Mala » : Quentin, Guillaume, Grégoire
- La team « Cap-Ferret » : Charlotte, Gauthier, Lucie et Philippe
- La team « Lumbrois » : Quentin et Mathilde
- La team « TP » : Alice et Marie

Quelle chance de vous avoir rencontrés. Merci pour tous ces moments passés, que ce soit pendant les stages, les révisions, les rattrapages mais surtout pendant ces soirées et sorties passées à vos côtés. J'espère que le cochon du mois de septembre restera un classico.

A l'équipe de la pharmacie Millamon, ainsi que l'équipe de la Pharmacie du Marais. Merci pour votre sympathie, votre amitié, votre soutien, vos conseils ainsi que votre aide dans ma formation. Vous m'avez donné envie d'exercer ce beau métier.

A AVICII, pour nous avoir bercé tout au long de nos soirées universitaires. Merci pour ta musique.

Sommaire

Introduction	23
I. Définitions et mécanisme général d'une addiction.....	25
I.1 Qu'est-ce qu'une substance psychoactive ?	25
I.2 Abus, mésusage ou addiction ?	27
I.3 Action des drogues sur le cerveau.....	33
I.3.1 Découverte du circuit de la récompense	33
I.3.2 Mise en place de l'addiction	36
II. Généralités sur l'alcool	39
II.1 Recommandations de l'OMS.....	39
II.2 Structure chimique de l'alcool	40
II.3 Pharmacocinétique :.....	41
II.4 Pharmacodynamie.....	44
II.4.1 Alcool et dopamine.....	45
II.4.2 Alcool et GABA.....	46
II.4.3 Alcool et opioïdes endogènes.....	47
II.4.4 Alcool et sérotonine	48
III. L'alcool et ses conséquences	49
III.1 Conséquences individuelles.....	49
III.1.1 Effets à court terme.....	49
III.1.1.1 L'intoxication alcoolique aiguë ou intoxication éthylique aiguë (IEA)	50
III.1.1.2 Les complications de l'IEA	51
III.1.2 Effets à long terme	55
III.1.2.1 : Maladie Alcoolique du Foie ou MAF	55
III.1.2.2 Alcool et cancer :.....	59
III.1.2.3 Atteintes du système nerveux central et périphérique.	62
III.1.2.4 Troubles cardiovasculaires.....	64
III.1.2.5 Comorbidités psychiatriques	66
III.1.3 Syndrome d'alcoolisation fœtale.....	67
III.2 Conséquences sur la société	70
III.2.1 Les accidents de la route	71
III.2.2 Ivresse publique.....	72
III.2.3 Relations sexuelles :.....	73
III.2.4 Autres dommages sur la société.....	73
III.2.5 Alcool au travail	74

III.2.6 Coût pour la société.....	74
IV. Les mésusages de l'alcool.....	77
IV.1 Epidémiologie	77
IV.1.1 Population générale	77
IV.1.2 Adolescence	83
IV.1.3 Chez les femmes enceintes	90
IV.1.4 Chez les personnes âgées.....	92
IV.2 Repérer un mésusage de l'alcool	95
IV.2.1 Chez la femme enceinte	96
IV.2.2 Repérage chez le sujet âgé	97
IV.2.3 Repérage chez l'adolescent.....	97
V. La prise en charge thérapeutique du mésusage d'alcool.....	99
V.1 Objectif de la prise en charge	99
V.2 Place de la psychothérapie	101
V.2.1 Les interventions brèves.....	103
V.2.2 Interventions psychosociales	104
V.2.2.1 Psychothérapie motivationnelle.....	104
V.2.2.2 Thérapies cognitivo-comportementales.....	105
V.3 Sevrage alcoolique	106
V.3.1 Ambulatoire ou hospitalisation ?	107
V.3.2 Techniques de sevrage	108
V.4 Maintien de l'abstinence : « ancien objectif ».....	113
V.4.1 Naltrexone.....	116
V.4.2 Acamprosate – Aotal®	118
V.4.3 Disulfirame – Espéral®	119
V.4.4 Association de médicaments.....	121
V.5 Réduction de la consommation : « nouvel objectif »	122
V.5.1 Baclofène-Baclocur®	124
V.5.1.1 Historique du baclofène	124
V.5.1.2 Début des travaux de l'équipe d'Addolorato (2000)	126
V.5.1.3 Travaux d'Olivier Ameisen (2004).....	127
V.5.1.4 Prescription hors AMM.....	129
V.5.1.5 Publication d'une RTU (2014)	131
V.5.1.6 Bacloville (2012).....	132
V.5.1.7 Baclophone (2016).....	133
V.5.1.8 Essai ALPADIR (2017) :	136

V.5.1.9	Meta Analyse de Pierce (2018) :	140
V.5.1.10	Mise à jour de la RTU (juillet 2017).....	141
V.5.1.11	Obtention d'une AMM (octobre 2018).....	144
V.5.2	Nalméfène – Selincro®	145
V.5.2.1	Travaux de <i>Mason</i> (1994)	146
V.5.2.2	Essais clinique (2013).....	147
V.5.2.3	Mécanisme d'action du Selincro®	147
V.5.2.4	Recommandations	149
V.6	Perspective de traitement	151
V.6.1	Les anticonvulsivants :.....	151
V.6.1.1	Gabapentine	151
V.6.1.2	Topiramate	151
V.6.1.3	Prégabaline	152
V.6.2	Les antipsychotiques	152
V.6.3	Oxybate de sodium – Alcover®	153
V.7	Traitements complémentaires.....	153
V.7.1	L'homéopathie et la phytothérapie.....	154
V.7.2	Neurostimulation	154
V.7.3	L'hypnose	155
V.7.4	Sophrologie	155
V.7.5	Acupuncture	156
VI.	Travaux Personnels	157
VI.1	Réalisation d'un questionnaire	157
VI.1.1	Objectifs du questionnaire	157
VI.1.2	Méthode et matériel utilisé.....	157
VI.1.2.1	L'enquête.....	157
VI.1.2.2	Recueil des données	158
VI.1.2.3	Traitement des données.....	158
VI.2	Résultats de l'enquête.....	158
VI.3	Discussion	170
VI.3.1	Discussion sur la méthode et sur l'échantillon.....	170
VI.3.2	Discussion sur les résultats.....	170
	Conclusion.....	173
	Bibliographie.....	175
	ANNEXES.....	189

Liste des figures :

FIGURE 1 : USAGE, MESUSAGE, TROUBLES LIES A L'USAGE : UN CONTINUUM D'APRES (5).....	29
FIGURE 2 : LE DSM-V, VERSION ORIGINALE ANGLAISE, AVEC SON PREDECESSEUR, LE DSM-IV-TR.....	32
FIGURE 3 : CIM-10/ICD-10. CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES TROUBLES MENTAUX ET DES TROUBLES DU COMPORTEMENT. DESCRIPTION CLINIQUE ET DIRECTIVES POUR LE DIAGNOSTIC	33
FIGURE 4: DECOUVERTE DU CIRCUIT DE LA RECOMPENSE PAR OLDS ET MILNER (1954) D'APRES (10).	34
FIGURE 5:LE CIRCUIT DE LA RECOMPENSE OCCUPE UN ROLE CENTRAL DANS LA MISE EN PLACE ET LE MAINTIEN D'UNE ADDICTION D'APRES (12).	35
FIGURE 6 : TRIANGLE D'OLIEVENSTEIN D'APRES (15).	36
FIGURE 7: LES FACTEURS DE PREDISPOSITION A L'ADDICTION D'APRES (16).....	37
FIGURE 8: VERRE STANDARD SELON LA DEFINITION DE L'OMS D'APRES (17).	39
FIGURE 9: FORMULE SEMI-DEVELOPPEE DE L'ETHANOL	40
FIGURE 10: METABOLISME DE L'ETHANOL D'APRES (20).....	44
FIGURE 11 : LES DROGUES ADDICTIVES AUGMENTENT LA CONCENTRATION DE DOPAMINE VIA TROIS MECANISMES DISTINCTS D'APRES (22).	45
FIGURE 12: MODIFICATION DE L'EQUILIBRE GABA-GLUTAMATE PAR L'ALCOOL D'APRES (24).....	47
FIGURE 13 : ACTION DE L'ALCOOL SUR LE SYSTEME OPIOÏDE D'APRES (25).....	47
FIGURE 14: ARBRE DECISIONNEL DE LA PRISE EN CHARGE DE L'INTOXICATION ETHYLIQUE AIGUË D'APRES (27).....	52
FIGURE 15: TOXICITE DE L'ALCOOL SUR LE FOIE D'APRES (33).	56
FIGURE 16 : HISTOLOGIE D'UNE HEPATITE ALCOOLIQUE. INFILTRATION DE POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES AUTOUR D'HEPATOCYTES EN COURS DE NECROSE OU D'APOPTOSE. MICROSCOPIE OPTIQUE HEMATOXYLINE EOSINE SAFRA. FIG. A GROSSISSEMENT X 10, FIG. B GROSSISSEMENT X 40 D'APRES (35).....	58
FIGURE 17: INCIDENCE DES CANCERS EN FRANCE EN 2000 D'APRES (37).....	60
FIGURE 18: RISQUE RELATIF DE CANCERS DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES EN FONCTION DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL ET DE TABAC D'APRES (39).	61
FIGURE 19: COMPARAISON ENTRE IRM DU CERVEAU CHEZ UN INDIVIDU SAIN ET CHEZ UN INDIVIDU ALCOOLODEPENDANT D'APRES (43).	62
FIGURE 20: MODE D'ACTION DES POLYPHENOLS DU VIN D'APRES (46).....	65
FIGURE 21: EMBRYOFOETOPATHIE ALCOOLIQUE. NOURRISSON DE 4 MOIS – SYNDROME DYSMORPHIQUE - D'APRES (50).	69
FIGURE 22: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES EFFETS DE L'ALCOOL SUR LES COMPORTEMENTS A RISQUE D'APRES (21).	71
FIGURE 23: COUT SOCIAL DE L'ALCOOL, DU TABAC ET DES DROGUES ILLICITES EN FRANCE EN 2010 (EN M€) D'APRES (58).	74
FIGURE 24: ESTIMATION DU NOMBRE DE CONSOMMATEURS D'ALCOOL EN FRANCE METROPOLITAINE PARMI LES 11-75 ANS EN 2017 D'APRES (59).....	78

FIGURE 25: VENTE D'ALCOOL PAR HABITANT AGE DE 15 ANS ET PLUS DEPUIS 1961 (EN LITRES EQUIVALENT D'ALCOOL PUR) D'APRES (60)	78
FIGURE 26: USAGE QUOTIDIEN D'ALCOOL, SELON L'AGE ET LE SEXE EN 2014 (EN %) D'APRES (62).....	79
FIGURE 27: EVOLUTION DE LA CONSOMMATION QUOTIDIENNE D'ALCOOL PARMIS LES 18-75 ANS (EN %) D'APRES (62)	80
FIGURE 28 : PREVALENCE DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL/DE L'ABSTINENCE DURANT LES 12 DERNIERS MOIS, PAR PAYS (EN %) EN 2015 D'APRES (64).	82
FIGURE 29 : PART DES CONSOMMATEURS QUOTIDIENS D'ALCOOL DANS LA POPULATION AGE DE 18 A 64 ANS, SUIVANT LES PAYS (EN %) D'APRES (64).	83
FIGURE 30 : NIVEAU D'EXPERIMENTATION DE L'ALCOOL A 17 ANS D'APRES ESCAPAD 2017 (66).....	86
FIGURE 31 : NIVEAU D'USAGE REGULIER D'ALCOOL A 17 ANS D'APRES ESCAPAD 2017 (66).....	86
FIGURE 32: ZERO ALCOOL PENDANT LA GROSSESSE D'APRES (77).....	96
FIGURE 33 : PRISE EN CHARGE D'UN MESUSAGE D'ALCOOL D'APRES (81)	99
FIGURE 34 : PSYCHOTHERAPIE ET CYCLE MOTIVATIONNEL SELON A. FREEMAN ET M. NOLAN D'APRES (86).	102
FIGURE 35 : SEVRAGE ALCOOLIQUE D'APRES (81).	107
FIGURE 36 : TRIADE DU SEVRAGE ALCOOLIQUE	113
FIGURE 37 : HISTORIQUE DE L'UTILISATION DU BACLOFENE EN ALCOOLOGIE	126
FIGURE 38 : LE DERNIER VERRE D'OLIVIER AMEISEN	128
FIGURE 39 : PRESCRIPTION DU BACLOFENE DEPUIS LA PARUTION DU LIVRE " LE DERNIER VERRE " D'APRES (123).....	128
FIGURE 40 : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES EI AYANT ENTRAINE L'ARRET DU BACLOFENE DANS L'ETUDE BACLOPHONE (RAPPORT INTERMEDIAIRE) D'APRES (129).	134
FIGURE 41 : PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES OBSERVES LORS DE LA PREMIERE ANNEE DE SUIVI DE L'ETUDE BACLOPHONE D'APRES (129).	135
FIGURE 42 : PROTOCOLE DE L'ETUDE ALPADIR D'APRES (130)	136
FIGURE 43 : DISPOSITION DES PATIENTS DURANT L'ETUDE ALPADIR D'APRES (130).....	137
FIGURE 44 : DIMINUTION DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL DURANT L'ETUDE ALPADIR (EN G/JOUR) D'APRES (130)	138
FIGURE 45 : CONDITION D'UTILISATION DU BACLOCUR®	145
FIGURE 46 : POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION DU BACLOCUR®	145
FIGURE 47 : ACTION DU NALMEFENE SUR LE SYSTEME OPIOÏDE D'APRES (26).	148
FIGURE 48 : DIMINUTION DES JOURS DE FORTE DE CONSOMMATION D'APRES (143)	152
FIGURE 49 : ITEM N°2 : DANS QUELLE REGION EXERCEZ-VOUS ?	159
FIGURE 50 : ITEM N°3 DANS QUEL TYPE DE PHARMACIE EXERCEZ-VOUS ?	160
FIGURE 51 : ITEM N°5 EST-CE UN SUJET DIFFICILE A L'OFFICINE ?	161
FIGURE 52 : ITEM N°6 " SI OUI, POURQUOI EST-CE UN SUJET DIFFICILE ?"	162
FIGURE 53 : ITEM N°7 « VOUS ARRIVE-T-IL DE FAIRE UN BILAN DE CONSOMMATION AVEC VOS PATIENTS ? »	163
FIGURE 54 : ITEM N°8 " FAITES-VOUS DE LA PREVENTION AUPRES DES SUJETS SUIVANTS ?"	163

FIGURE 55 : ITEM N°9 « CONNAISSEZ-VOUS LES DIFFERENTS TRAITEMENTS DES MESUSAGES DE L'ALCOOL ? »	164
FIGURE 56 : ITEM N°10 « CONNAISSEZ-VOUS LA DIFFERENCE ENTRE LES DIFFERENTS TRAITEMENTS ? » ..	166
FIGURE 57 : ITEM N°11 " TRAITEMENT D'ABSTINENCE OU DE REDUCTION DE CONSOMMATION ?"	167
FIGURE 58 : ITEM N°12 « SELON VOUS EXISTE-T-IL UNE ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE ? »	168
FIGURE 59 : ITEM N°13 : "ALTERNATIVES POSSIBLES"	168

Liste des tableaux :

TABLEAU 1: CLASSIFICATION DES PSYCHOTROPES SELON DELAY ET DENIKER	26
TABLEAU 2 : DISTINGUO ENTRE SUBSTANCES LICITES ET ILLICITES EN FRANCE	27
TABLEAU 3 : CRITERES DE SEVERITE SELON LE DSM	31
TABLEAU 4: RISQUE EN FONCTION DU NIVEAU DE CONSOMMATION D'ALCOOL.....	39
TABLEAU 5 : COMPLICATIONS DE L'IEA.....	52
TABLEAU 6: CONSOMMATION D'ALCOOL ET RISQUES RELATIFS DE DIFFERENTS CANCERS D'APRES (36). ...	60
TABLEAU 7: CRITERES DU CODE DIAGNOSTIQUE A 4 CHIFFRES POUR L'ETCAF	70
TABLEAU 8 : ESTIMATION DU NOMBRE DE CONSOMMATEURS DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES EN FRANCE METROPOLITAINE PARMIS LES 11-75 ANS D'APRES (59)	77
TABLEAU 9: EVOLUTION DES DIFFERENTS INDICATEURS DE CONSOMMATIONS D'ALCOOL PARMIS LES 18-25 ANS ENTRE 2010 ET 2014 (EN %) D'APRES (62)	81
TABLEAU 10 : LES NIVEAUX D'USAGE DE L'ALCOOL ET DU TABAC EN METROPOLE PAR SEXE A 17 ANS EN 2017 ET LEUR EVOLUTION PAR RAPPORT A 2014 (EN %) D'APRES ESCAPAD 2017 (65)	84
TABLEAU 11 : USAGES REGULIERS DE TABAC, ALCOOL ET CANNABIS SELON LA SITUATION SCOLAIRE A 17 ANS EN METROPOLE EN 2017 (%) D'APRES (65).....	85
TABLEAU 12 : USAGES REGULIERS DE TABAC, D'ALCOOL ET DE CANNABIS PAR TAILLE D'AGGLOMERATION DE RESIDENCE A 17 ANS EN METROPOLE EN 2017 (EN %) D'APRES (66).....	85
TABLEAU 13 : LES NIVEAUX D'USAGES D'ALCOOL A 17 ANS EN 2017 DANS LES HAUTS DE FRANCE D'APRES (66).....	87
TABLEAU 14 : DES HABITUDES DIFFERENTES SELON LE SEXE DES JEUNES FRANÇAIS	88
TABLEAU 15 : ECHELLE DE CUSHMAN D'APRES (100)	109
TABLEAU 16 : LISTE DES SPECIALITES AYANT UNE AMM DANS LE MAINTIEN DE L'ABSTINENCE CHEZ LE PATIENT ALCOOLO-DEPENDANT	114
TABLEAU 17 : LISTE DES SPECIALITES AYANT UNE AMM DANS L'AIDE A LA REDUCTION DE CONSOMMATION	122
TABLEAU 18 : RESULTATS ALPADIR D'APRES (130)	138
TABLEAU 19 : RESULTAT ANALYSE POST HOC ALPADIR D'APRES (130)	139
TABLEAU 20 : ITEM N°4 " COMBIEN DE PATIENTS SONT SUIVIS POUR UN MESUSAGE DE L'ALCOOL ?"	160

Listes des abréviations :

ACTH	Acétylcholine
ADH	Alcool déshydrogénase
ALDH	Aldéhyde déshydrogénase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
AOC	Appellation d'origine contrôlée
ATD	Antidépresseur
ATP	Adénosine triphosphate
ATV	Aire tegmentale ventrale
AVC	Accident vasculaire cérébral
BZD	Benzodiazépine
CDT	<i>Carbohydrate Deficient Transferrin</i>
CIM-10	10 ^{ème} révision de la classification internationale des maladies
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CPK	Créatine phosphokinase
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CSAPA	Centre de Soins d'Accompagnement & de Prévention en Addictologie
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ECG	Électrocardiogramme
EI	Effets indésirables
EPHAD	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
ESCAPAD	Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'appel de Préparation à la Défense
ESPAD	<i>European School Survey on Alcohol and others Drugs</i>
ETCAF	Ensemble des troubles causés par l'alcoolisation foétale
GABA	Acide γ -aminobutyrique
HDD	<i>High dose daily</i>
HTA	Hypertension artérielle
IEA	Intoxication Ethylique Aiguë
Inpes	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
IV	Intraveineux
NA	Noyau Accumbens

NADP	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NIAAA	<i>National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSFP	Ne se fait plus
OFDT	Observatoire français des drogues et des toxicomanies
OH	Ethanol
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PNNS	Programme National Nutrition Santé
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SFA	Société française d'alcoologie
SNC	Système nerveux central
TAC	Consommation d'alcool totale
VADS	Voies aérodigestives supérieures

Glossaire

Addiction : dépendance très forte entraînant une conduite compulsive.

Ambivalence : caractère de ce qui comporte deux composantes de sens contraire, ou de ce qui se présente sous deux aspects.

Ethanolémie : représente la concentration d'alcool éthylique dans le sang.

Indice de morbidité : rapport qui mesure l'incidence ou la prévalence d'une certaine maladie, en épidémiologie. Pour une période donnée (typiquement un an), ce taux est le rapport entre le nombre de personnes atteintes sur la population totale considérée.

Indice de mortalité : L'indice standardisé de mortalité (ISM) est calculé, pour un groupe donné, comme le rapport entre le nombre de décès effectivement observés sur une période donnée et le nombre de décès qui seraient survenus au cours de cette même période si ce groupe avait été soumis à la mortalité par âge de l'ensemble de la population. Un rapport supérieur à 1 s'interprète comme une surmortalité dans le groupe.

Observance : est l'adéquation entre le comportement du patient et le traitement proposé. Elle varie selon la pathologie, les contraintes du traitement, les facteurs psychosociaux, mais aussi selon la pertinence de la mise en place du suivi.

Prémix ou pre-mix : doit son nom à l'anglais *premixed*, c'est-à-dire « mélangé à l'avance ». Ce terme regroupe les boissons issues du mélange d'une boisson alcoolisée et d'une boisson sucrée non alcoolisée.

Risque Relatif : est une mesure statistique utilisée en épidémiologie, mesurant le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à l'autre.

« *Pourquoi ne pas se contenter d'eau si on a soif, pourquoi cette bizarre soif d'ivresse... ?* » Véronique Nahoum-Grappe anthropologue française

Introduction

L'alcool (plus précisément l'éthanol) joue un rôle dans la vie sociale de tous les jours. Il ponctue les événements tels que les naissances, les mariages, voire les décès. Il permet d'opérer une transition entre le travail et les loisirs et améliore les relations sociales. « *De tous temps et dans de nombreuses cultures, l'alcool est fréquemment utilisé entre amis et camarades pour accroître le plaisir à être ensemble et à s'amuser* » (1). En cela il peut constituer aux yeux de la société un acte banal : « *prendre un verre* ».

L'alcool devient un véritable problème lorsque sa consommation se fait à risque (abus ponctuel), lorsque l'abus est répété, et qu'intervient alors la notion de dépendance. Cette dépendance entraînera des conséquences graves sur le plan physique, psychique et comportemental.

Au niveau mondial, en 2012, l'alcool était responsable de 3,3 millions de décès, soit 5,9% des décès (2). En France, l'alcool est la substance psychoactive la plus consommée : 93% des 18-75 ans en ont déjà bu et, en moyenne, un français âgé de 15 ans ou plus consomme 12 litres d'alcool pur par an. Chaque année en France, l'alcool est responsable de 49 000 décès dont 1400 engendrés par des accidents de la route. L'alcool est la première cause des accidents de la route en France, et en particulier chez les jeunes (3).

Notre région affiche la plus forte surmortalité liée à l'alcool. Malgré un accent important sur la prévention, les mésusages de l'alcool restent une problématique d'actualité.

La prise en charge du patient alcoolodépendant a évolué tant sur le plan psychologique que sur le plan des thérapeutiques proposées. Les prises en charge sont multiples et très diversifiées.

Le pharmacien est confronté à la prise en charge de ces patients. Celui-ci doit être en mesure de répondre aux éventuelles questions des patients ou des prescripteurs. Au sein de cet arsenal thérapeutique proposé, quelles sont les dernières recommandations vis-à-vis de la prise en charge du patient alcoolodépendant ?

Dans cette thèse seront exposées dans un premier temps les définitions de l'alcool ainsi que ses conséquences. Une définition précise du mésusage de l'alcool sera apportée. Dans une partie suivante sera abordée la prise en charge thérapeutique du mésusage de l'alcool, en incluant les perspectives de traitement. Une dernière partie permettra, à l'aide de l'exposé des travaux personnels, de présenter un état des lieux des connaissances des pharmaciens officinaux vis-à-vis de la maladie alcoolique.

I. Définitions et mécanisme général d'une addiction

I.1 Qu'est-ce qu'une substance psychoactive ?

Alcool, tabac, cannabis, héroïne et cocaïne sont des substances psychoactives, encore appelées psychotropes, c'est-à-dire des substances qui agissent sur le cerveau. Un grand nombre de médicaments appartient également à cette famille des psychotropes, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques, les anxiolytiques ou encore les sédatifs/hypnotiques.

D'après le dictionnaire des drogues et des dépendances, un psychotrope est « *une substance qui agit principalement sur l'état du système nerveux central en y modifiant certains processus biochimiques et physiologiques cérébraux sans préjuger de sa capacité à induire des phénomènes de dépendance, ni de son éventuelle toxicité* ».

Les psychotropes modifient l'activité mentale et le comportement. Leur usage expose à des risques pour la santé et peut avoir un retentissement sur la vie quotidienne. En outre, leur mésusage peut entraîner une dépendance et provoquer des effets somatiques, de nature variable selon les propriétés du psychotrope.

Les effets ressentis par le consommateur peuvent être perçus comme agréables ou désagréables. Certains effets psychiques ou physiques peuvent s'avérer dangereux, soit immédiatement, soit de manière différée, soit encore lorsque les prises sont répétées.

Un psychiatre français, Jean Delay, et son assistant, Pierre Deniker, ont proposé en 1957 une classification des substances psychotropes, qui fut validée suite au congrès de psychiatrie de 1961. Elle permet une classification des psychotropes en fonction de leur activité sur le SNC, fondée sur la notion de « tonus mental » (tableau1).

Tableau 1: Classification des psychotropes selon Delay et Deniker

<p><u>Psycholeptiques ou sédatifs psychiques</u></p>	<p>Ralentissent l'activité du système nerveux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les nooleptiques tels que les hypnotiques - Les thymoleptiques tels que les neuroleptiques - Les régulateurs de l'humeur tels que les sels de lithium - Les psycholeptiques divers tels que anxiolytiques, benzodiazépines et antiépileptiques
<p><u>Psychoanaleptiques ou excitants psychiques</u></p>	<p>Accélèrent l'activité du système nerveux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les nooanaleptiques tels que les stimulants de la vigilance (amphétamines) - Les thymoanaleptiques tels que les stimulants de l'humeur - Les stimulants divers tels le khat et la caféine
<p><u>Psychodysleptiques ou perturbateurs psychiques</u></p>	<p>Perturbent l'activité du système nerveux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les hallucinogènes (mescalines, peyotl, kétamine, LSD) - Les stupéfiants tels que les opiacés (morphine, héroïne, opium) - L'alcool et les conduites addictives (jeu pathologique ...)

Un psychotrope peut être :

- D'origine naturelle s'il est extrait d'une plante ou d'un champignon par exemple, semi-synthétique ou synthétique s'il est totalement fabriqué en laboratoire à partir de divers précurseurs chimiques.
- Licite (usage et vente autorisés par la loi mais réglementés) ou illicite (usage et trafic interdits par la loi)

Le tableau 2 présente les différences entre substances licites et illicites en France.

Tableau 2 : Distinguo entre substances licites et illicites en France

<u>Substances licites réglementées</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Alcool - Tabac - Médicaments psychoactifs - Autres substances licites détournées de leur usage (poppers, GHB/GBL, solvants)
<u>Substances illicites</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Cannabis - Cocaïne - Amphétamine et dérivés, MDMA et nouvelles drogues de synthèse - Héroïne - LSD, champignons et plantes hallucinogènes...

I.2 Abus, mésusage ou addiction ?

Il existe de nombreux termes utilisés pour qualifier la consommation ou l'usage des substances psychoactives d'un point de vue médical.

Le terme de toxicomanie, parfois encore utilisé, est un terme ancien datant du XIX^{ème} siècle dont l'usage avait pour conséquence de stigmatiser le toxicomane (encore appelé dans un langage plus familier « le toxico »).

Le non usage (ou abstinence) : il est défini par l'**absence de consommation** ; ce non usage peut être primaire ou secondaire. Un non usage primaire correspond à un non usage initial, par exemple chez les enfants ou adolescents qui ne consomment pas d'alcool. Ce non usage primaire peut perdurer. Un non usage secondaire advient après une période de mésusage.

L'usage simple : il est défini par une **consommation à faible risque**, à la fois asymptomatique et inférieure aux seuils recommandés par l'OMS.

Le mésusage : il représente une **utilisation non conforme aux recommandations pour le produit concerné**. Le mésusage regroupe l'ensemble des types d'usage qui ont des conséquences négatives et ceux qui sont à risque d'en entraîner.

Dans le cadre de l'alcool, le mésusage regroupe l'usage à risque et les troubles liés à l'usage de l'alcool (usage nocif et la dépendance) :

- ➔ Usage à risque : l'usage à risque est asymptomatique, mais peut causer à plus ou moins long terme des dommages sur la santé du consommateur. Ce type d'usage n'est pas répertorié dans les systèmes de classification psychiatrique du DSM ou CIM. Il a été défini par l'OMS (4).
 - Il existe le risque cumulatif ; selon les **recommandations de l'OMS** la morbidité et la mortalité augmentent au-delà de 21 verres standards (un verre standard correspondant à 10 grammes d'éthanol pur) par semaine chez l'homme et 14 verres standards par semaine chez la femme.
 - Il existe le risque immédiat ; la consommation peut être à risque lorsque celle-ci est associée à une conduite d'un véhicule, lorsque le consommateur occupe un poste de sécurité, lorsque la consommation est rapide et associée à d'autres substances psychotropes.
- ➔ Troubles liés à l'usage
 - L'abus ou usage nocif : selon le CIM-10, l'usage nocif est défini par les dommages induits par une consommation répétée et par l'absence de critères d'alcoolodépendance. Ce mode de consommation est généralement **associé à des conséquences sociales négatives**.
 - Dépendance : c'est un usage caractérisé par une perte de la maîtrise de la consommation. Elle se **caractérise par l'impossibilité de résister au besoin de consommer**, l'accroissement d'une tension interne, une anxiété avant la consommation habituelle, le soulagement ressenti lors de la consommation ou encore le sentiment de perte de contrôle de soi pendant la consommation.

Une personne est considérée comme dépendante lorsqu'elle ne peut plus se passer de consommer sous peine de souffrance physique et/ou psychique. Son quotidien tourne exclusivement autour de la recherche et de la prise du produit.

Il existe une échelle de classification du risque : il s'agit de la **pyramide de Skinner**. Cette pyramide permet aux cliniciens de faire un point sur la consommation d'alcool d'un patient (figure 1).

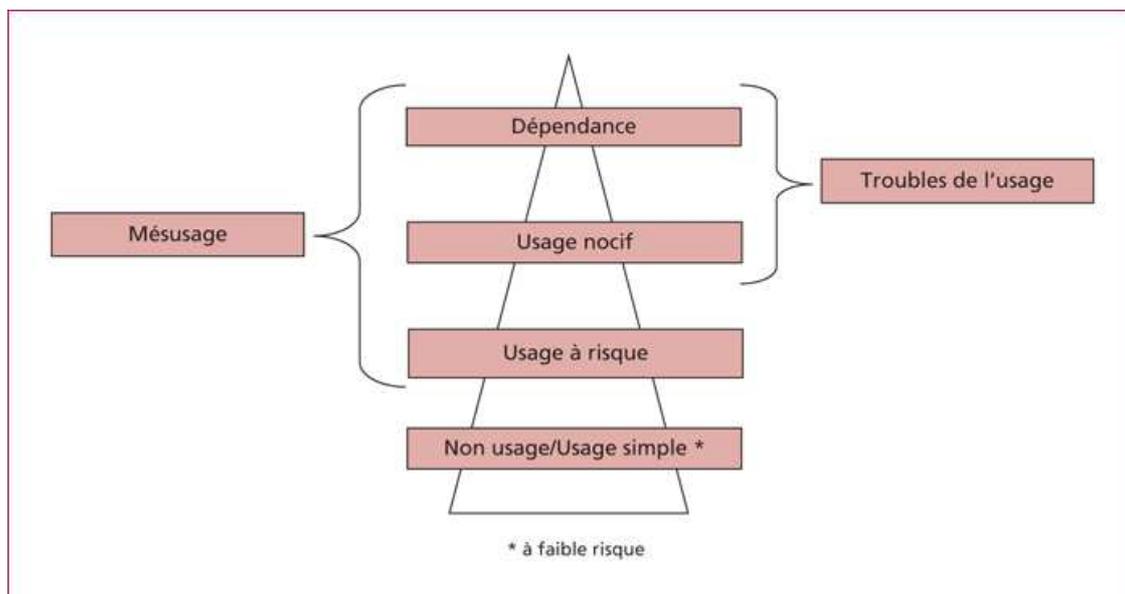


Figure 1 : Usage, mésusage, troubles liés à l'usage : un continuum d'après (5).

L'addiction :

C'est une notion datant de la Rome antique. En effet, le terme « addiction » vient du latin *ad-dicere* qui signifie « dit à », terme employé pour désigner les esclaves qui n'avaient pas d'identité et étaient « dit à » leur *Pater familias* ou maître. A cette époque, l'addiction exprimait donc une absence d'indépendance (6). Cette notion s'est répandue dans le domaine médical depuis quelques décennies et désormais les mots *addict* ou addiction font partie du langage commun.

Ce terme d'addiction est donc très ancien, mais ce concept a été développé aux USA en 1990. Les critères d'appartenance à une pratique addictive ne cessent d'évoluer depuis la définition proposée par Goodman en 1990 : il s'agit d'un comportement répétitif qui soulage d'un malaise, offre une satisfaction et qui malgré la connaissance de ses conséquences néfastes est répété malgré soi.

- ➔ *« Impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement.*
- ➔ *Sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement.*
- ➔ *Plaisir ou soulagement pendant sa durée.*
- ➔ *Sensation de perte de contrôle pendant le comportement.*
- ➔ *Présence d'au moins cinq des neuf critères suivants :*
 - *Préoccupation fréquente au sujet du comportement ou de sa préparation.*
 - *Intensité et durée des épisodes plus importants que souhaités à l'origine.*
 - *Tentatives répétées pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement.*
 - *Temps important consacré à préparer les épisodes, à les entreprendre ou à s'en remettre.*
 - *Survenue fréquente des épisodes lorsque le sujet doit accomplir des obligations professionnelles, scolaires ou universitaires, familiales ou sociales.*
 - *Activités sociales, professionnelles ou récréatives majeures sacrifiées du fait du comportement.*
 - *Perpétuation du comportement, bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant ou récurrent d'ordre social, financier, psychologique ou psychique.*
 - *Tolérance marquée : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré, ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité.*
- ➔ *Agitation ou irritabilité en cas d'impossibilité de s'adonner au comportement » (7).*

L'institut nord-américain des drogues définit l'addiction comme « une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsif de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives ».

Les troubles liés à l'usage d'alcool correspondent à des ensembles nosologiques décrits dans le DSM-IV-TR, DSM-V et la CIM-10.

DSM IV-TR (figure 2) :

Le DSM-IV-TR publié en 2000 proposait deux diagnostics hiérarchisés : l'abus et la dépendance. Cette approche du DSM-IV-TR fait la distinction entre deux pathologies, d'un côté l'abus et de l'autre la dépendance (forme plus sévère) c'est-à-dire qu'un diagnostic de dépendance rend impossible un diagnostic d'abus.

DSM-V (figure 2) :

En mai 2013, le DSM-V a été publié. Celui-ci propose une approche centrée sur « les troubles d'utilisation d'une substance », avec un diagnostic à 11 critères et trois niveaux de sévérité (8) :

1. *« Un besoin impérieux et irréprensible de consommer la substance (craving)*
2. *Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance*
3. *Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances*
4. *Augmentation de la tolérance au produit addictif :*
5. *Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation*
6. *Incapacité de remplir des obligations importantes*
7. *Usage même lorsqu'il y a un risque physique*
8. *Problèmes personnels ou sociaux*
9. *Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses*
10. *Activités réduites au profit de la consommation*
11. *Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques »*

La sévérité des troubles dépend du nombre de critères constatés (tableau 3).

Tableau 3 : Critères de sévérité selon le DSM

Deux à trois critères	Trouble léger
Quatre à cinq critères	Trouble modéré
Six critères et plus	Trouble sévère

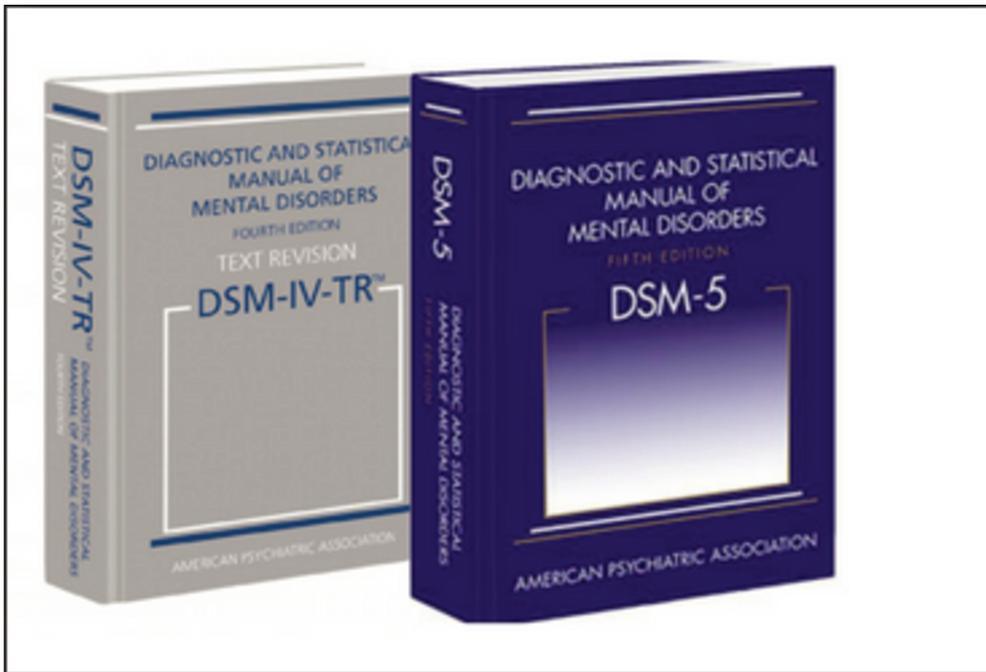


Figure 2 : Le DSM-V, version originale anglaise, avec son prédécesseur, le DSM-IV-TR

CIM-10 (figure 3) :

Une deuxième classification créée par l'OMS permet d'établir un diagnostic de l'addiction. La CIM-10 propose également deux diagnostics hiérarchisés : l'usage nocif et la dépendance.

Il s'agit de la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé (CIM-10) :

- « *Un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;*
- *Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance ;*
- *Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive.*
- *Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.*
- *Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets.*
- *Poursuite de la consommation de la substance malgré ses conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives »*

Le clinicien doit prouver que trois de ces critères ont coexisté au cours de la dernière année pour affirmer le diagnostic d'addiction.

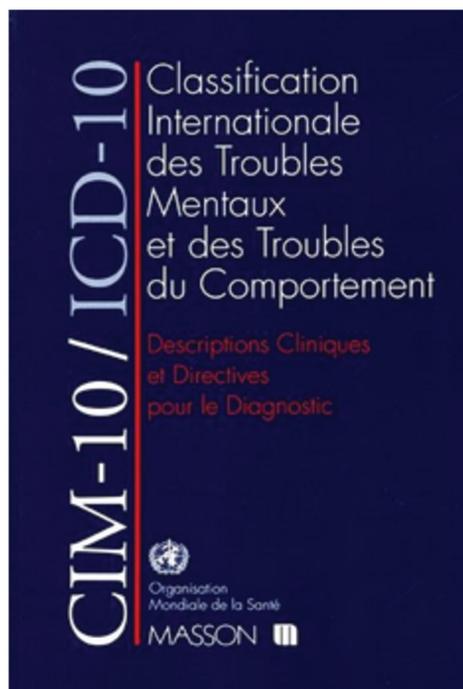


Figure 3 : CIM-10/ICD-10. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Description clinique et directives pour le diagnostic

I.3 Action des drogues sur le cerveau

I.3.1 Découverte du circuit de la récompense

Pour qu'une espèce survive, elle doit assurer ses fonctions vitales. Il existe ainsi au niveau du SNC des régions cérébrales qui récompensent l'exécution des fonctions vitales.

C'est dans les années 1950 que deux chercheurs, Olds et Milner, ont mis en évidence l'existence d'un circuit de la récompense au niveau du SNC (figure 4). Leur expérience a été répétée depuis avec de multiples variantes, mais fonctionne de la manière générale suivante : des électrodes sont implantées dans l'aire septale du cerveau d'un rongeur et celui-ci peut stimuler lui-même cette région du cerveau en activant un levier à l'origine de la sensation de plaisir. Une fois que le rongeur découvre comment s'administrer cette sensation de plaisir, il s'auto-stimule en activant le levier sans arrêt jusqu'à en oublier ses besoins fondamentaux (9).

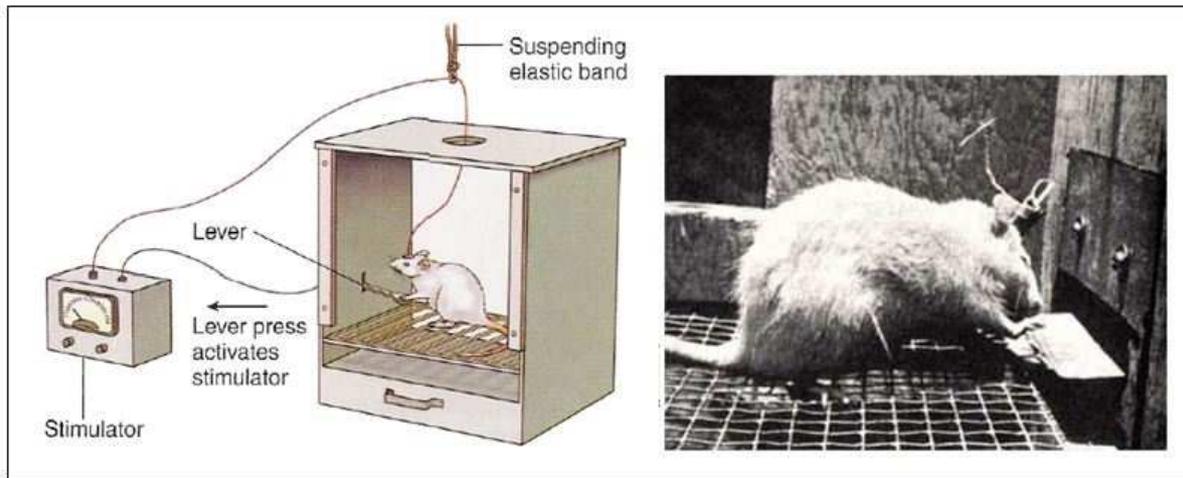


Figure 4: Découverte du circuit de la récompense par Olds et Milner (1954) d'après (10).

Ces expériences ont été approfondies par les travaux de *Schultz* chez les primates dans les années 1990 (11). Ses travaux ont montré que l'activité des neurones du système de la récompense est fortement augmentée lorsqu'un singe reçoit une récompense inattendue. Par contre, lorsque le singe reçoit une récompense qu'il attendait, les neurones s'activent normalement. Enfin, lorsque le singe attend une récompense qui n'est pas délivrée, l'activité des neurones dopaminergiques est fortement réduite.

Schultz a montré que la dopamine informe le SNC de la différence entre ce qui est attendu et ce qui est reçu. Ainsi, l'obtention d'une récompense attendue ne produit pas de pic de libération de dopamine.

Le point de départ d'une addiction est le plaisir généré par la substance addictive. Lorsqu'on réalise une activité agréable, le cerveau identifie les circuits cérébraux de la récompense et l'état initial de celui-ci s'en trouve alors modifié. Lorsque le plaisir cesse, le cerveau revient sans difficulté à son état initial : c'est ce qu'on appelle l'homéostasie.

Chez les personnes ayant des problèmes d'addiction, **l'homéostasie est perturbée** : le mécanisme du plaisir est activé par un leurre (que ce soit un produit ou une conduite à risque). Celui-ci va entraîner un dérèglement du système de récompense. L'absence du leurre va être interprétée comme un manque.

Toutes les substances addictives ont la particularité d'agir sur le système limbique. Elles activent la région appelée « aire tegmentale ventrale » (ATV), qui reçoit des informations de plusieurs autres régions du système limbique, notamment des informations sur le niveau de satisfaction des besoins fondamentaux, tels que :

- Respiration
- Alimentation
- Maintien de la température corporelle
- Phase d'éveil et sommeil
- Contact social
- Sexualité
- Activité musculaire et neurologique

Ces informations sont ensuite transmises vers une autre structure cérébrale située plus en avant du cerveau : le noyau accumbens (NA) (figure 5).

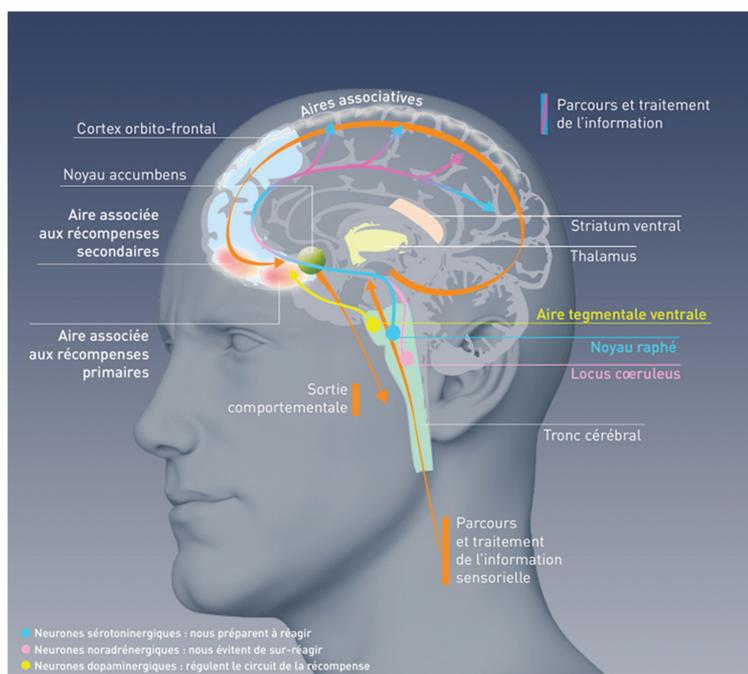


Figure 5: Le circuit de la récompense occupe un rôle central dans la mise en place et le maintien d'une addiction d'après (12).

Cette zone, découverte par Di Chiara et Imperato dans les années 1980, repère et renforce les actions intéressantes pour l'individu dans le but qu'elles soient reproduites quand l'individu se retrouve dans le même contexte.

Chiara et Imperato ont montré que tous les produits qui déclenchent chez l'homme un phénomène de dépendance augmentent la libération de dopamine dans le noyau accumbens (13).

Cette libération de dopamine est accompagnée d'une libération de sérotonine et d'une activation des récepteurs opioïdes μ et κ .

La consommation régulière de « drogues » entraîne une stimulation répétée des récepteurs aux endorphines et une diminution de la production naturelle d'endorphines. Dès lors, le plaisir n'est obtenu que par l'apport de la substance exogène.

En résumé, la prise d'alcool a une action sur certains neurones de l'ATV. Ces neurones vont augmenter leur libération de dopamine dans le NA et dans le cortex pré-frontal. Cette libération produit ainsi le phénomène de récompense censé être à l'origine de la motivation de l'utilisateur novice à répéter sa consommation du produit et donc induire le risque de dépendance.

I.3.2 Mise en place de l'addiction

Désormais, il est possible d'expliquer comment un individu rentre dans le cercle vicieux de l'addiction (14). Selon Olievenstein, la naissance d'une pratique addictive nécessite une interaction entre trois éléments (figure 6) (15) :

- L'individu
- L'objet de la dépendance (comportement ou substance psychoactive)
- L'environnement

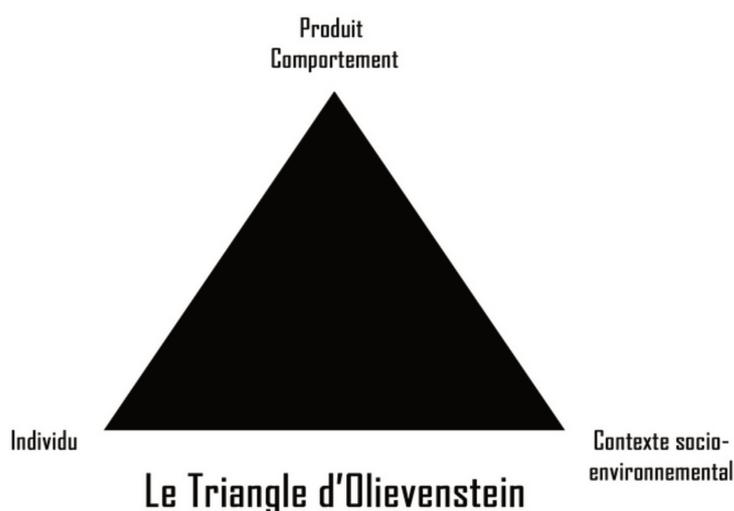


Figure 6 : Triangle d'Olievenstein d'après (15).

Il existe des prédispositions au développement d'une addiction. Des chercheurs en neurobiologie ont proposé trois types de facteurs prédisposant à l'addiction : le facteur environnemental, le facteur psychiatrique ou psychologique et le facteur génétique.

Facteurs de prédisposition à l'addiction (figure 7) :

Le facteur environnemental : l'environnement social, professionnel, scolaire ou encore extra-scolaire est important. Par exemple, l'exposition à un stress scolaire chronique pendant l'adolescence peut rendre un individu plus vulnérable au développement d'une dépendance.

Au niveau **psychiatrique ou psychologique**, un individu présentant des traits de personnalités tels que la recherche de sensation, des troubles anxieux, des antécédents de maladies psychiatriques (troubles bipolaires, dépression etc.), ou encore un caractère impulsif, est plus susceptible de développer une addiction.

Au niveau **génétique**, une mutation dans les gènes impliqués dans le métabolisme ou la sensibilité aux drogues peut également conférer une vulnérabilité à l'addiction.

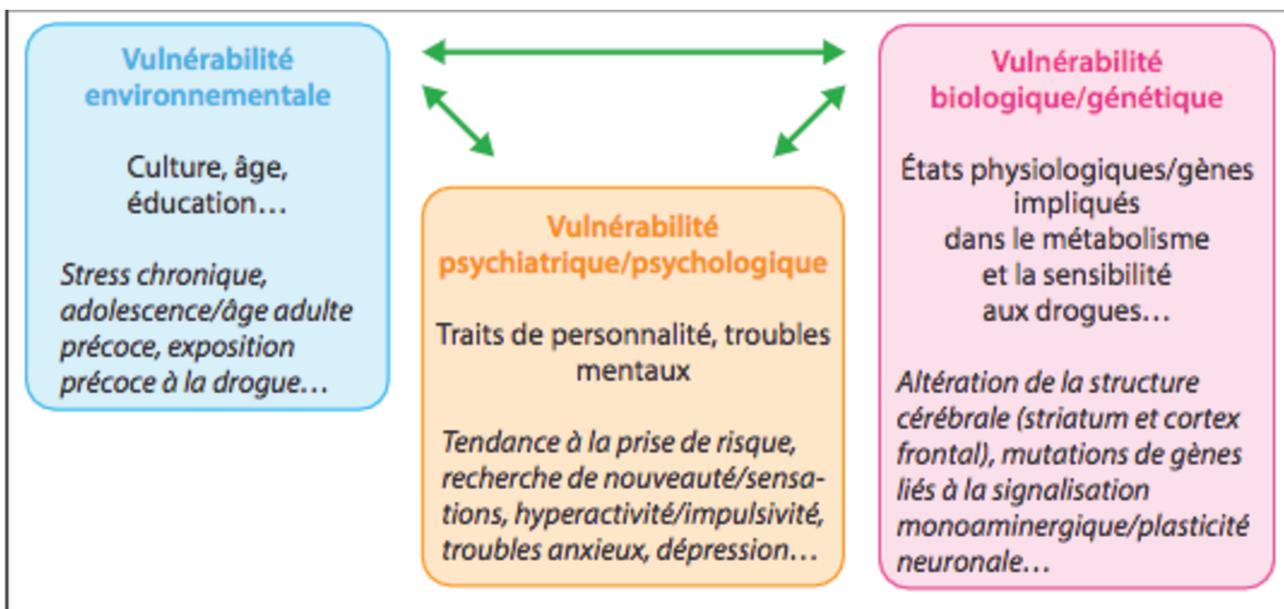


Figure 7: Les facteurs de prédisposition à l'addiction d'après (16).

II. Généralités sur l'alcool

II.1 Recommandations de l'OMS

L'OMS a défini un seuil en-dessous duquel l'alcool ne devrait théoriquement pas causer de dommages somatiques, psychologiques ou sociaux. Cependant, en raison de la sensibilité individuelle au produit, l'alcool consommé même en « petites quantités » peut causer des dommages chez certains individus (tableau 4).

Tableau 4: Risque en fonction du niveau de consommation d'alcool

Consommation totale journalière	Femmes (g/L)	Homme (g/L)
Risque faible	1-20	1-40
Risque modérée	20-40	40-60
Risque élevé	40-60	60-100
Risque très élevé	>60	>100

Cette norme est fixée en verre standard (VS), un verre standard contenant dix grammes d'alcool pur (figure 8).

Un verre standard = 10 grammes d'alcool



Figure 8: Verre standard selon la définition de l'OMS d'après (17).

Pour ne pas nuire à la santé, les experts de santé publique France recommande :

- De **ne pas consommer plus de 10 verres standards par semaine.**
- De **ne pas consommer plus de 2 verres standards par jour pour les femmes et pas plus de 3 verres standards par jour pour les hommes.**
- **D'avoir des jours sans consommation.**

II.2 Structure chimique de l'alcool

L'éthanol, ou alcool éthylique, est un alcool de formule semi-développée $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$. C'est un liquide incolore, volatil, inflammable et miscible à l'eau et dans les graisses en toutes proportions. L'éthanol est une petite molécule pourvue d'un radical hydroxyle (OH) et de masse molaire de 46,07 g/mol (figure 9).

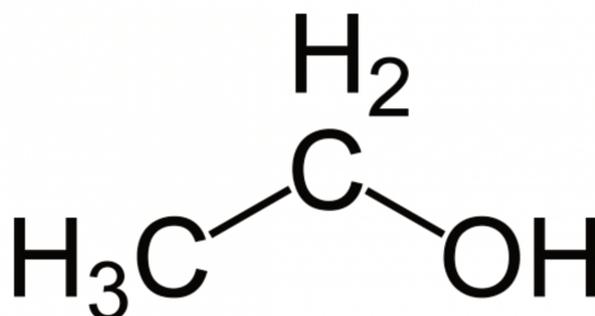


Figure 9: Formule semi-développée de l'éthanol

On l'appelle fréquemment « alcool » car l'éthanol est l'alcool retrouvé dans l'ensemble des boissons alcoolisées et alcooliques. La pharmacopée européenne décrit l'éthanol absolu (pur à 100%), mais dans la majorité des cas on l'appelle alcool pharmacopée Eur, qui désigne l'éthanol contenant une certaine quantité d'eau.

C'est la **fermentation des sucres**, notamment le fructose et le glucose contenus dans les fruits, les céréales ou les racines (betterave), qui produit l'alcool. La boisson obtenue peut être distillée pour donner une eau de vie ou tout autre spiritueux. La distillation des résidus de pressurage donne le marc. Par exemple, l'obtention de whisky ou de bière nécessite la fermentation de l'orge et la fermentation de la cerise permet d'obtenir le kirsch.

Le titre alcoométrique volumique ou degré alcoolique est la proportion d'alcool dans une boisson. Il se définit par le rapport entre le volume d'éthanol pur contenu dans le mélange et le volume total de ce mélange à la température de 20°C. Sa conversion quantitative tient compte de la densité de l'alcool (0,8). Ainsi, un litre de vin à 12° contient 96 g d'éthanol pur.

II.3 Pharmacocinétique :

Le métabolisme hépatique de l'alcool constitue l'essentiel de son métabolisme. Il comprend des mécanismes oxydatifs et non oxydatifs. **Trois quarts de la dose ingérée sont catabolisés par le foie**, mais le rôle des tissus extra-hépatiques est non négligeable, surtout dans certains contextes pathologiques (18).

Absorption :

L'absorption digestive de l'alcool est totale et rapide. Elle se fait par mécanisme de **diffusion passive** à travers la muqueuse gastrique (20%) et au niveau du duodénum et du jéjunum proximal (80%). L'éthanol passe donc par la veine porte, puis par le foie, puis dans la circulation générale et diffuse dans l'ensemble des tissus. À jeun, la concentration maximale sanguine est atteinte en environ trente minutes. La distribution de l'éthanol est très rapide dans tous les organes très vascularisés (cerveau, poumon, foie) avec une demi-vie de distribution de 7 à 8 minutes.

L'alcoolémie dépend de plusieurs paramètres : la quantité d'alcool absorbée, la vitesse de consommation, ou encore la présence d'aliments dans l'estomac. L'alcoolémie varie avec les paramètres individuels de chacun notamment l'efficacité du métabolisme et l'espace de diffusion.

En 1932, le suédois Widmark établit une relation mathématique afin d'estimer l'alcoolémie maximale dans le cadre d'une consommation unique d'alcool :

$$\text{alcoolémie } \left(\frac{g}{L}\right) = \frac{\text{Volume ingéré (ml)} \times \text{degré alcoolique } (^{\circ}) \times 0,8 \text{ (densité)}}{\text{masse de l'individu (Kg)} \times \text{coefficient de diffusion}}$$

Le coefficient de diffusion est de 0,6 chez les femmes et de 0,7 chez les hommes.

Lors des contrôles routiers, les forces de l'ordre utilisent l'éthylométrie. En effet, il existe une corrélation entre la concentration d'éthanol dans le sang et celle dans l'air expiré : à l'état d'équilibre, 1 mL de sang contient la même quantité d'alcool que 2100 mL d'air. Afin d'obtenir ce point d'équilibre la mesure doit être réalisée après une inspiration profonde et une expiration rapide et profonde. Ainsi, lorsque l'état d'équilibre est atteint, 1 g/L d'alcoolémie correspond à 0,5 mg d'alcool par litre d'air expiré (19).

Métabolisme de l'alcool (18) :

Le métabolisme de l'alcool se fait majoritairement dans le foie, mais est néanmoins possible dans d'autres organes comme l'estomac, le pancréas et le cerveau.

Le métabolisme oxydatif de l'alcool se fait en 3 étapes (figure 10) :

- « *Transformation de l'éthanol en acétaldéhyde*
- *Transformation de l'acétaldéhyde en acétate*
- *Incorporation de l'acétate dans le cycle de Krebs »*

Transformation de l'éthanol en acétaldéhyde :

Trois systèmes conduisent à la formation d'acétaldéhyde, ils sont situés dans trois secteurs cellulaires différents :

- « *L'alcool-déshydrogénase (ADH) située dans le cytosol*
- *Le CYP2E1 au niveau du réticulum endoplasmique*
- *La catalase dans le peroxysome »*

Il existe plusieurs classes d'ADH : les ADH de classe 1 (ADH1) sont les enzymes principales du métabolisme hépatique de l'alcool. Il existe un polymorphisme génétique de certaines isoformes d'ADH de classe 1, qui explique en partie la sensibilité variable des sujets vis-à-vis de l'alcool.

On estime que les ADH1 représentent la majorité de l'activité ADH totale du foie.

L'activité de ADH de la classe 3 augmente avec la concentration alcoolique alors que l'activité ADH1 tend à diminuer. L'ADH de classe 3 aurait un rôle de protection du foie notamment lors d'une forte consommation chronique.

Le cytochrome P450 2E1 réalise une oxydation impliquant le NADP et l'oxygène moléculaire. L'oxydation du NADP hydrogéné induit la formation de radicaux libres qui entraînent une lipoperoxydation ce qui majore la toxicité pour le foie. Ce cytochrome est inductible par l'alcool, le jeûne prolongé, mais aussi par une alimentation hyperlipidique.

La voie des catalases n'intervient pas dans les conditions physiologiques ; elle est active lors d'une alcoolisation à jeun ou associée à un régime hyperlipidique.

L'acétaldéhyde est considéré comme le **métabolite toxique de l'alcool**. Il est à la fois hépatotoxique, carcinogène, et est également responsable des effets neuropsychiatriques de l'alcool.

La transformation de l'acétaldéhyde :

L'acétaldéhyde déshydrogénase ou aldéhyde déshydrogénase (ALDH) transforme l'acétaldéhyde en acétate. L'ALDH1 est située dans le cytosol et l'ALDH2 est située dans la mitochondrie. Elles contribuent toutes les deux à l'oxydation de l'acétaldéhyde en acétate. C'est l'ALDH2 qui a une activité prépondérante en cas de consommation importante et chronique d'alcool. Il existe également un polymorphisme génétique de cette ALDH2, responsable d'un déficit d'activité, et par conséquent, d'une accumulation d'acétaldéhyde chez les consommateurs déficitaires.

La transformation en acétate est rapide, l'acétaldéhyde ne s'accumulant pas chez les sujets avec une activité enzymatique suffisante. Dans certaines situations, une accumulation d'acétaldéhyde est possible (par exemple en cas de polymorphismes génétiques responsables d'une augmentation d'activité des ADH1 ou d'une diminution d'activité de l'ALDH2) et entraîne un effet aversif ou antabuse avec des symptômes tels que céphalée, rougeur du visage ou flush, tachycardie, nausée, vomissements.

Le catabolisme de l'acétate :

L'acétate peut être transformé en acétylcoenzyme A par une kinase cytosolique nécessitant de l'ATP et du coenzyme A, et il est ensuite intégré dans le cycle de Krebs. Cependant, cette réaction intrahépatique ne concerne que 25% de l'acétate produit. Cette proportion diminue avec l'intensité de l'alcoolisation. Les 75% restants sont éliminés *via* les tissus extra-hépatiques.

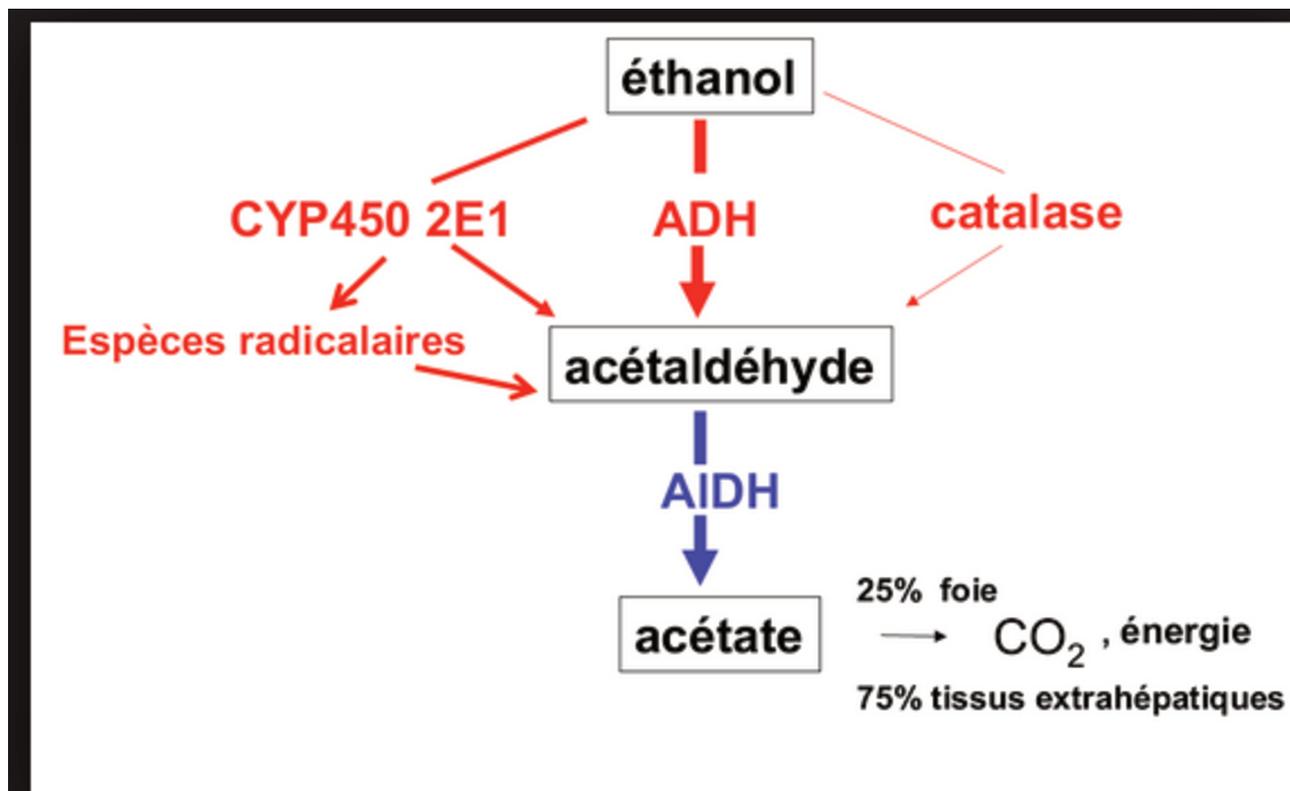


Figure 10: Métabolisme de l'Ethanol d'après (20).

Le métabolisme non oxydatif :

Le métabolisme non oxydatif de l'éthanol correspond à une condensation de l'alcool avec des acides gras libres *via* une synthétase qui produit des éthylesters d'acides gras (toxiques pour le cœur). Cette réaction se réalise dans les tissus dépourvus d'acétaldéhyde déshydrogénase comme le myocarde ou le pancréas. D'autres métabolites mineurs issus d'un métabolisme non oxydatif existent : l'éthylsulfate et l'éthylglucuronide.

Elimination :

L'éthanol est éliminé en majeure partie par oxydation hépatique. Le reste est excrété sous forme inchangée par voie respiratoire, urinaire ou encore par la sueur et le lait maternel. Cette élimination extra-hépatique peut atteindre 2 et 10% lorsque l'éthanolémie est élevée.

II.4 Pharmacodynamie

Les effets de l'alcool dépendent de la quantité consommée. Lors d'une consommation aiguë d'alcool, celui-ci agit au départ comme un agent stimulant

« désinhibiteur », puis lorsque l'éthanolémie augmente, il agit comme un agent déresseur (21).

II.4.1 Alcool et dopamine

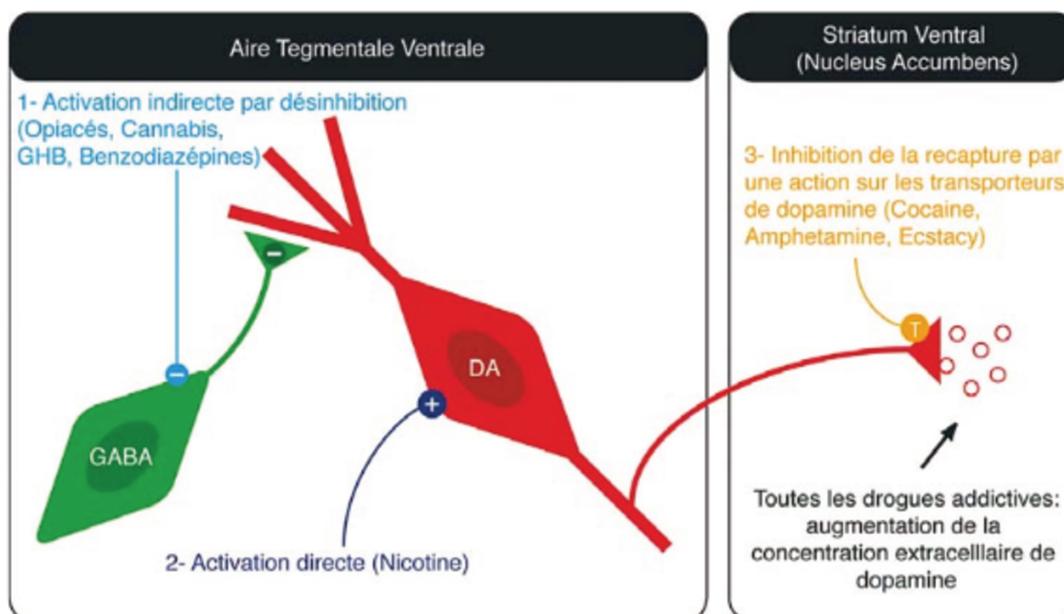


Figure 11 : Les drogues addictives augmentent la concentration de dopamine via trois mécanismes distincts d'après (22).

Les **drogues augmentent la concentration de dopamine** via trois mécanismes distincts. L'ATV est composée de deux principaux types de neurones : les neurones dopaminergiques (qui se projettent vers le NA et libèrent de la dopamine) et les neurones GABAergiques qui inhibent les neurones dopaminergiques.

Les substances addictives se divisent en trois groupes (figure 11) :

- Le premier groupe inhibe le tonus inhibiteur en ciblant les neurones GABAergiques. C'est le cas de l'alcool.
- Le second groupe active directement les neurones dopaminergiques. C'est le cas de la nicotine.
- Le troisième groupe composé des stimulants agit au niveau des projections des neurones dopaminergiques dans le NA. Ils inhibent la recapture de la dopamine après la libération synaptique. C'est le cas des amphétamines.

L'alcool stimule le système de récompense méso-cortico-limbique et entraîne la libération importante de dopamine au niveau du NA. Cette libération étant à l'origine

d'effets hédonistes, stimulants et euphorisants. Cette sensation de plaisir ressentie après ingestion d'alcool va être à l'origine d'un besoin impérieux de boire. C'est le « **craving de récompense** » lié à ce qu'on appelle le renforcement positif.

La dopamine étant libérée en grandes quantités lors des épisodes d'alcoolisation, le nombre de récepteurs dopaminergiques diminue au cours du temps. En absence d'alcool, on observe chez le patient dépendant une diminution du tonus dopaminergique à l'origine d'anxiété et de troubles de l'humeur. Le patient va alors consommer de l'alcool dans un but thérapeutique pour ne pas ressentir cette sensation de mal être. C'est le « **craving de soulagement** » lié à un renforcement négatif.

II.4.2 Alcool et GABA

Dans un contexte de non consommation d'alcool, on constate dans le SNC un équilibre entre le système inhibiteur GABAergique et le système exciteur glutamatergique.

Lors d'une **consommation occasionnelle d'alcool**, on observe une stimulation des récepteurs au GABA et une inhibition des récepteurs au glutamate. Cela entraîne une rupture de l'équilibre, et l'action inhibitrice étant prépondérante, l'alcool va alors avoir des propriétés anxiolytiques et sédatives (figure 12).

Par contre, en cas de **consommation chronique**, le cerveau s'adapte et diminue la production de GABA. La consommation chronique d'alcool va également augmenter les réserves en glutamate et crée donc également une excitabilité potentielle de l'alcool. À l'arrêt brutal de consommation d'alcool, cette hyperexcitabilité se démasque, par manque de GABA inhibiteur et par excès de glutamate exciteur (figure 12). On observe alors les signes d'hyperexcitabilité du sevrage, accentués par l'hyperexcitabilité catécholaminergique associée (23).

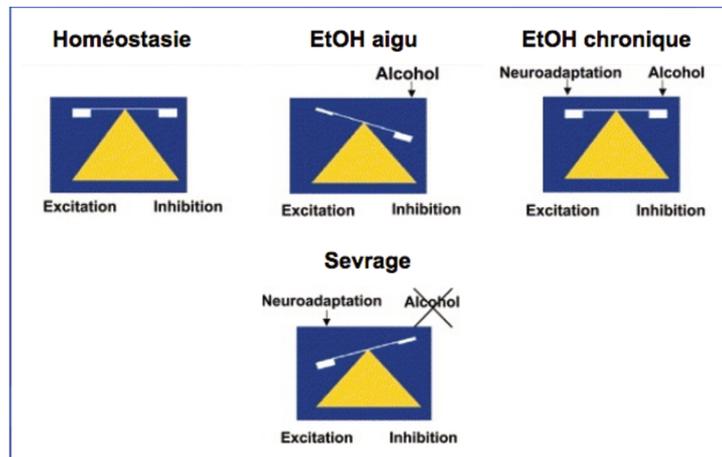


Figure 12: Modification de l'équilibre GABA-Glutamate par l'alcool d'après (24).

II.4.3 Alcool et opioïdes endogènes

En raison d'une interaction avec le circuit dopaminergique, le système opioïde est impliqué dans les effets de renforcement positif et négatif de l'alcool. L'ingestion d'alcool va entraîner une libération d'endorphine et de dynorphine (25) (figure 13).

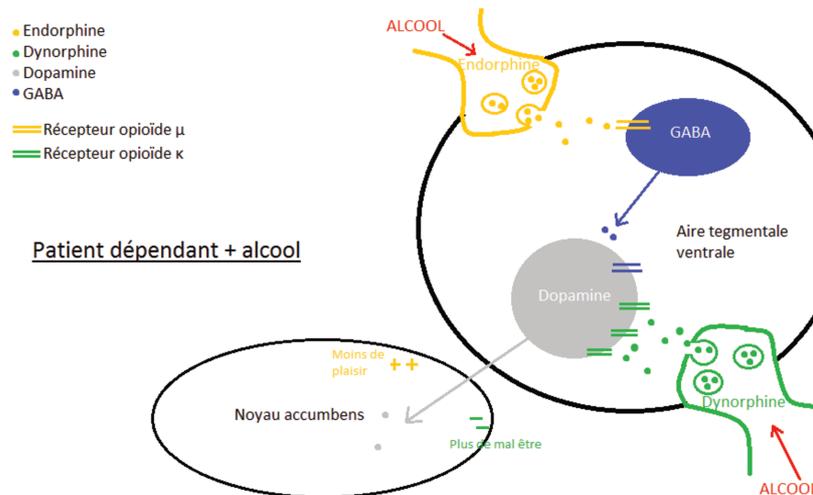


Figure 13 : Action de l'alcool sur le système opioïde d'après (25).

Consommer de l'alcool crée une sensation agréable, cela entraîne une libération de nombreuses molécules endogènes (dopamine, hormones du stress et opioïdes endogènes) à l'origine d'un effet désinhibant. Lorsque la consommation se chronicise, un phénomène de tolérance apparaît et l'effet s'épuise.

II.4.4 Alcool et sérotonine

La sérotonine est un neuromédiateur également impliqué dans le système de la récompense. Une consommation aiguë d'alcool entraîne une augmentation de la sécrétion de sérotonine, alors qu'une consommation chronique a tendance à diminuer la sécrétion de sérotonine au niveau du NA.

Des études réalisées chez des « rats alcoolodépendants » *versus* rats « témoins » a montré que la concentration en sérotonine au niveau du NA et du cortex frontal est inférieure de 20% chez les « rats alcoolodépendants ». L'étude a également montré une augmentation du nombre de récepteur 5HT1 ainsi qu'une augmentation de leur affinité pour la sérotonine chez les « rats alcoolodépendants » (26).

III. L'alcool et ses conséquences

Selon l'OFDT, chaque année en France, 49 000 décès sont attribuables à l'alcool, un tiers ont entraîné la mort suite à un cancer, un quart par maladie cardiovasculaire. Mais l'alcool est responsable également de 1400 décès lors d'accidents de la route (3).

L'alcool possède donc des **conséquences individuelles** mais aussi des **conséquences sur la société**. Sa consommation entraîne une mise en danger de sa propre santé mais également de celles des autres.

III.1 Conséquences individuelles

La consommation importante et chronique d'alcool a de nombreuses conséquences sur l'organisme. L'alcool est la cause directe ou indirecte de plus de soixante maladies comme la cirrhose du foie, la psychose alcoolique, le syndrome d'alcoolisation fœtale. Il entraîne également d'autres dommages comme la survenue de cancer des voies aéro-digestives, de maladies cardiovasculaires, mais également des troubles du système nerveux.

Chez les patients alcoolodépendants, l'espérance de vie est réduite de vingt ans. Les complications liées à la consommation d'alcool résultent des effets toxiques de l'alcool, des carences qu'il induit, des conséquences indirectes par atteintes d'autres fonctions, mais aussi des accidents et traumatismes qu'il provoque. Les effets toxiques de l'éthanol touchent l'ensemble de l'organisme et ont différentes origines : son métabolisme oxydatif ou non oxydatif et les propriétés chimiques de la molécule.

III.1.1 Effets à court terme

Les effets aigus de l'alcool sont très variables en fonction des individus. Généralement les premiers signes de l'intoxication à l'alcool sont visibles dès lors que l'alcoolémie atteint 0,2 g/L.

Cependant, **l'éthanolémie d'un sujet ne représente pas forcément son état clinique** ; en effet des phénomènes de tolérance sont observés chez le

consommateur chronique qui permettent de supporter des éthanolémies élevées avec une faible expression clinique.

De même, pour une éthanolémie équivalente, les manifestations neurosensorielles sont plus marquées en phase ascendante de l'intoxication que pendant la décroissance.

Le risque principal à court terme réside dans **l'effet désinhibiteur** qui provoque une augmentation du temps de réaction, une augmentation de l'agressivité et une diminution du champ visuel. Une consommation élevée d'alcool nuit au jugement et dans certains cas cela peut aboutir à une intoxication alcoolique. Elle nécessite un recours aux urgences et une prise en charge symptomatique. Cette intoxication peut être associée à des troubles psychiatriques ou somatiques sévères

III.1.1.1 L'intoxication alcoolique aiguë ou intoxication éthylique aiguë (IEA)

En fonction de l'éthanolémie, l'intoxication se déroule en trois phases :

- **Lorsque l'éthanolémie est comprise entre 0,5 à 2 g/L** : c'est une phase d'excitation psychomotrice caractérisée par une perte de contrôle supérieure et une libération des tendances instinctives. A ce stade, on observe une altération de la mémoire, du sens critique, et de l'adaptation.
- **Lorsque l'éthanolémie est comprise entre 1,5 et 3 g/L** : c'est une phase d'incoordination motrice et lorsqu'on atteint des alcoolémies plus élevées, c'est une phase d'ataxie. C'est à ce stade qu'on observe la « démarche ébrieuse », à cela s'associe des confusions au degré variable. On observe également un syndrome vestibulaire avec grands vertiges rotatoires, des nausées et vomissements, ainsi que des troubles de la vision.
- **Lorsque l'éthanolémie atteint 3 g/L et plus** : c'est une phase de dépression avec somnolence, endormissement, voire coma. Le coma éthylique est un coma profond hypotonique et associé à une dépression respiratoire tardive qui apparaît au-delà de 4 g/L (27).

La conférence de consensus « L'ivresse éthylique aiguë dans les services d'accueil d'urgence » de 1992 différencie trois types d'IEA (28) :

- IEA isolée, non compliquée : patient présentant une haleine caractéristique, des troubles moteurs et une logorrhée

- IEA avec agitation psychomotrice
- IEA avec trouble de la vigilance

Mais de manière générale dans les services d'urgence, les praticiens prennent seulement en compte la présence de complications ou non afin de les classer en IEA compliquée ou non compliquée (29).

L'IEA non compliquée est caractérisée par une ingestion d'une quantité d'alcool excessive sans autre intoxication associée avec un examen clinique ne révélant pas d'anomalie organique et l'absence de perturbations des paramètres vitaux. Les signes régressent généralement dans les trois à six heures après l'ingestion (29).

De nombreuses pathologies sont susceptibles de simuler une IEA ou de lui être associée. A l'admission aux urgences, face à l'état clinique du patient, les praticiens recherchent systématiquement une autre cause en gardant à l'esprit que l'IEA ne doit être qu'un diagnostic d'élimination.

La prise en charge d'une IEA non compliquée se fait généralement dans les services d'urgence, l'hospitalisation étant de courte durée. Elle consiste essentiellement en la surveillance attentive du patient. Les fonctions vitales (pouls, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire et l'état de conscience) sont systématiquement monitorées.

Cas particulier :

Des intoxications chez les enfants et les adolescents sont possibles. Chez les adolescents, une intoxication alcoolique est souvent le reflet d'une détresse socio-familiale, scolaire ou psychique. Chez les enfants, les intoxications alcooliques sont généralement d'origine domestique et accidentelle. Elles se manifestent par une euphorie avec incoordination motrice pouvant aboutir à des troubles de la conscience, voire au coma. Lors d'une intoxication alcoolique chez l'enfant, l'hypoglycémie est fréquente et péjorative (29).

III.1.1.2 Les complications de l'IEA

On différencie l'IEA compliquée par la présence d'au moins une des complications suivantes (tableau 5) (27) :

Tableau 5 : Complications de l'IEA

Type de complication	Tableau clinique
Neurologique	Convulsions, trouble de la conscience et coma, encéphalopathie
Cardiologique	Troubles du rythme supraventriculaire
Pulmonaire	Pneumopathie d'inhalation
Métabolique et hydro-électrolytique	Hypoglycémie, acidocétose alcoolique, dysnatrémie
Thermique	Hypothermie
Digestive	Gastrite aiguë, syndrome de Mallory-Weiss, hépatite alcoolique aiguë
Musculaire	Rhabdomyolyse
Infectieuse	Pneumopathie d'inhalation
Allergique	Œdème de Quincke
Traumatiques	Traumatismes crâniens et polytraumatisme
Associations Toxiques	Médicaments et cannabis

La recherche de complications est systématique et la stratégie de prise en charge est codifiée (figure 14).

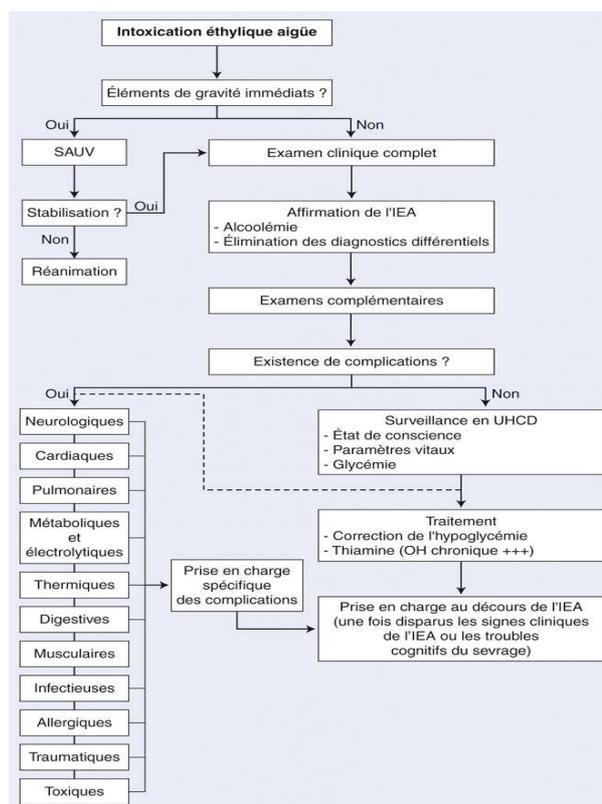


Figure 14: Arbre décisionnel de la prise en charge de l'intoxication éthylique aiguë d'après (27).

→ Complications neurologiques (tableau 5) :

Au décours d'une IEA, le fonctionnement du SNC peut être perturbé. En effet, l'alcool passe facilement la barrière hémato-encéphalique. De nombreuses complications peuvent découler de cette intoxication :

- **Confusion**, trouble de la conscience : l'état de conscience doit être quantifié régulièrement par l'équipe médicale *via* le score de *Glasgow*.
- **Convulsions** : une crise convulsive peut apparaître, en particulier chez le consommateur épisodique, car l'alcool diminue le seuil épileptogène.
- **Accident vasculaire cérébral** : chez le sujet jeune c'est une complication liée à des troubles du rythme cardiaque d'origine toxique (30).
- **Agitation psychomotrice** : elle est présente dans un peu moins d'un quart des cas d'IEA ; elle peut être permanente ou intermittente et associée ou non à des violences verbales et/ou physiques.
- **Encéphalopathie** : elle est fréquente chez le patient alcoolique et peut apparaître au décours d'une IEA.

La plus connue, l'**encéphalopathie de Gayet-Wernicke**, est due à une carence en thiamine (ou vitamine B1). Elle associe des troubles de la conscience avec amnésie, paralysie oculomotrice, délires, et ataxie cérébelleuse. En l'absence de traitement, elle se complique en **syndrome de Korsakoff**. C'est une complication qui associe une désorientation temporo-spatiale, une difficulté à la restructuration perceptive, amnésie antérograde et rétrograde, le patient ne reconnaît plus son entourage, présente des persévérations, une apathie et des fabulations (31).

→ Complications cardiaques et hémodynamiques (tableau 5)

La consommation aiguë d'alcool serait responsable d'une vasodilatation qui entraîne l'**activation du système sympathique** pour compenser l'effet inotrope négatif de l'alcool.

Une consommation aiguë d'éthanol entraîne alors une :

- Diminution de la constructibilité du myocarde
- Baisse de la pression sanguine
- Augmentation de la fréquence cardiaque
- Augmentation du débit cardiaque

Chez les patients sains, ces modifications ont peu de répercussions, par contre chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, l'IEA peut être à l'origine d'un collapsus cardiovasculaire.

On peut également observer des perturbations au niveau de l'ECG, comme un allongement des espaces QT et PR, qui peuvent se compliquer par des arythmies auriculaire et ventriculaire.

Ces troubles régressent généralement dans les 24h ; si ce n'est pas le cas une prise en charge cardiologique adaptée est nécessaire.

→ Complication pulmonaire (tableau 5)

Lorsque le patient présente des troubles de la conscience, il existe un risque de **pneumopathie d'inhalation** lors d'une IEA.

→ Complications métaboliques (tableau 5)

L'ingestion d'alcool **perturbe l'équilibre hydro-électrolytique**. Dans la majorité des cas on observe une hypernatrémie en relation avec une déshydratation hyperosmolaire, mais dans certains cas au contraire on observe une hyponatrémie notamment chez les buveurs de bière. En effet, la bière provoque une polyurie osmotique et donc une perte de sodium.

L'hypoglycémie est fréquente chez les enfants car l'alcool inhibe la néoglucogenèse hépatique. Chez les patients alcooliques chroniques dénutris, l'IEA peut aboutir à l'acido-acétose alcoolique après quelques jours de jeûne.

→ Complication thermique (tableau 5)

L'**hypothermie** est une complication fréquente car l'alcool entraîne une vasodilatation des vaisseaux ce qui augmente la thermolyse.

→ Complication digestive (tableau 5)

La consommation aiguë d'alcool peut être à l'origine de deux manifestations digestives :

- **Gastrite aiguë** : l'alcool stimule la pompe à proton de la muqueuse gastrique.
- **Syndrome de Mallory-Weiss** : c'est une déchirure superficielle de la muqueuse située à la jonction de l'œsophage et l'estomac qui apparaît suite

à d'importants efforts de vomissement et se manifeste par des hématomés importantes (32).

→ Complication musculaire (tableau 5)

Chez le patient alcoolique s'il y a une notion de chute ou d'immobilisation, le clinicien peut rechercher, *via* le dosage des CPK, une rhabdomyolyse.

→ Complication infectieuse (tableau 5)

L'IEA peut entraîner des **troubles infectieux** car les troubles de la conscience favorisent l'inhalation des sécrétions oro-pharyngées qui peuvent aboutir à des pneumopathies. Une antibiothérapie doit alors être mise en place.

→ Complication allergique (tableau 5)

L'acétaldéhyde, métabolite de l'éthanol, étant histamino-libérateur, l'ingestion importante d'alcool peut entraîner une urticaire, un œdème de Quincke, voire un choc anaphylactique.

→ Association toxique (tableau 5)

Dans un service d'urgence chez un patient présentant une IEA, la recherche d'une **co-intoxication** doit être recherchée. En effet, chez les jeunes adultes, la consommation d'alcool est souvent associée à une consommation d'autres substances psychoactives comme le cannabis. D'autres produits, notamment des médicaments ou des solvants (verniss, colles à maquette...), sont utilisés pour majorer les effets de l'alcool lors des rassemblements festifs (29).

III.1.2 Effets à long terme

L'alcool possède une toxicité à court terme, mais la toxicité peut également être différée. Elle s'observe après des années de consommation excessive. Les pathologies sont dominées par les cancers des voies aériennes supérieures, les hépatopathies et les atteintes du système nerveux central et/ou périphérique.

III.1.2.1 : Maladie Alcoolique du Foie ou MAF

La consommation d'alcool est responsable de **pathologies hépatiques**, notamment des lésions hépatiques telles que la stéatose, la fibrose, la cirrhose et

l'hépatite alcoolique. Généralement ces lésions coexistent mais elles peuvent être rencontrées de manière isolée.

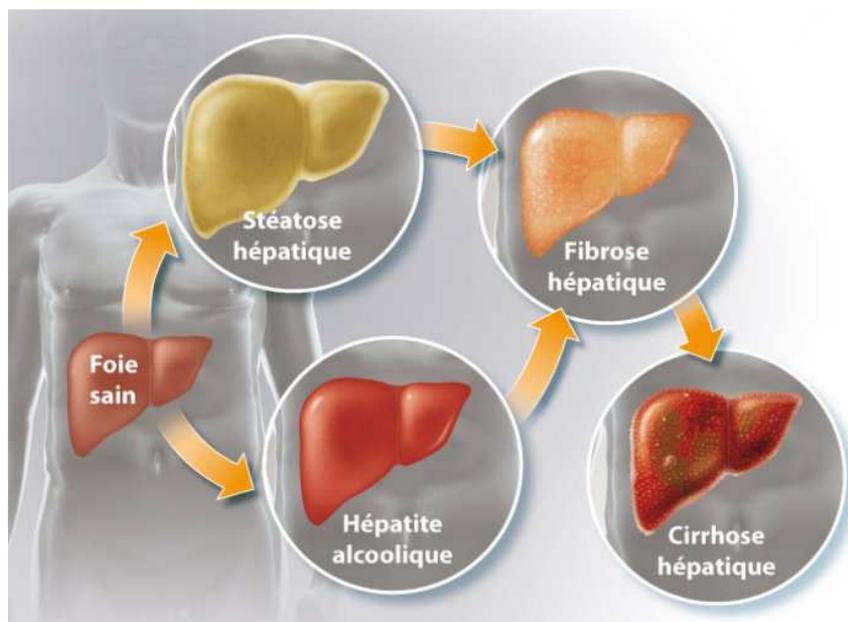


Figure 15: Toxicité de l'alcool sur le foie d'après (33).

La consommation chronique d'alcool peut entraîner l'apparition d'une stéatose et/ou d'une hépatite (figure 15). Ces deux pathologies hépatiques évoluent toutes les deux vers la cirrhose. En France la prévalence des malades atteints de cirrhose d'origine alcoolique est estimée entre 1500 et 2500 cas par millions d'habitants. L'alcool est responsable de 75% des cirrhoses hépatiques (34).

Il est compliqué de fournir un « seuil toxique » de consommation d'alcool sur le foie, mais on estime que le risque de développer une cirrhose existe pour une consommation d'alcool supérieure à 25 à 30 g d'alcool par jour pendant 20 à 25 ans.

→ La stéatose alcoolique :

La stéatose hépatique est une affection caractérisée par **l'accumulation de graisses dans les cellules du foie.**

Généralement le diagnostic se fait au stade « diffus », c'est-à-dire lorsque l'ensemble du tissu hépatique est touché. A ce stade on observera une hépatomégalie lors de la palpation abdominale. Une échographie ou un scanner permettent de confirmer le diagnostic.

La stéatose a longtemps été considérée comme bénigne, car elle est généralement asymptomatique et réversible à l'arrêt de la consommation d'alcool, mais désormais la présence d'une stéatose est reconnue comme étant un facteur prédictif indépendant de progression rapide en fibrose.

La stéatose est la phase optimale pour retarder, voire stopper, l'évolution vers la cirrhose.

→ La fibrose hépatique :

C'est le deuxième stade de la maladie hépatique alcoolique. On observe **l'apparition de lésions hépatocytaires, d'un infiltrat inflammatoire** caractérisé par la présence de polynucléaires et inconstamment par des corps de Mallory.

Cette inflammation va entraîner la formation d'un tissu cicatriciel remplaçant progressivement les hépatocytes endommagés. Des cellules hépatiques sont alors entourées par du tissu cicatriciel, ce qui forme des nodules de régénération.

Selon l'ampleur des lésions, la fibrose peut être plus ou moins importante :

- Stade F1 : fibrose légère
- Stade F2 : fibrose moyenne
- Stade F3 : fibrose sévère
- Stade F4 : cirrhose

→ Hépatite alcoolique :

L'hépatite alcoolique est une pathologie multifactorielle survenant dans le contexte d'une consommation excessive et chronique d'alcool, elle peut être associée ou non à la stéatose et à la cirrhose (35).

Il existe deux types d'hépatite alcoolique. La fonction discriminante de *Maddrey* (DF) ou le score de MELD (model for end-stage disease) permettent de les différencier.

- Lorsque le DF est inférieur 32 ou si le score de MELD est inférieur à 18, on parle d'hépatite alcoolique non sévère. Elle est caractérisée par une faible augmentation des transaminases et/ou de la bilirubine, par une absence d'insuffisance hépatique et est réversible à l'arrêt de la consommation d'alcool.

- Lorsque le DF est supérieur ou égal à 32 ou si le score de MELD est supérieur ou égal à 18, on parle d'hépatite alcoolique sévère. Elle est caractérisée par une élévation importante des transaminases et/ou de la bilirubine, par la présence d'insuffisance hépatique et d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles dans le tissu hépatique.

Le **diagnostic** d'hépatite alcoolique doit être **confirmé par une biopsie hépatique**. La biopsie permet d'affirmer la présence d'une « ballonisation » hépatocytaire, la présence de corps de Mallory et d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles autour des hépatocytes (figure 16).

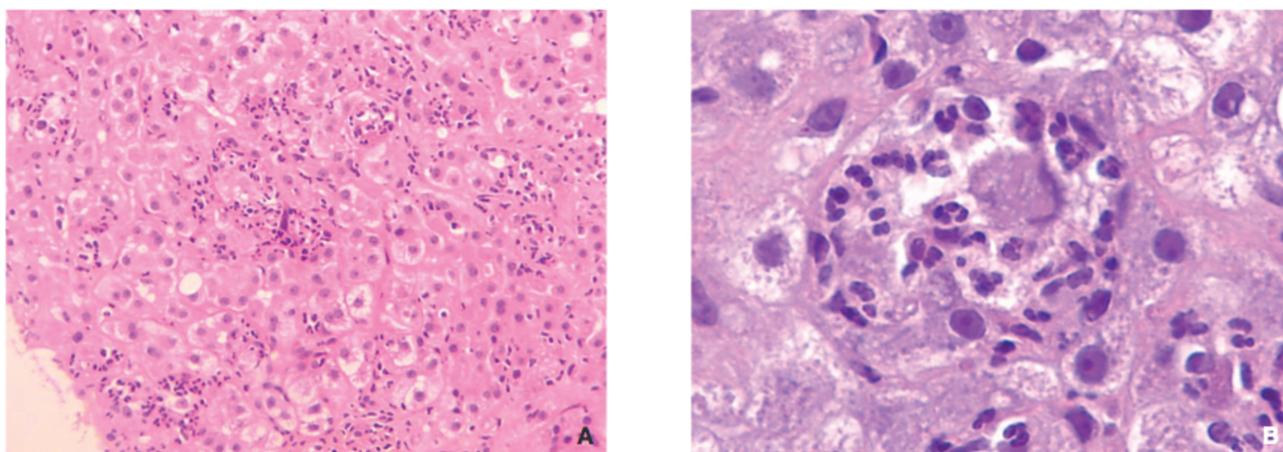


Figure 16 : Histologie d'une hépatite alcoolique. Infiltration de polynucléaires neutrophiles autour d'hépatocytes en cours de nécrose ou d'apoptose. Microscopie optique Hématoxyline Eosine Safran. Fig. A grossissement X 10, Fig. B grossissement X 40 d'après (35).

→ La cirrhose :

La cirrhose du foie se définit de manière histologique, : c'est une maladie diffuse du foie avec présence d'une fibrose arciforme enserrant des nodules de régénération. C'est **l'évolution ultime des maladies hépatiques chroniques** et la consommation d'alcool excessive en est la cause la plus fréquente. Elle peut rester longtemps asymptomatique et totalement inapparente lorsqu'elle est compensée. Il existe des facteurs de risque comme :

- L'association à une hépatite virale
- Le sexe féminin
- L'obésité
- Susceptibilité génétique, un variant du gène PNPLA3 aurait une valeur prédictive positive quant à l'évolution vers la cirrhose.

La cirrhose compensée, qui s'installe progressivement, est découverte de manière fortuite ou lors d'un bilan hépatique. Si le patient revient à une consommation sans risque elle reste non compliquée mais irréversible.

Il est important de différencier la cirrhose compensée, asymptomatique, de la cirrhose décompensée associée à des complications cliniques du type ascite, hémorragie digestive, encéphalopathie et carcinome hépatocellulaire.

III.1.2.2 Alcool et cancer :

L'éthanol fait partie du **groupe 1 du CIRC** et est considéré comme un cancérogène avéré. Il serait responsable de 11 % des cancers chez les hommes et 4,5 % des cancers chez les femmes (36).

Toutes les boissons alcoolisées sont concernées : c'est la quantité d'alcool pur consommée qui expose au risque de développer un cancer.

Aucune dose seuil n'a été identifiée sans risque, c'est-à-dire que **même une faible consommation expose au risque de développer un cancer**. Les personnes ayant une consommation chronique qui stoppent leur consommation diminuent leur risque de cancer des VADS à partir de dix ans après l'arrêt. Le risque devient équivalent à une personne n'ayant jamais consommé d'alcool à partir de vingt ans après l'arrêt.

La consommation d'alcool augmente le risque de cancer des VADS, du foie, du cancer colorectal et du cancer du sein chez la femme.

L'augmentation du risque de cancer n'est pas identique selon le type de cancer. La consommation excessive d'alcool chez les hommes multiplie par 3,41 le risque de cancer de la cavité buccale et du pharynx. La consommation excessive d'alcool multiplie également par 2,23 le risque de cancer de l'œsophage (tableau 6).

Tableau 6: Consommation d'alcool et risques relatifs de différents cancers d'après (36).

Cancers	Risques relatifs chez les hommes	Nombre de décès par cancer attribuables à l'alcool chez les hommes	Risques relatifs chez les femmes	Nombre de décès par cancer attribuable à l'alcool chez les femmes
Cavité buccale, pharynx	3,41*	2402	1,33	177
Oesophage	2,23	1726	1,20	120
Colorectal	1,13	1010	1,03	216
Foie	1,47	1754	1,09	163
Larynx	2,34	726	1,22	27
Sein	-	-	1,10	1075

Les cancers des VADS :

Ils représentent un problème de santé publique majeur, leur prévalence étant en constante augmentation. Les signes cliniques sont peu spécifiques (37). Le diagnostic précoce est donc difficile. Ils touchent au niveau mondial environ 400 000 patients chaque année. En France, chez les hommes, ce sont les cancers les plus diagnostiqués après celui de la prostate, du colon et les cancers broncho-pulmonaires (figure 17).

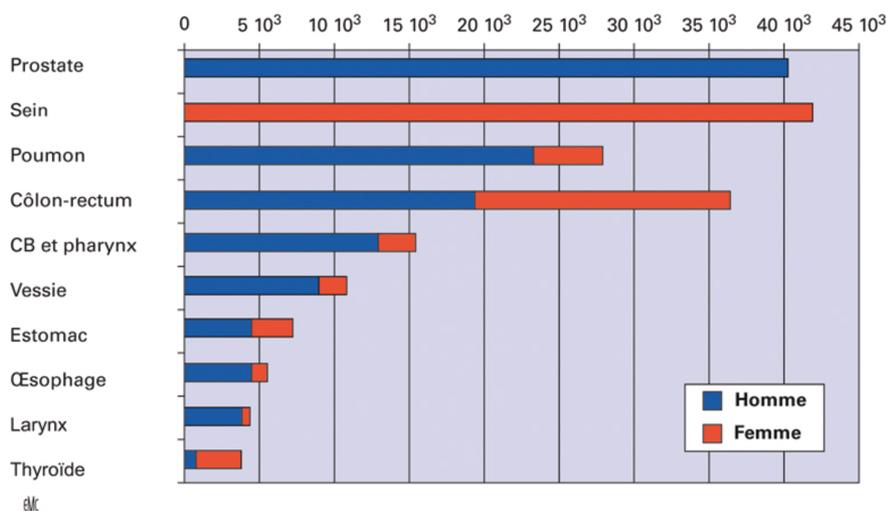


Figure 17: incidence des cancers en France en 2000 d'après (37).

Il existe des facteurs de risque :

- Association à la consommation de tabac : le tabac joue un rôle synergique, l'association multiplie par quatre le risque de développer un cancer buccal (figure 18).
- Immunodépression : Celle-ci peut être liée à une pathologie immunodéprimante comme le VIH ou induite par un traitement immunosuppresseur.
- Infection virale : l'infection par le papillomavirus (HPV) joue un rôle dans les cancers des VADS plus particulièrement au niveau de l'oropharynx en relation avec l'évolution des pratiques sexuelles depuis ces 20 dernières années.

- Susceptibilité génétique : Le polymorphisme génétique de certaines ADH1 est responsable d'une augmentation de l'activité enzymatique et celui de l'ALDH2 une diminution, ce qui entraîne dans les deux cas une augmentation de la concentration d'acétaldéhyde. L'acétaldéhyde étant lui-même classé comme cancérigène avéré il expose les consommateurs d'alcool à un risque plus important de développer un cancer des VADS (38).

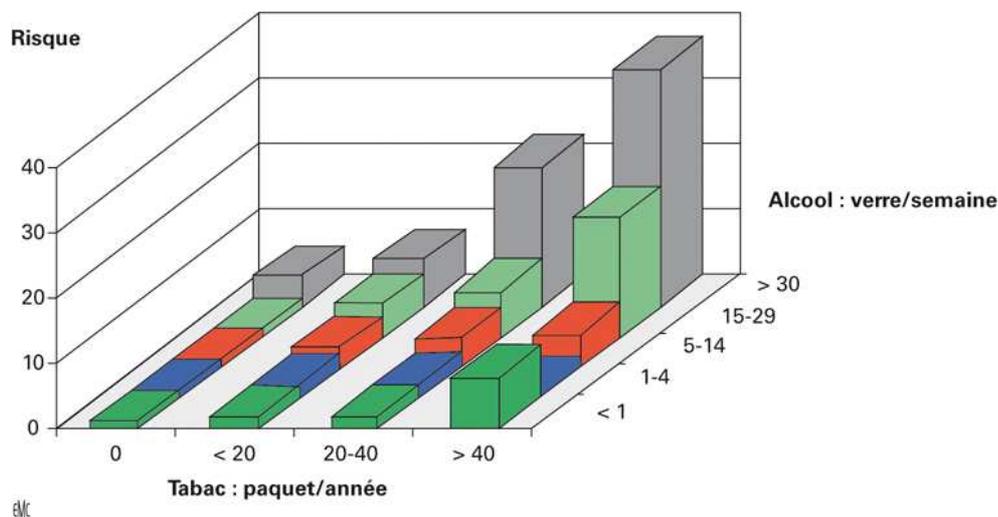


Figure 18: Risque relatif de cancers des voies aérodigestives supérieures en fonction de la consommation d'alcool et de tabac d'après (39).

Les cancers des VADS touchent les épithéliums de revêtement du larynx, du pharynx et de la cavité buccale ; ce sont des carcinomes épidermoïdes dans 90% des cas.

Cancer du sein chez les femmes :

Le cancer du sein est de loin le **cancer féminin le plus diagnostiqué** dans le monde. D'après santé publique France, le cancer du sein touche 54 000 nouvelles femmes par an et est responsable de 12 000 décès chaque année (40).

Le cancer du sein fait partie des nombreuses localisations de cancer associées à la consommation de boissons alcoolisées, avec un niveau de preuve convaincant, chez les femmes ménopausées et probable chez les femmes non ménopausées (41).

Il existe de nombreux facteurs de risques : les antécédents familiaux de cancer du sein, l'âge, le nombre de grossesses, le mode de vie, le pays de naissance. En effet, les taux les plus élevés de cancer du sein s'observent en Amérique du Nord et dans

les pays de l'Europe du Nord, l'incidence étant plus faible dans les pays asiatiques et dans les pays en voie de développement.

Des études américaines ont montré que **l'alcool serait un facteur de risque chez les femmes surtout si celui-ci est consommé précocement entre l'adolescence et la première grossesse**. C'est une période où on observe de nombreux changements biologiques au niveau des cellules mammaires. La consommation précoce d'alcool perturberait ces changements biologiques, ce qui entraînerait une perturbation au niveau des cellules mammaires, les rendant moins résistantes à la prolifération cancéreuse.

III.1.2.3 Atteintes du système nerveux central et périphérique.

Les effets neurotoxiques de l'alcool et les dommages cérébraux consécutifs à l'alcoolodépendance ont été largement explorés, tout d'abord sur une base d'études *post-mortem*, puis plus récemment *via* les techniques de neurosciences. Une consommation chronique (> 40 g/jour) induit un **vieillissement cérébral accéléré et une altération des artères perforantes du cerveau**, ce qui peut expliquer l'apparition précoce d'hémorragies cérébrales chez les consommateurs chroniques (42).

On observe un déclin cognitif accéléré pour une consommation chez l'homme de 3,5 verres par jour et 2 verres par jour chez la femme (figure 19).



Figure 19: Comparaison entre IRM du cerveau chez un individu sain et chez un individu alcoolodépendant d'après (43).

Chez les jeunes, la consommation ponctuelle est caractérisée par une succession d'alternance entre période d'alcoolisation excessive et des moments de sevrage aigus. Cette **consommation en « montagne russe »** amplifie les dommages sur le fonctionnement cérébral, en comparaison avec une consommation quantitativement identique mais plus constante.

D'autre part, cette amplification est double car le cerveau adolescent encore immature est caractérisé par un ample remodelage des connexions neuronales notamment au niveau frontal et dans la région de l'hippocampe.

Des travaux ont montré le lien causal entre *binge drinking* et altérations cérébrales. Une évaluation électrophysiologique a montré qu'une pratique de *binge drinking* pendant neuf mois en l'absence de toute consommation antérieure d'alcool a suffi à faire apparaître un ralentissement de l'activité cérébrale chez les sujets présentant à l'origine un fonctionnement cérébrale normal (44).

Au niveau clinique, il apparaît qu'une pratique de *binge drinking* durant deux ans conduit à une altération notable des fonctions perceptivo-motrices, du niveau d'attention que ce soit au niveau de la vigilance ou de l'attention divisée et soutenue. A cela s'ajoute des **troubles mnésiques** : on observe une altération de la mémoire de travail, de l'encodage et de la mémoire à long terme.

Une étude a montré que les « *binges drinkers* » semblent présenter des performances mnésiques inférieures à celles des non buveurs de la même tranche d'âge. Elles seraient similaires à celles des sexagénaires non buveurs. Ceci suggère fortement que ce mode de consommation conduit à un vieillissement cérébral prématuré (44).

Il semble également que le *binge drinking* conduise à des altérations des fonctions exécutives, ce qui conduit à une inhibition de prise de décision, de régulation du comportement, notamment dans le contrôle de la consommation d'alcool, conduisant à un cercle vicieux qui favorise ainsi l'alcoolodépendance. En effet, les déficits provoqués par l'alcoolisation excessive pourraient renforcer en retour la consommation d'alcool en diminuant la capacité à réguler cette dernière.

L'immaturation cérébrale et le mode de consommation pourraient donc faire du *binge drinking* un cocktail particulièrement dangereux avec de lourdes conséquences sur le fonctionnement du cerveau (44).

III.1.2.4 Troubles cardiovasculaires

Il existe un lien entre la consommation chronique d'alcool et le développement d'une hypertension artérielle. La **consommation chronique d'alcool entraîne une vasoconstriction** liée à la stimulation du système nerveux sympathique, à la diminution de la sensibilité des barorécepteurs situés dans les parois artérielles et à la diminution de la magnésémie.

De plus, la consommation chronique d'alcool expose à un risque accru de troubles du rythme cardiaque. L'intoxication alcoolique chronique prolonge le temps de conduction, ce qui favorise l'apparition de fibrillation et de flutter (45).

« L'alcool et le paradoxe français »

En France, le vin est l'alcool le plus traditionnellement consommé lors des repas. Cette habitude s'est maintenue au cours de siècles. On parle alors de consommation modérée. Ce sont des observations épidémiologiques qui ont conduit à supposer qu'une consommation régulière et modérée de vin rouge ait des effets bénéfiques pour la santé notamment sur le système cardiovasculaire.

Il n'y a pas eu d'études précises sur les effets bénéfiques du vin, les preuves sont surtout basées sur des données épidémiologiques.

Dans les pays industrialisés, le cancer et les pathologies cardiovasculaires sont les principales causes de mortalité et de morbidité. En effet, on observe une incidence des infarctus du myocarde et des AVC plus élevée dans les populations nord-américaines et du nord de l'Europe. On a remarqué également que l'incidence des événements cardiovasculaires est moindre en France et serait similaire avec ses pays voisins tels que l'Italie ou l'Espagne.

Pourquoi la France « pays du nord » a des caractéristiques de pays méditerranéens comme l'Italie ?

Il existe des variations génétiques entre les populations Nord-Sud : on parle alors de facteurs innés non modifiables.

Mais il existe également des facteurs environnementaux notamment le mode de vie.

Les pays méditerranéens ont des caractéristiques particulières :

- Plus faible ration calorique
- Consommation plus importante de poisson
- Plus faible consommation de lait et de viande
- Une consommation régulière de polyphénols en particulier ceux issus des fruits et légumes

Or la France est une grande consommatrice de **vin rouge également riche en polyphénols**, on parle alors de paradoxe français.

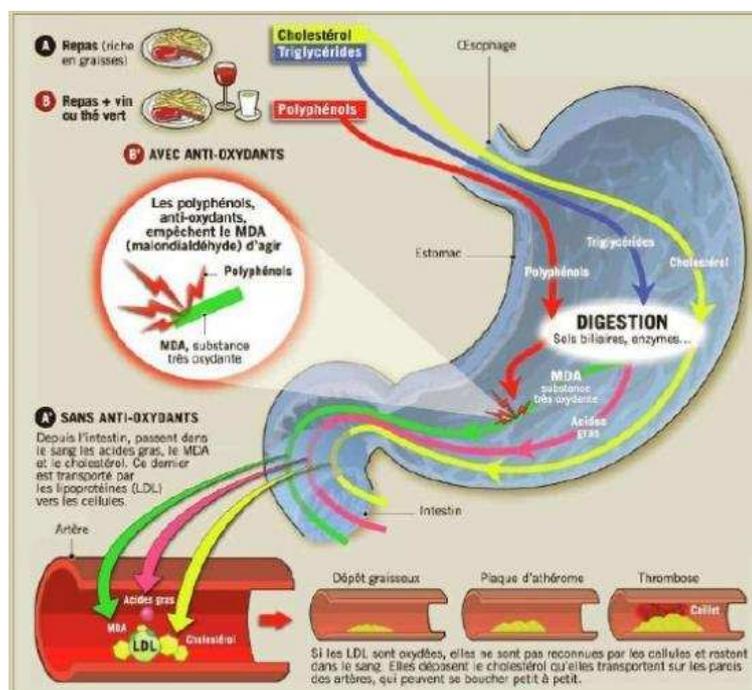


Figure 20: Mode d'action des polyphénols du vin d'après (46).

Les phénols du vin ont été particulièrement étudiés. Quantitativement parlant, ils sont après l'eau et l'alcool les composants majoritaires du vin.

Le vin ne peut pas être remplacé par des polyphénols seuls car au niveau digestif les polyphénols ont besoin de l'alcool pour être absorbés.

Les événements ischémiques cardiovasculaires liés à l'athérosclérose incluent de nombreux mécanismes oxydatifs (figure 20). Etudiés *in vitro*, les polyphénols ont montré une **forte activité anti-oxydante** (47).

III.1.2.5 Comorbidités psychiatriques

Les troubles psychiatriques sont généralement associés à l'alcoolodépendance. Ces troubles peuvent être à la fois une cause, mais également une conséquence de l'abus d'alcool.

Distinction entre alcoolisme primaire et alcoolisme secondaire :

La consommation importante d'alcool peut entraîner l'apparition de troubles psychiatriques. On va alors parler d'alcoolisme primaire.

Mais chez certains patients, l'alcoolisme peut être une complication des troubles psychiatriques préexistants. On va alors parler d'alcoolisme secondaire.

Dans la réalité, les deux dimensions sont intriquées et il est alors difficile de faire la distinction entre alcoolisme primaire et alcoolisme secondaire.

→ Schizophrénie :

La consommation d'alcool entraîne des complications chez le patient schizophrène :

- L'alcool favorise l'inobservance, source d'échappement thérapeutique.
- L'alcool peut aggraver la composante dépressive et majorer les épisodes de « délire ».

→ Troubles bipolaires :

Chez le patient bipolaire, la dépendance à l'alcool est fréquente. L'alcool aggrave l'évolution du trouble en favorisant la survenue d'état mixte. La consommation d'alcool étant plus importante lors des phases maniaques.

→ Dépression :

L'alcool est un facteur dépressogène avéré (il augmente le risque de 1,8 à 4,7 : 80% des alcoolodépendants sont dépressifs). En effet, l'alcool module la concentration cérébrale de sérotonine impliquée dans la dépression. De plus, l'alcoolodépendance est source d'isolement social, de perte d'emploi ou de logement, ce qui peut favoriser ou aggraver l'apparition d'une dépression.

En outre, la dépression suscite elle-même la consommation d'alcool. Donc la dépression peut être primaire ou secondaire.

→ Troubles anxieux

Chez le patient dépendant à l'alcool, l'anxiété est fréquente. Celui-ci présente alors un risque d'être victime de trouble anxieux accru d'un facteur 2 à 3,5. Cela se manifeste par des attaques de panique, une phobie sociale ou une anxiété généralisée.

→ Autres troubles addictifs :

L'alcool est également une porte d'entrée à d'autres addictions. Il y a vingt fois plus d'abus d'autres substances chez les personnes dépendantes à l'alcool que dans la population générale. 5% des personnes dépendantes à l'alcool présentent une co-dépendance à une autre substance (48).

→ Risque suicidaire

Plus d'un tiers des tentatives de suicide prises en charge aux urgences sont associées à une prise d'alcool. L'intoxication alcoolique entraîne une levée d'inhibition et favorise donc le passage à l'acte.

III.1.3 Syndrome d'alcoolisation fœtale

L'alcool est une petite molécule capable de passer la barrière placentaire. Le taux d'alcool contenu dans le sang maternel est identique à celui présent dans le fœtus. Dans la majorité des cas, les femmes, si elles sont abstinentes pendant leur grossesse, donnent naissance à des enfants sains.

Chez une femme enceinte, toute consommation d'alcool doit être considérée comme un mésusage. Les risques sont doubles : pour elle-même et aussi pour son futur enfant. Or on constate une émergence de la consommation d'alcool chez les femmes âgées de 18 à 24 ans alors que la fertilité est à son maximum. La consommation que ce soit avant, pendant ou après la grossesse entraîne des effets néfastes pour la mère et pour le fœtus :

- Augmentation du risque de fausse couche.
- Retards de croissance.
- Naissance de bébé de petit poids.
- Augmentation du risque de naissance prématurée.

La prise d'alcool durant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse affecte la formation du système nerveux, ce qui peut potentiellement entraîner des retards dans le développement intellectuel et neurologique. L'exposition à l'alcool pendant la grossesse est la première cause de retard mental évitable en France.

Les conséquences sont variables d'un individu à un autre. Elles sont **regroupées sous le terme ETCAF** « ensemble des troubles causés par l'alcoolisation foétale ». Cela concerne environ 1% des enfants qui naissent en France.

Ne connaissant pas le seuil de toxicité de l'alcool sur le fœtus, il est recommandé par précaution une abstinence totale durant toute la durée de la grossesse.

Historique du SAF :

Cet ensemble d'anomalies appelé SAF pour syndrome d'alcoolisation foétale a été décrit en 1968 par Lemoine et ses collaborateurs aux USA. C'est un ensemble d'anomalies congénitales liées à la consommation maternelle de boissons alcoolisées pendant la gestation (49).

L'alcool agit par le biais de plusieurs mécanismes. Toute une gamme d'incapacités et d'anomalies ont été observées. Cliniquement, il existe une grande variabilité de symptômes qui dépendent du moment de la consommation et du degré de l'exposition à l'alcool. Mais de manière générale, cela entraîne :

→ **Un syndrome dysmorphique** (figure 21) :

- Aplatissement du sillon naso-labial
- Amincissement du vermillon (partie rouge exposée de la lèvre supérieure)
- Raccourcissement des fentes palpébrales
- Racine du nez ensellée
- Strabisme
- Micrognathie

→ Des troubles neurologiques :

- Troubles du comportement neurologique
- Retard mental
- Microcéphalie

→ Troubles de la croissance pré- et/ou post-natale

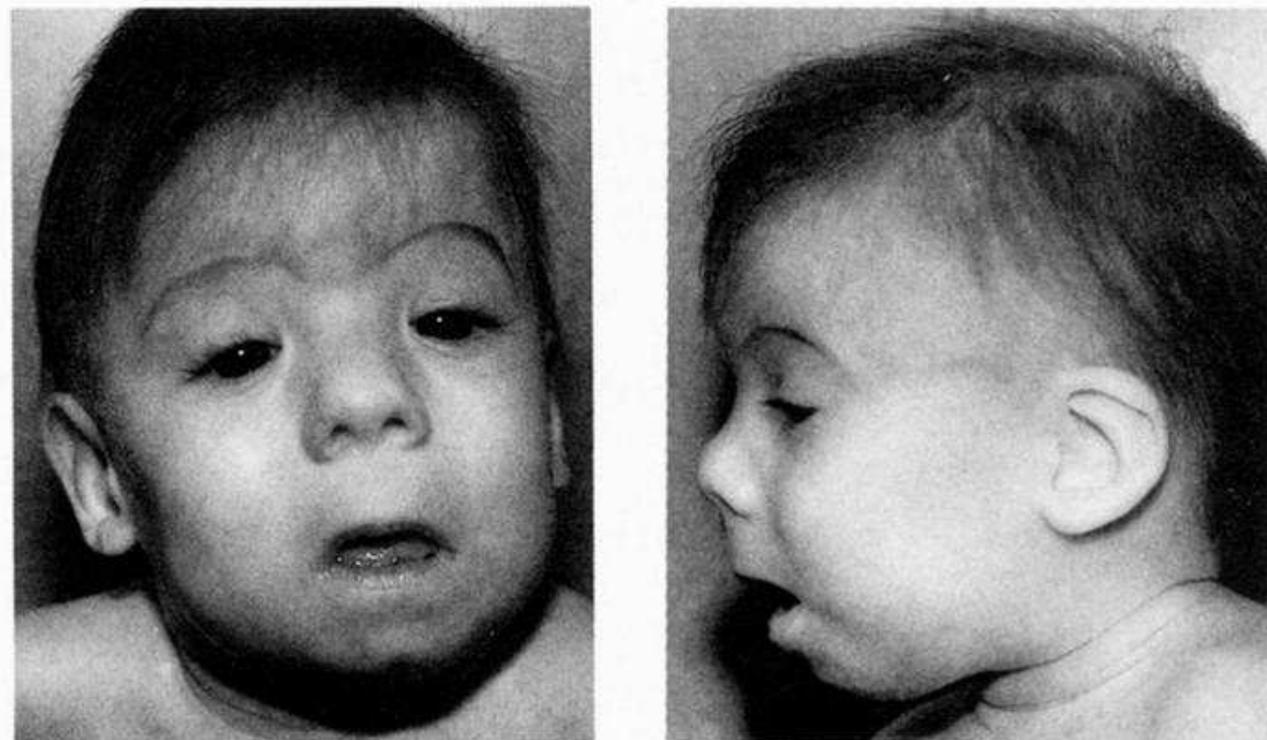


Figure 21: Embryofoetopathie alcoolique. Nourrisson de 4 mois – syndrome dysmorphique - d'après (50).

Toutes ces caractéristiques ne sont pas retrouvées de manière systématique chez les enfants atteints de SAF. Chacune des anomalies est souvent difficile à détecter. Le diagnostic repose sur l'apparition d'un ensemble de critères diagnostiques qui ont été attribués aux quatre catégories :

- Caractéristiques faciales
- Retard de croissance
- Dysfonctionnement du SNC
- Preuve de la consommation d'alcool par la mère pendant la grossesse

Il faut au moins un élément caractéristique des quatre domaines cités ci-dessus pour porter le diagnostic de SAF.

Etant donné la gamme d'expression et la complexité des dysfonctions liées à l'exposition prénatale à l'alcool, le diagnostic est réalisé par une équipe pluridisciplinaire composée de médecins, psychologues, ergothérapeutes, infirmières et orthophonistes, formés expressément au diagnostic des TCAF (51).

C'est dans les années 90 que la stratégie de diagnostic a été établie par Astley et Clarren. Un code diagnostique est établi grâce à l'utilisation des données d'un réseau de cliniques américaines. Ce système de diagnostic utilise des échelles de mesure quantitative objective et des définitions de cas particuliers.

Tableau 7: Critères du Code diagnostique à 4 chiffres pour l'ETCAF

Tableau 2 : Critères du Code diagnostique à 4 chiffres pour l'ETCAF.

Cote	Retard de croissance	Traits faciaux caractéristiques du SAF	Lésion cérébrale ou dysfonction	Exposition à l'alcool pendant la grossesse
4	Important Taille et poids inférieurs au 3 ^e percentile	Très marqués Tous les trois traits : lfp de 2 ou plus ET sous la moyenne Lèvre mince : cotée 4 ou 5 Sillon naso-labial : coté 4 ou 5	Certaine Preuve structurale ou neurologique	Risque élevé Exposition à de hauts niveaux confirmée
3	Modéré Taille et poids inférieurs au 10 ^e percentile	Modéré Généralement 2 des 3 traits	Probable Déficience importante dans 3 domaines ou plus	Un certain risque Exposition confirmée Niveau d'exposition inconnu ou coté sous 4
2	Léger Taille ou poids inférieurs au 10 ^e percentile	Léger Généralement 1 des 3 traits	Possible Preuve de déficience, mais cotée sous 3	Inconnue Présence ou absence d'exposition non confirmée
1	Aucun Taille et poids supérieurs au 10 ^e percentile	Absents Aucun des 3 traits	Peu probable Aucune preuve structurale, neurologique ou fonctionnelle de déficience	Aucun risque Absence d'exposition de la conception à la naissance confirmée

Nota : lfp = longueur de la fente palpébrale; ET = écart-type.

L'importance de l'expression de chaque caractéristique est cotée sur une échelle de Likert à 4 points. Le chiffre 1 correspond à l'absence totale de la caractéristique et le chiffre 4 indique l'expression maximum de la caractéristique. Ce système a ensuite été complété par les directives canadiennes qui combinent le code à 4 chiffres et les recommandations de l'*Institute of Medicine* (tableau 7).

III.2 Conséquences sur la société

A court terme, la consommation d'alcool entraîne une désinhibition et multiplie les comportements à risque. Le consommateur va alors commettre des actes risqués comme conduire après avoir bu ou avoir des relations sexuelles non protégées et/ou non consentantes (figure 22).

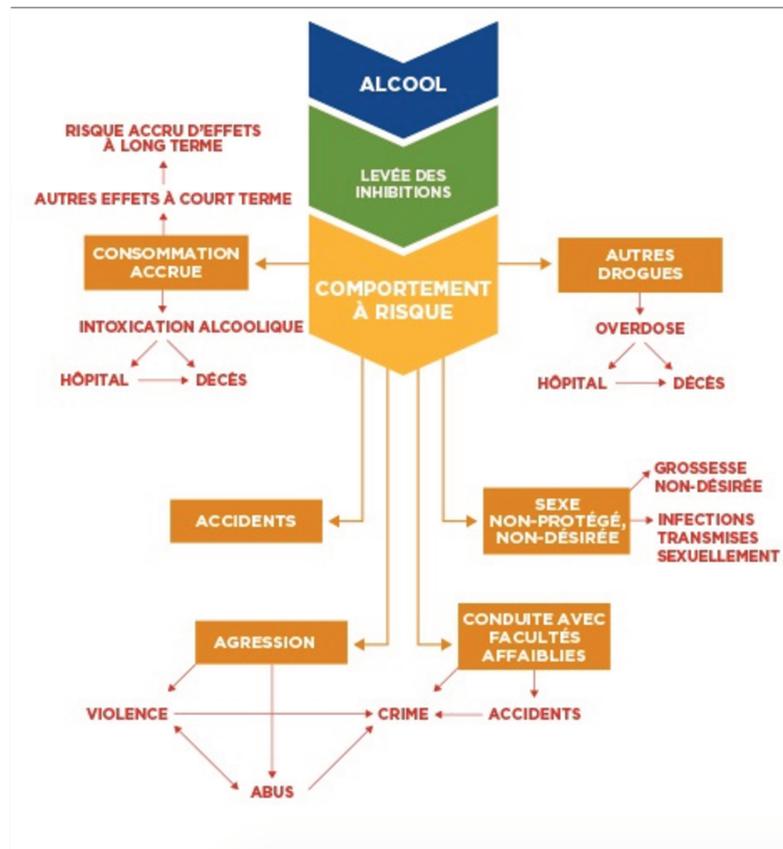


Figure 22: Représentation schématique des effets de l'alcool sur les comportements à risque d'après (21).

III.2.1 Les accidents de la route

Dans les accidents de la route, la vitesse a une responsabilité, mais **un tiers des accidents mortels de la route sont dus à la consommation d'alcool**. L'effet de l'alcool est double car, d'une part, l'alcool joue un rôle d'excitant, ce qui conduit à une hausse de la vitesse, et, d'autre part, il diminue les capacités cognitives, ce qui diminue les chances d'éviter un accident.

En 2016, en France, 1009 personnes ont été tuées et près de 3500 blessés hospitalisés dans le cadre d'un accident de la route impliquant l'alcool (52).

Les condamnations pour conduite en état alcoolique sont en augmentation depuis le début du XXIème siècle. En 2015, on comptait 115 000 condamnations pénales pour conduite en état alcoolique. Les tribunaux ont également prononcé 1828 blessures involontaires et 187 pour homicide involontaire pour conduite en état d'ivresse (53).

Conduire après avoir consommé de l'alcool augmente le risque d'avoir un accident de la voie publique par 8,5. La co-consommation de cannabis et d'alcool multiplie ce risque par quinze (54).

→ Ce que dit la loi :

La réglementation de l'alcool au volant s'est durcie depuis juillet 2015. En effet, le taux d'alcool maximal pour les détenteurs du permis probatoire est de 0,2 g d'alcool par litre de sang (soit 0,1 mg/L d'air expiré). Pour les autres conducteurs, le taux est fixé à 0,5 g d'alcool par litre de sang (soit 0,25 mg/L d'air expiré) : c'est le taux contraventionnel (55).

Chez les jeunes conducteurs, la conduite sous l'emprise de l'alcool est considérée comme un délit. En cas de contrôle d'alcoolémie supérieure à 0,2 g/L chez les conducteurs ayant un permis probatoire, le conducteur s'expose à un retrait de 6 points sur le permis de conduire, une amende forfaitaire de 135 euros, l'immobilisation du véhicule et la suspension du permis.

Pour tout autre conducteur, la conduite avec une alcoolémie comprise entre 0,5 g/L et 0,8 g/L entraîne une contravention de 4^{ème} classe qui relève de la compétence du tribunal de police. L'infraction entraîne un retrait de 6 points, une amende allant jusqu'à 750 euros, ainsi que la suspension de permis pouvant aller jusqu'à 3 ans.

La conduite d'un véhicule avec un taux d'alcoolémie supérieur à 0,8 g/L est considérée comme un délit. Cette faute relève du tribunal correctionnel, le chauffeur s'expose à une amende pouvant aller jusqu'à 4500 euros, 2 ans de prison, et le retrait temporaire ou définitif du permis de conduire.

En cas d'accident ayant entraîné des blessures ou un décès, le conducteur risque jusqu'à 7 ans d'emprisonnement et jusqu'à 100 000 euros d'amende pour homicide involontaire.

III.2.2 Ivresse publique

Une alcoolisation excessive peut être source d'ivresse publique. De nos jours, l'ivresse publique est passible d'une amende de 150 euros. Le contrevenant est alors amené en cellule de dégrisement à ses propres frais et peut y être retenu le temps que son taux d'alcoolémie diminue et soit inférieur à 0,5 g/L.

III.2.3 Relations sexuelles :

La consommation d'alcool peut favoriser des comportements à risque, notamment des relations sexuelles non protégées et/ou non consentantes.

Une étude réalisée en Nouvelle Zélande auprès d'étudiants a montré que la consommation excessive d'alcool durant leurs études était à l'origine chez les garçons de 11 % de rapports sexuels non protégés contre 15 % chez les filles (56). L'alcool est donc une cause indirecte d'infection sexuellement transmissible. De plus, les rapports sexuels non protégés peuvent aboutir à des grossesses non désirées.

De plus, certains modes de consommation d'alcool sont aussi associés à des relations sexuelles non consentantes et donc au viol. De ce fait l'alcool peut, comme le GHB, être considéré comme une « drogue du violeur ».

III.2.4 Autres dommages sur la société

L'alcool peut être associé à des violences commises à l'égard des autres membres de la société. Dans la majorité des cas, il s'agit de violences conjugales. Par exemple, en 2012, dans 700 affaires judiciaires de violences conjugales enregistrées dans un parquet de la région parisienne, 28 % des cas indiquaient que l'auteur consommait régulièrement de l'alcool.

L'enquête Violence Alcool Multi-Méthodes menée sur plus de 2000 personnes résidant dans la région parisienne et le Nord de la France a montré que 40 % des sujets ayant participé à une bagarre avaient consommé de l'alcool dans les deux heures précédant le conflit physique. Cette étude a également montré que 32 % des cas de destructions intentionnelles et 20 % des vols étaient perpétrés sous l'emprise de l'alcool.

La consommation excessive d'alcool par un membre d'une famille ou au sein d'un couple va entraîner de nombreux problèmes pouvant aboutir au divorce et à la négligence des enfants (57).

L'alcool peut nuire aux relations avec la famille et les amis, les parents ou les frères et sœurs plus âgés pouvant servir de modèle aux enfants et aux adolescents, transmettant ainsi leurs habitudes de consommation à risque.

III.2.5 Alcool au travail

La présence d'une personne en état d'ébriété dans des locaux professionnels est interdit par le code du travail. Dans un lieu de travail, l'introduction de boissons alcoolisées est limitée. **Seuls le vin, la bière, le cidre et le poiré sont autorisés** selon l'article Article R4228-20 du code du travail.

L'état d'ébriété diminue de façon considérable les aptitudes du salarié à exercer son travail correctement. L'INSERM a montré que l'alcool était responsable de 10 à 20 % des accidents du travail.

De plus, lors d'un accident du travail, si le salarié était sous l'emprise de l'alcool, la responsabilité de l'entreprise est mise en jeu.

L'alcool peut donc être à l'origine de la mise en danger des autres salariés et peut aboutir à la perte d'emploi, ce qui peut renforcer chez le buveur l'isolement social et professionnel.

III.2.6 Coût pour la société

En septembre 2015, l'OFDT a publié les conclusions d'une étude de Pierre Kopp. L'objectif de l'étude était d'évaluer le « *coût social des conséquences et trafic des drogues* » (figure 23).

	Alcool	Tabac	Drogues illicites
Nombre de décès	49 051	78 966	1 605
Nombre de malades	1 218 144	683 396	121 560
Nombre de « consommateurs à problèmes »	3 800 000	13 400 000	300 000
1. Coût externe (2+3+4)(M€)	-114 513	-102 274	-5 869
2. Coût des vies perdues	-65 941	-61 940	-2 720
3. Coût de la perte de qualité de vie	-39 530	-31 696	-2 615
4. Pertes de production	- 9 042	- 8 639	-534
5. Coût pour les finances publiques (M€) (6+7+8+9)	-4 917	- 14 818	-2 347
6. Coût des soins	-8 565	-25 887	-1 458
7. Économie de retraites	727	854	24,6
8. Prévention et répression	-283	-182	-913
9. Taxation	3 204	10 397	0
10. Effet sur le bien-être *(M€)	- 5 900	-17 783	-2 816
11. Coût social (1+10) (M€)	- 120 413	-120 056	-8 685
12. Finances publiques /PIB (%)	0,25 %	0,74 %	0,12 %
14. Coût social/ « consommateurs à problèmes » (M€)	31 688	8 959	28 953

Note : * la ligne 10 est égale au produit de la ligne 5 par 1,2, soit le coût d'opportunité des fonds publics.

Figure 23: Coût social de l'alcool, du tabac et des drogues illicites en France en 2010 (en M€) d'après (58).

Deux types d'éléments sont utiles pour calculer le coût social :

- **Le coût externe** : il correspond au « *coût frappant les acteurs du marché des drogues (valeur des vies humaines perdues, perte de qualité de vie) et les coûts extérieurs au marché des drogues (pertes de production des entreprises et des administrations)* »
- **Le coût pour les finances publiques** : il correspond à la « *différence entre les dépenses de prévention, de répression et les soins et les recettes des taxes sur l'alcool et le tabac ainsi que les économies de dépense avec les retraites non versées* ».

Le tabac et l'alcool coûtent chaque année 240 milliards d'euros à la société française. (Figure 23).

IV. Les mésusages de l'alcool

IV.1 Epidémiologie

IV.1.1 Population générale

La consommation d'alcool peut commencer dès l'adolescence et elle concerne les deux sexes. Il est nécessaire de faire la différence entre trois types de consommateurs :

- Expérimentateurs : personnes ayant consommé au moins une fois au cours de leur vie
- Actuels : consommation pendant l'année en cours
- Réguliers : au moins 3 consommations d'alcool dans la semaine pour les adultes, au moins 10 consommations par mois pour les adolescents.

Tableau 8 : Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France Métropolitaine parmi les 11-75 ans d'après (59)

	Alcool	Tabac	Cannabis	Cocaïne	MDMA/ectasy	Héroïne
Expérimentateurs	47 millions	38 millions	17 millions	2,2 millions	1,7 millions	600 000
Usagers dans l'année	43 millions	17 millions	5 millions	450 000	400 000	
Usagers réguliers	9 millions	14 millions	1,4 millions			

Selon l'OFDT, en 2017, parmi les 11-75 ans, on comptait environ 49 millions de consommateurs dont 46,7 millions d'expérimentateurs, 8,7 millions de consommateurs réguliers (tableau 8, figure 24) (59).



Figure 24: Estimation du nombre de consommateurs d'alcool en France métropolitaine parmi les 11-75 ans en 2017 d'après (59)

Evolution de la consommation quotidienne :

En France, la **consommation d'alcool diminue** depuis cinquante ans, cette décroissance étant presque exclusivement due à la diminution de consommation régulière de vin (figure 25). Désormais les français n'associent plus systématiquement le vin au repas. Le vin devient une boisson festive, les vins de consommation courante ont laissé progressivement la place aux vins d'AOC ou aux vins de qualité supérieure (60).

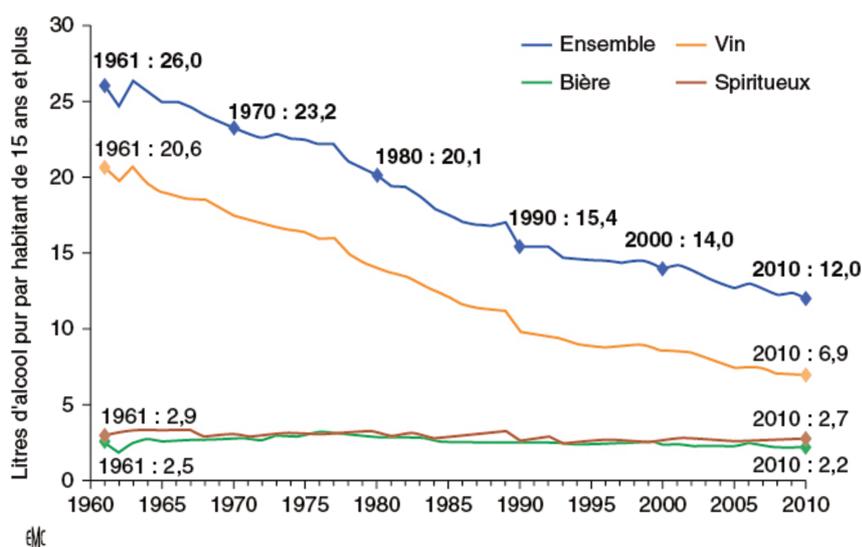


Figure 25: Vente d'alcool par habitant âgé de 15 ans et plus depuis 1961 (en litres équivalent d'alcool pur) d'après (60)

Dans les années 1960, la consommation était de 26 L par habitant et par an. En 2014, les français de 15 ans et plus consommaient 11,9 L d'alcool par an, soit environ 3 verres standards d'alcool par jour (figure 25).

Selon l'INPES, les **hommes consomment plus que les femmes** : la consommation moyenne journalière chez l'homme est de 4 verres contre 2 verres chez les femmes (61).

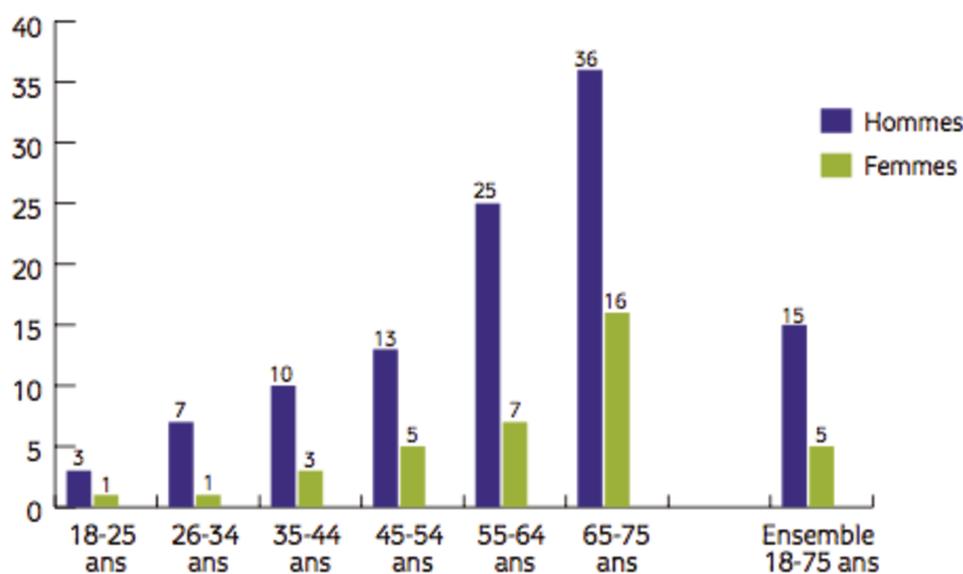


Figure 26: Usage quotidien d'alcool, selon l'âge et le sexe en 2014 (en %) d'après (62)

D'après l'OFDT, en 2014 parmi les 18-75 ans (62) :

- 87% déclarent avoir consommé de l'alcool au moins une fois dans l'année.
- 39% déclarent avoir bu de l'alcool au moins une fois par semaine,
- 10% de cette population ont consommé de l'alcool de manière quotidienne, l'usage quotidien se rencontrant presque exclusivement chez les plus de 50 ans (figure 26).

Sur les 39 % de personnes interrogées déclarant avoir une consommation hebdomadaire, le vin reste la boisson alcoolisée la plus consommée, suivie de la bière et des spiritueux (62).

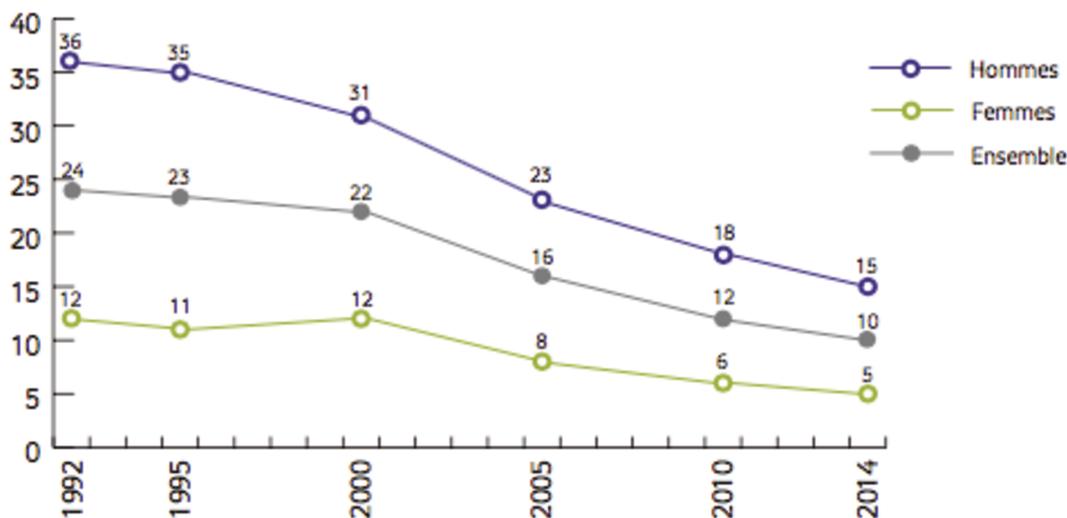


Figure 27: Evolution de la consommation quotidienne d'alcool parmi les 18-75 ans (en %) d'après (62)

Les données du baromètre santé 2014 confirment les données des décennies précédentes. En effet, le pourcentage des consommateurs quotidiens d'alcool est passé de 24 % en 1992 à 10 % en 2014 (figure 27) (62).

Alcoolisation Ponctuelle Importante (API) :

L'alcoolisation ponctuelle importante représente la consommation d'au moins 6 verres chez l'homme et de 4 verres chez la femme en une seule occasion. La pratique du *binge drinking* représente la consommation d'au moins 5 verres en une même occasion dans un laps de temps très court et dans une perspective d'ivresse. En 2015, selon l'OFDT, 17 % des 18-75 ans ont déclaré avoir consommé au moins 6 verres en une seule occasion. Cette proportion reste stable depuis 2010. Il **existe une prédominance masculine pour les API**, ce sont les hommes de moins de 35 ans qui sont les plus concernés.

Evolution des états d'ivresse (tableau 9) :

En 2014, une personne sur cinq a été ivre au moins une fois dans l'année, et un peu moins d'une personne sur vingt a été ivre au moins dix fois dans l'année. L'ivresse est aussi plus fréquente chez l'homme : elle concerne 26 % des hommes contre 12 % des femmes. Pour les personnes déclarant avoir été ivres, le nombre moyen d'ivresses au cours de l'année 2014 était de 7,9.

Tableau 9: Evolution des différents indicateurs de consommations d'alcool parmi les 18-25 ans entre 2010 et 2014 (en %) d'après (62)

Année	Ensemble 18-25 ans		Hommes 18-25 ans		Femmes 18-25 ans	
	2010	2014	2010	2014	2010	2014
Effectifs	n = 2 899	n = 1 809	n = 1 401	n = 852	n = 1 498	n = 957
Alcool (hebdomadaire)	36	40*	49	51	24	30**
Vin (hebdomadaire)	18	24***	22	28**	14	19**
Bière (hebdomadaire)	24	27*	39	40	9	16***
Spiritueux (hebdomadaire)	20	20	29	29	11	12
Autre alcool (hebdomadaire)	8	7	10	10	7	4
API année	52	57**	64	70*	40	44
API mois	29	31	42	43	17	21
Ivresse année	45	46	58	56	33	36
Ivresse répétée	24	29**	35	38	14	21***
Ivresse régulière	11	14*	18	21	4	8**

***, **, * : évolutions significatives aux seuils de 0,1 %, 1 % et 5 % entre 2010 et 2014.

Consommation à risque :

Selon l’OMS, la consommation est dite à risque lorsque la consommation moyenne régulière chez la femme est de 20 à 40 g d’alcool par jour et 40 à 60 g par jour chez les hommes.

En 2014, l’OFDT estimait à 3,4 millions les consommateurs à risque, soit 8 % des 18-75 ans (63).

Comparaison avec d’autres pays du continent européen :

En 2015, l’enquête *Standardised European Alcohol Survey* (SEAS) a permis d’étudier et de **comparer la consommation d’alcool des 18-64 ans auprès de 19 pays du continent européen**. Chaque état participant a sélectionné un échantillon de 1500 personnes représentatif de la population âgée de 18 à 64 ans.

En France, l’enquête confiée à l’institut IPSOS a réuni 1701 participants. Les résultats de cette enquête ont montré qu’en 2015, 85 % des français âgés de 18 à 64 ans ont déclaré avoir consommé de l’alcool au cours des 12 derniers mois. Le pourcentage de consommateurs dans l’année oscillait alors entre 70 % en Italie et 93 % au Danemark. L’étude a montré l’existence d’un gradient nord-sud ; en effet les pays situés au nord de l’Europe sont les pays où on observait les proportions de consommateurs dans l’année les plus importantes (64) (figure 28).

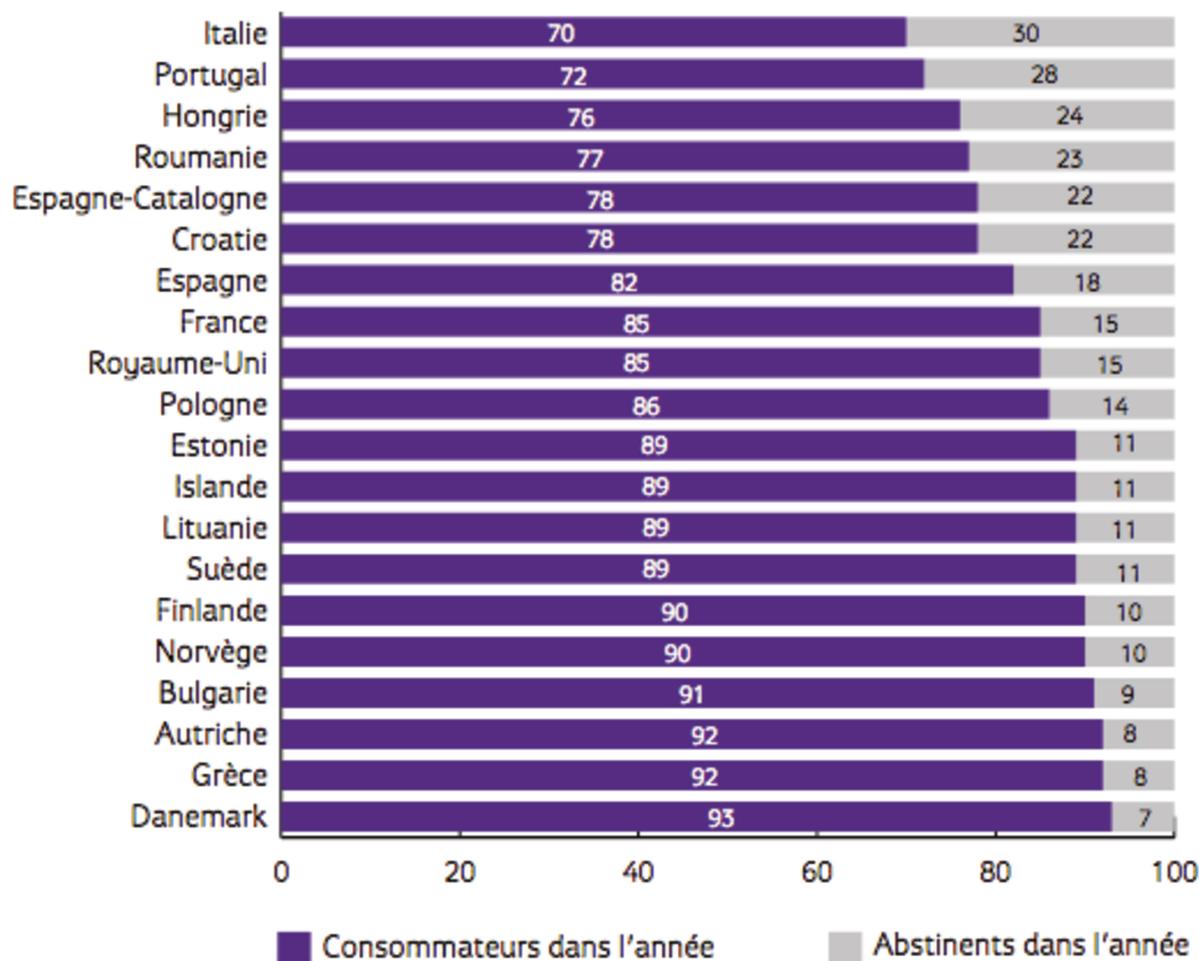


Figure 28 : Prévalence de la consommation d'alcool/de l'abstinence durant les 12 derniers mois, par pays (en %) en 2015 d'après (64).

En **termes d'usage quotidien**, la France se classait parmi les pays avec les prévalences d'usage quotidien les plus élevées. Elle se classait alors en 6^{ème} position. (64) (figure 29).

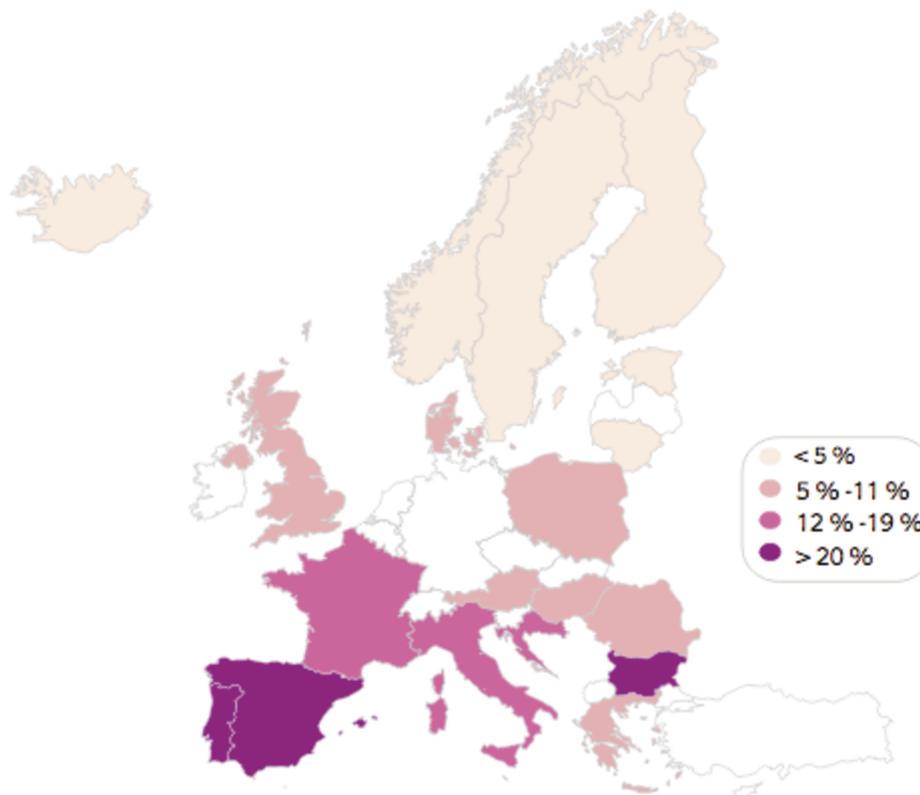


Figure 29 : Part des consommateurs quotidiens d'alcool dans la population âgée de 18 à 64 ans, suivant les pays (en %) d'après (64).

IV.1.2 Adolescence

L'adolescence est une période pendant laquelle le sujet est en quête de sa propre identité, avec un besoin intense d'appartenir à un groupe et un désir profond d'expérimenter de nouveaux comportements. Or il est bien établi que la consommation d'alcool a un impact sur le fonctionnement cérébral et les relations avec autrui.

En France, comme dans de nombreux pays occidentaux, l'alcool est l'une des premières substances psychoactives consommées lors de l'adolescence.

Depuis les années 2000, les enquêtes ESCAPAD interrogent les jeunes de nationalité française âgés de 17 ans. Les enquêtes permettent de quantifier la consommation de drogues licites ou illicites chez les jeunes et d'analyser l'usage de drogues à l'échelle nationale mais aussi régionale. Il s'agit d'un questionnaire auto-administré par les jeunes lors de la journée Défense et Citoyenneté.

La **dernière enquête ESCAPAD réalisée en 2017** a réuni un échantillon 43 892 jeunes. Après filtrages des questionnaires mal ou insuffisamment remplis, l'enquête a retenu 39 115 questionnaires exploitables (65).

En ce qui concerne l'alcool, on constate parmi les adolescents une légère baisse de la consommation régulière d'alcool depuis la dernière enquête ESCAPAD datant de 2014 (tableau 10).

Tableau 10 : Les niveaux d'usage de l'alcool et du tabac en métropole par sexe à 17 ans en 2017 et leur évolution par rapport à 2014 (en %) d'après ESCAPAD 2017 (65)

Produit	Usage	Garçons 2017	Filles 2017	Sex ratio	Ensemble 2017	Ensemble 2014	Évolution (en points)	Évolution (en %)
Tabac	Expérimentation	58,1	59,9	0,97 ***	59,0	68,4 ***	-9,4	-13,8
	Quotidien (au moins 1 cig/jour)	26,3	23,8	1,11 ***	25,1	32,4 ***	-7,4	-22,7
	Intensif (plus de 10 cig/jour)	6,5	3,9	1,68 ***	5,2	7,7 ***	-2,5	-32,2
Alcool	Expérimentation	86,6	84,6	1,02 ***	85,7	89,3 ***	-3,6	-4,1
	Régulier (au moins 10 usages dans le mois)	12,0	4,6	2,62 ***	8,4	12,3 ***	-3,8	-31,3
	Alcoolisation ponctuelle importante (API) répétée (au moins 3 fois dans le mois)	21,7	10,9	1,99 ***	16,4	21,8 ***	-5,4	-24,7

Comparativement à 2014, on constate un **recul de la consommation expérimentale et régulière d'alcool chez les jeunes**. En effet, en 2014, 89,3 % des jeunes affirmaient avoir expérimenté la consommation d'alcool contre 85,7 % en 2017. Pour les usages réguliers en 2014, 12,3 % des jeunes consommaient régulièrement de l'alcool contre 8,4 % en 2017.

L'enquête ESCAPAD 2017 montre également un **recul des API** : 21,8 % des jeunes affirmaient en 2014 participer à des API contre 16,4 % en 2017 (tableau 10).

L'enquête montre également que la consommation régulière d'alcool et les conduites d'API sont prédominantes chez les garçons. Par contre, la consommation expérimentale d'alcool concerne les deux sexes (tableau 10).

L'enquête montre aussi des différences en fonction du parcours scolaire et de la localisation du domicile des jeunes français.

Ainsi les jeunes en apprentissage et ceux sortis du système scolaire sont davantage concernés par des consommations régulières d'alcool que (65) (tableau 11).

Tableau 11 : Usages réguliers de tabac, alcool et cannabis selon la situation scolaire à 17 ans en métropole en 2017 (%) d'après (65)

	Elèves	Apprentis	Sortis du système scolaire
Tabac quotidien	22,0	47,3	57,0
Alcool régulier	7,5	18,4	12,6
Cannabis régulier	6,0	14,3	21,1

De même les jeunes français vivant dans une commune comportant moins de 2 000 habitants présentent des niveaux d'usage régulier plus élevés que les jeunes français résidant dans des agglomérations de plus de 200 000 habitants (tableau 12) (66).

Tableau 12 : Usages réguliers de tabac, d'alcool et de cannabis par taille d'agglomération de résidence à 17 ans en métropole en 2017 (en %) d'après (66)

	Rural	2 000 à 19 999 hab.	20 000 à 199 999 hab.	≥200 000 hab.
Tabac quotidien	26,7	27,7	26,5	21,8
Alcool régulier	10,3	10,0	7,8	6,7
Cannabis régulier	5,8	8,0	7,8	6,9

Il existe également des disparités régionales : l'enquête montre une consommation expérimentale d'alcool plus importante dans les régions de la façade atlantique (de la Bretagne à la Nouvelle Aquitaine), en Occitanie et en Corse. L'expérimentation concerne 92 % des adolescents dans ces régions, contre 85,7 % à l'échelle de la France métropolitaine (figure 30).

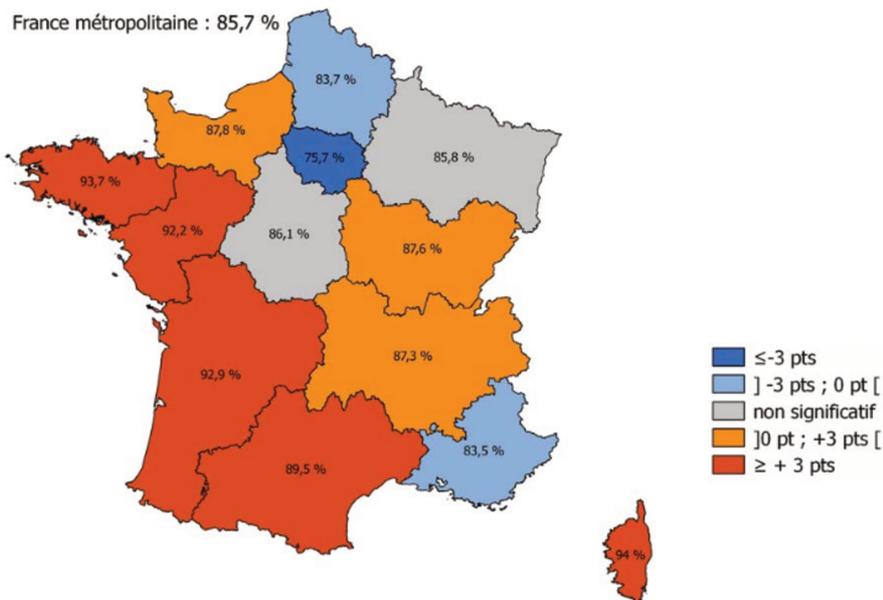


Figure 30 : Niveau d'expérimentation de l'alcool à 17 ans d'après ESCAPAD 2017 (66)

Ces disparités s'observent au niveau des usages réguliers d'alcool. Ce type d'usage concerne 10 % des adolescents résidant dans les régions Normandie, Pays de la Loire et la Nouvelle Aquitaine contre 5,6 % des adolescents résidant en Ile de France (figure 31).

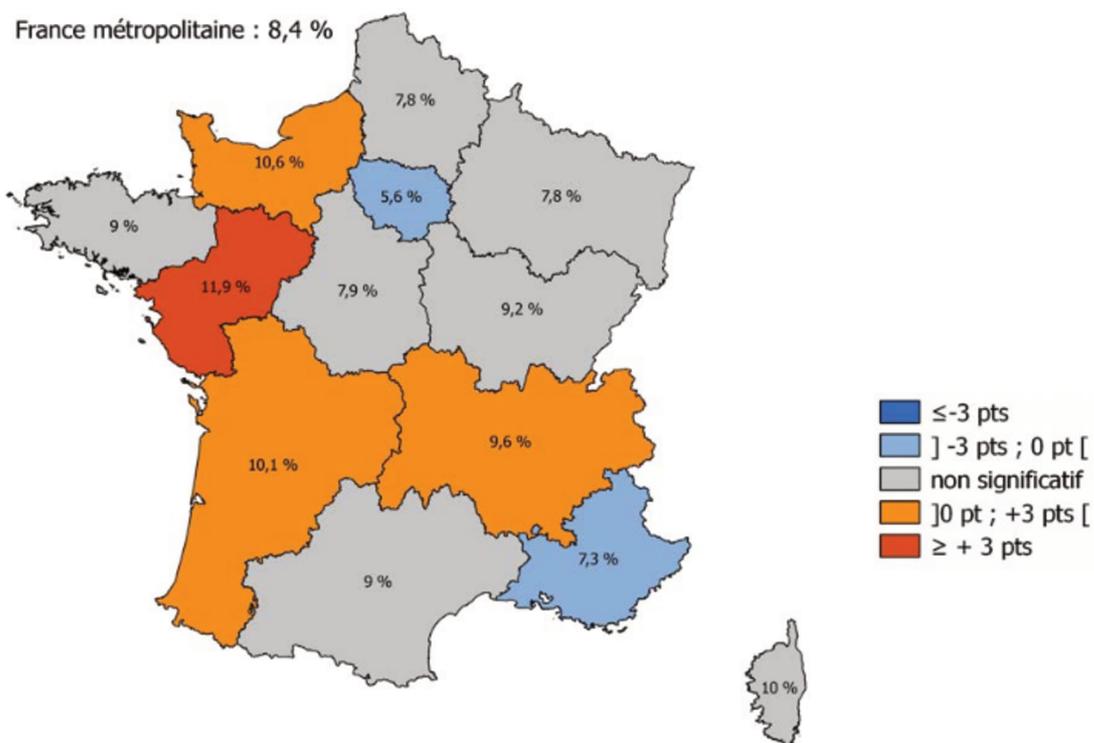


Figure 31 : Niveau d'usage régulier d'alcool à 17 ans d'après ESCAPAD 2017 (66)

Focus région Hauts de France :

L'étude ESCAPAD 2017 rassemblait 4 028 jeunes de 17 ans résidant dans les Hauts-de-France. Ceux-ci présentaient des niveaux de consommation d'alcool en dessous de la moyenne nationale (tableau 13).

Tableau 13 : Les niveaux d'usages d'alcool à 17 ans en 2017 dans les Hauts de France d'après (66)

Produits	Usage	Hauts-de-France (en %)	France métropolitaine (en %)	Écart (en points)	Écart (en %)
Alcool	Expérimentation	83,7	85,7	-2	-2
	Récent (au moins un usage dans le mois)	62,7	66,5	-4	-6
	Régulier (au moins 10 usages dans le mois)	7,8	8,4	ns	ns
	API* répétée (au moins 3 fois dans le mois)	14,3	16,4	-2	-13

Les **garçons sont plus précoces** et beaucoup plus nombreux à consommer dès le début du collège. Cependant, les filles « rattrapent » leur retard dès l'année de quatrième. A la fin du collège, filles et garçons présentent des niveaux comparables que ce soit pour l'expérimentation que pour les premières ivresses (60).

A la différence de leurs aînés, la consommation d'alcool lors des repas reste atypique chez les jeunes. Les adolescents consomment de l'alcool en dehors des repas, cette consommation étant occasionnelle, discontinue, au domicile familial à l'occasion d'évènements festifs, et souvent autorisée par les parents consommateurs eux-mêmes.

La consommation de vin est remplacée par une consommation de bière, d'alcool fort et de « prémix ». On entend par prémix un mélange d'alcool fort et de boisson sucrée type soda ou jus de fruit titrant de 5 à 8° avec un packaging attractif visant particulièrement les plus jeunes.

La consommation des prémix a connu un essor dans les années 2000 notamment auprès du public féminin, mais depuis les années 2010 on constate une diminution de leur consommation en raison de l'application d'une taxe particulièrement élevée.

Tableau 14 : Des habitudes différentes selon le sexe des jeunes français

Garçons	Filles
Usage lié au contexte : marqueur de socialisation	Lié à une dimension psychoaffective : troubles somatiques, anxieux, dépressifs
Dans la moyenne européenne des usages de substances psychoactives	En dessous de la moyenne européenne
Consommation plus précoce, plus fréquente, plus de comportements d'ivresse avec prise de risque	-
3 fois plus d'usage régulier	-
Plus adepte de la bière	Plus de spiritueux et de vin

Il apparaît que la **dépendance est un phénomène plutôt rare à l'adolescence**, c'est le mésusage qui est beaucoup plus fréquent. Les consommations solitaires se révèlent rares également. Pour les jeunes, l'alcool joue un rôle social et il est généralement consommé le weekend entre amis lors d'occasions festives. Les motivations de l'alcoolisation sont diverses et variées : l'ancrage culturel, un rite de passage de l'adolescence à l'âge adulte, un désir de transgression, une sensation de « lâcher prise » ou encore le plaisir de faire la fête (tableau 14).

ESPAD :

Il s'agit d'une enquête réalisée chez les adolescents européens scolarisés. Depuis 1999, « *l'enquête se déroule au même moment avec un questionnaire commun dans une quarantaine de pays* » du continent européen. Cette enquête permet de comparer la santé et l'usage des substances psychoactives des jeunes européens. D'un pays à l'autre la consommation d'alcool peut varier selon l'influence de la publicité, l'environnement familial, les relations entre les jeunes, la dimension sociale accordée à l'alcool. En 2015 l'enquête montre que c'est au sud-ouest de l'Europe que se concentrent les **niveaux d'usage d'alcool les plus élevés chez les adolescents**. Les jeunes d'Allemagne et de Grèce sont de loin les plus « gros » consommateurs. Les jeunes français eux se situent à la 8^{ème} position (sur 33 pays).

→ Le *Binge Drinking*, ivresse moderne :

D'après la *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA), le *binge drinking* correspond à l'ingestion d'au moins quatre verres chez la fille et d'au moins cinq verres chez le garçon (soit l'équivalent de 70 g d'alcool pur pour les hommes et 56 g d'alcool pur chez les filles) pendant une durée très courte en général moins de 2 h. L'alcool se boit alors en groupe sur un court laps de temps. **L'objectif principal de cette pratique est l'atteinte d'un état d'ébriété avancé.** Ce mode de consommation est souvent encouragé par des jeux divers, jeux de cartes, jeux de dés ou encore jeu d'adresse, qui favorisent la prise rapide d'une grande quantité d'alcool.

Le *binge drinking*, encore appelé plus familièrement « beuverie » ou « biture », permet d'atteindre une alcoolémie d'au moins 0,8 g/L dans un court laps de temps (67).

Sur un plan épidémiologique, la dernière décennie a été marquée par une généralisation de ce phénomène à des populations de plus en plus jeunes. Il a été récemment suggéré que l'apparition du *binge drinking* à l'adolescence pourrait être favorisée par une initiation de consommation précoce de l'alcool pendant l'enfance.

→ *Binge drinking*, les motivations :

Le questionnaire « *Drinking Motive Questionnaire Revised* » composé de vingt items permet de donner une idée sur la fréquence et les raisons pour lesquelles le sujet consomme de l'alcool, avec une échelle allant de 1 (jamais) à 5 (toujours).

La psychologue américaine *Mary Lynne Cooper* s'est intéressée à la consommation d'alcool chez les jeunes. Elle a proposé un modèle théorique, selon lequel la consommation d'alcool serait basée sur l'attente d'un résultat positif ou l'évitement d'un résultat négatif. Elle a ainsi proposé quatre facteurs de motivation à consommer de l'alcool (68) :

- « *L'amélioration du bien-être*
- *L'approbation sociale*
- *La capacité d'adaptation qui permet de réduire les affects négatifs*
- *Le conformisme permettant d'éviter le rejet social »*

De même, un autre questionnaire intitulé « *Alcohol Expansy Questionnaire* », basé sur plus de 100 items, a mesuré les attentes de la consommation d'alcool. Il a permis de trouver six facteurs majeurs :

- « *Augmentation de l'assertivité sociale*
- *Réduction des sentiments négatifs*
- *Relaxation et sommeil*
- *Plaisir social et physique*
- *Performance sexuelle*
- *Sentiment d'agressivité et d'excitation* »

Les facteurs les plus associés à la pratique du *binge drinking* seraient **l'amélioration du bien-être et l'approbation sociale**.

D'autres études ont essayé de montrer le lien entre *binge drinking* et facteurs thymiques ; cependant la dépression et l'anxiété peuvent être des facteurs de consommation d'alcool, mais la consommation d'alcool peut être aussi source d'anxiété et de dépression. L'abus d'alcool chez les filles est plus associé à des facteurs affectifs et chez les garçons à la pression des pairs (tableau 14) (68).

→ Installation d'une conduite addictive :

Comme précédemment mentionné, la dépendance est un phénomène rare à l'adolescence, mais l'abus d'alcool parmi les jeunes générations est souvent nié. C'est un véritable problème de santé publique d'autant plus que la plupart des adultes traités pour alcoolisme déclare que leur consommation d'alcool excessive a débuté avant l'âge de 20 ans.

IV.1.3 Chez les femmes enceintes

Depuis le début des années 2000, on constate un changement dans la consommation d'alcool chez les femmes. Désormais, dès 15 ans, des adolescentes consomment régulièrement de l'alcool lors des fêtes.

Chez les femmes, les API sont également en hausse et les ivresses dans l'année restent stables, entre 2010 et 2014. Toutefois, les ivresses répétées régulières chez les femmes de 18 à 25 ans sont en progression (59).

Cette progression significative confirme le rapprochement constaté avec la consommation masculine. Cependant, les différences de pratique entre homme et

femme sont moins marquées dans les milieux favorisés. Au niveau européen, une étude a montré que plus l'égalité des sexes est respectée moins les différences de genre sur l'alcoolisation sont importantes (69).

Chez les femmes enceintes :

La consommation d'alcool pendant la grossesse est un problème de santé publique. D'après *Houet*, 50 % des femmes arrêtaient de boire dès l'annonce de leur grossesse en 2005. Dans une autre étude réalisée à Clermont Ferrand en 2008 sur 837 femmes, 52 % ont consommé au moins une fois de l'alcool pendant leur grossesse. Et parmi elles, 14 % ont déclaré avoir eu un épisode d'alcoolisation aiguë pendant leur grossesse (70).

Dans le monde, la prévalence des troubles liés à l'alcoolisation fœtale est estimée à 9 pour 1000 naissances vivantes. Cependant, il existe des disparités : les taux les plus élevés ont été déterminés dans les communautés sud-africaine avec des taux annuels entre 135 et 207 cas pour 1000 naissances.

Il existe des facteurs de risque tels qu'un statut socioéconomique très bas et une consommation d'alcool épisodique fréquente et importante.

Dans les pays développés, la prévalence varie entre 4 et 12 pour 1000 naissances pour le SAF. En France, la consommation d'alcool pendant la grossesse est la première cause d'handicap mental d'origine non génétique. Sur les 800 000 bébés qui naissent chaque année, environ 8000 en sont atteints. Cependant **les SAF complets ne représentent qu'une naissance sur 1000.**

Il existe également des **disparités au sein des régions françaises** : on observe un taux de SAF beaucoup plus élevé à la Réunion, en Haute-Normandie, dans le Nord-Pas de Calais, l'Auvergne et l'Alsace (71). Les régions où l'alcool est un problème de santé publique ne présentent pas forcément un fort taux de SAF : c'est le cas de la Bretagne par exemple.

Ces **disparités régionales sont observées également aux USA**. Une étude américaine réalisée dans le Midwest des Etats-Unis a étudié 2033 enfants inscrits en première année dans 32 écoles publiques et privées. Suite au consentement des parents ou des tuteurs des élèves, leur poids, leur taille et leur circonférence de la

tête ont été recensés au début de l'année scolaire afin d'examiner la prévalence des différents troubles d'alcoolisation foétale qu'ils soient partiels ou avérés (72).

Dans cette communauté, les résultats sont au-dessus de la moyenne américaine : le taux d'enfants atteints de SAF était de 6 à 9 pour 1000 et de 11 à 17 pour 1000 pour les alcoolisations foétales partielles.

IV.1.4 Chez les personnes âgées

C'est une thématique peu abordée, car la vieillesse est synonyme de sagesse, mais l'addiction existe à tous les âges de la vie, et les comportements d'abus ou de dépendance sont aussi présents chez les personnes âgées. Néanmoins, la fréquence des addictions chez les séniors est inférieure à celle des adolescents bien qu'elle semble augmenter depuis quelques années.

Le sujet âgé est un « **candidat naturel aux addictions** » pour plusieurs raisons. Premièrement le vieillissement est synonyme de vulnérabilité physique et mentale ; deuxièmement le senior va être exposé à des facteurs de risque comme la perte de faculté d'adaptation, la perte d'autonomie, la présence de pathologies associées invalidantes, la perte d'un proche ou la diminution d'interaction sociale.

Les addictions les plus fréquemment rencontrées chez le sujet âgé sont l'alcoolisme et la surconsommation de médicaments.

Les addictions chez les personnes âgées sont beaucoup moins documentées que chez les sujets jeunes et les thérapeutiques plus difficiles à mettre en place. Les conduites addictives chez les personnes âgées sont difficilement reconnues et les **troubles liés à l'alcool sont souvent sous-estimés chez les séniors**.

En 2014, selon le baromètre santé et la Société Française d'Alcoologie, le risque ponctuel lié aux alcoolisations aiguës est plus faible chez les séniors. Cependant, le risque d'usage chronique ou de dépendance concerne les plus âgés (73) : 19% des 65-74 ans et 15% des 75-85 ans.

Au niveau des hospitalisations, 6 à 9% des aînés sont considérés comme dépendants à l'alcool dans les hôpitaux français et entre 20 et 40 % des personnes placées en EPHAD.

Il existe deux types d'alcoolisme chez les aînés :

- Alcoolisme précoce :

Il représenterait 2/3 des cas d'alcoolisme du sujet âgé avec une **prédominance masculine**. Dans ce groupe on retrouve des sujets ayant présenté des conduites d'abus d'alcool à l'âge adulte et qui, à la suite d'évènements négatifs de la vie, ont augmenté leur consommation d'alcool avec l'âge.

- Alcoolisme tardif :

Il concerne ici 1/3 des cas d'alcoolisme du sujet âgé avec une **prédominance féminine**. Dans ce cas, la consommation d'alcool serait rattachée aux événements de la vie, mais aussi à des facteurs de stress comme l'isolement, la perte d'autonomie et la diminution des capacités d'adaptation (74).

Impact du vieillissement :

L'avancée en âge est à l'origine de **modifications de la pharmacocinétique** des médicaments et des substances psychoactives. Le vieillissement va entraîner une diminution des protéines plasmatiques, qui va entraîner une augmentation de la fraction libre des substances fortement liées aux protéines plasmatiques. Avec l'âge, on a une diminution de la masse maigre au profit de la masse grasse, ce qui réduit le volume de distribution de l'alcool, associée à une diminution de l'efficacité des enzymes du métabolisme.

Le vieillissement entraîne aussi des **modifications pharmacodynamiques**. Au niveau cérébral, on constate une augmentation de la sensibilité du système GABAergique, une diminution des récepteurs D2 et des neurones dopaminergiques, ce qui entraîne une sensibilité plus importante vis-à-vis des substances psychoactives.

A cela s'ajoute la vulnérabilité sociale. Le passage à la retraite professionnelle peut être vécue chez certains individus comme un retrait social. Le départ des enfants, des décès d'amis ou encore l'ennui peuvent entraîner l'installation d'une conduite addictive.

Chez les aînés, il n'est pas rare d'avoir plus de cinq médicaments sur la même ordonnance (on parle de **polymédication**), ce qui les rend particulièrement

sensibles aux effets toxiques de l'alcool. Ces effets sont d'autant plus majorés lorsqu'il existe des troubles cognitifs comme la maladie d'Alzheimer.

Toutes ces modifications vont rendre les personnes âgées plus sujettes aux effets néfastes des substances psychoactives. Les effets des substances psychoactives seront alors décuplés, c'est à dire que pour des doses inférieures à celle de l'adulte des effets supérieurs seront observés et la décroissance des taux sanguins sera plus lente.

Une étude française réalisée en 2008 sur 222 patients hospitalisés en gériatrie a montré que 61 % des patients étaient consommateurs d'alcool et 48 % des consommateurs sont des consommateurs quotidiens. La prévalence serait plus élevée chez les sujets âgés hospitalisés (74).

Le diagnostic est souvent difficile. Le médecin traitant est la personne qui a le plus d'opportunités de découvrir un mésusage de l'alcool. Il est parfois difficile pour les médecins de parler d'alcool, par crainte de « froisser » leurs patients, et d'autant plus que les manifestations cliniques de l'addiction à l'alcool chez le sujet âgé correspondent à des symptômes (comme l'incontinence, la perte de poids, les troubles de l'équilibre) peu spécifiques.

Certaines situations peuvent néanmoins alarmer :

- « *Déclin des aptitudes fonctionnelles, isolement socio-familial, négligence corporelle*
- *Chutes à répétition, accident de la route*
- *Malnutrition à travers un examen sanguin*
- *Syndrome confusionnel*
- *Anxiété croissante »*

La diffusion des moyens de repérage précoce auprès des médecins généralistes est un élément important. L'âge n'empêche pas les soins en alcoologie qui sont toujours possibles.

Dans le milieu hospitalier, la liaison Gériatrie-Addictologie doit être renforcée. L'évaluation gériatrique standardisée (EGS) permet de repérer les facteurs physiques, cognitifs, psychosociaux et environnementaux pouvant affecter la santé du sujet.

Cette évaluation est l'occasion d'un repérage d'un mésusage de l'alcool. Des équipes françaises ont ainsi intégré des questions sur la consommation d'alcool lors de cette évaluation initiale afin de diagnostiquer plus précocement la dépendance à l'alcool chez les aînés.

Devant tout syndrome gériatrique, « le réflexe alcool » devrait s'intégrer au même titre que le réflexe « iatrogène » afin d'apporter une prise en charge adaptée.

IV.2 Repérer un mésusage de l'alcool

Le repérage d'un mésusage de l'alcool est une **mission importante** pour l'ensemble des professionnels de santé. Quelle que soit la spécialité, tout professionnel de santé comme le pharmacien d'officine doit être en mesure de repérer un mésusage de l'alcool.

Cependant, tout professionnel de la santé n'étant pas médecin, quand il suspecte chez une personne un mésusage de l'alcool, il doit l'orienter vers un professionnel soignant compétent. Les patients étant parfois récalcitrants vis-à-vis de ce sujet tabou, il est nécessaire d'instaurer un climat de confiance et d'avoir de l'empathie afin d'éviter tout jugement.

Pour le *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA), un mésusage de l'alcool doit être recherché dans les situations suivantes (75) :

- « Lors d'une visite médicale de routine ou lors d'un bilan sanguin
- Chez les patients ayant une pathologie chronique résistante au traitement
- Chez les personnes ayant des pathologies qui peuvent être liées à une consommation excessive en alcool : HTA, dyspepsie, hépatopathie, insomnie, anxiété, dépression ou encore arythmie
- Chez les personnes à haut risque de boire en excès : fumeurs, adolescents
- Chez les femmes enceintes ou avec désir de grossesse
- Lors d'un passage dans un service d'urgence
- Lors de la prescription d'un médicament connu pour interagir avec l'alcool comme les benzodiazépines, antibiotiques, antalgiques ou encore un traitement anticoagulant »

Etant donné qu'un mésusage de l'alcool peut apparaître à tout âge, le repérage doit être noté et réactualisé régulièrement dans le dossier médical du patient. Le repérage doit être adapté à l'âge du patient. Par exemple, chez l'enfant, il faut

adapter l'entretien en recherchant tout d'abord une éventuelle expérimentation (« As-tu déjà goûté au moins une fois de l'alcool ? »).

Pour repérer un problème de mésusage d'alcool, il faut opter pour un dialogue à questions ouvertes. Au cours de la discussion, il faut rechercher des éléments en priorité qui sont repris par le **questionnaire AUDIT-C** (annexe 1). Ce questionnaire est composé de trois questions permettant d'obtenir un score. Un score égal ou supérieur à 3 chez la femme et à 4 chez l'homme évoque au professionnel de santé un mésusage de l'alcool (76).

La forme complète de l'AUDIT (annexe 2) permet de préciser les répercussions de la consommation d'alcool du patient. Un mésusage doit être suspecté chez le patient ayant un score de six ou plus chez la femme et de sept ou plus chez l'homme.

Il existe un autre questionnaire plus simple, utilisé par les cliniciens, le questionnaire FACE (annexe 3). Il permet de repérer un usage nocif en population générale.

IV.2.1 Chez la femme enceinte

Devant l'absence de seuil de toxicité de l'alcool sur le fœtus, il est recommandé de ne pas consommer d'alcool du début jusqu'à la fin de la grossesse (figure 32) (77).



Figure 32: Zéro alcool pendant la grossesse d'après (77)

La **consultation pré-conceptionnelle** chez les femmes en âge de procréer permet d'apporter des informations sur la consommation d'alcool pendant la grossesse avant même que celle-ci soit débutée. L'arrêt de la contraception pour désir d'enfant est le moment idéal pour lancer l'entretien.

Lorsque la grossesse a débuté, lors de la première consultation prénatale la question sur la consommation d'alcool doit être posée systématiquement, puis idéalement à chaque consultation. Les questionnaires AUDIT et AUDIT-C sont les plus utilisés chez les femmes enceintes (78). Un professionnel de santé qui repère chez une femme enceinte une consommation d'alcool en cours ou récente doit l'orienter très rapidement vers un centre d'addictologie.

IV.2.2 Repérage chez le sujet âgé

Chez les séniors, il faut mettre en place un **repérage plus ciblé** auprès des sujets à « haut risque », c'est-à-dire repérer les patients ayant des facteurs de prédisposition de mésusage (sexe masculin, tabagisme, difficultés sociales).

Les praticiens peuvent également se baser sur la clinique et la biologie (VGM, gamma-glutamyltransférase et CDT). Ces biomarqueurs ne sont pas spécifiques mais peuvent donner des informations complémentaires après la déclaration de la consommation par le patient.

Pour le repérage, les questionnaires sont des supports généralement bien acceptés par les sujets âgés. Plusieurs tests sont utilisables notamment l'AUDIT-C, le questionnaire FACE étant plus rarement utilisé bien que son utilisation soit possible (74).

IV.2.3 Repérage chez l'adolescent

L'adolescence est une période de vulnérabilité à l'expérimentation des substances psychoactives. Chez les jeunes, il faut opter pour une approche empathique et favoriser un climat de confiance. Plusieurs questionnaires sont utilisables, le **test AUDIT restant la référence**. L'INSERM recommande l'utilisation de tests plus adaptés aux jeunes comme le CRAFT (annexe 5) et le TSTS (79, 80). Ces deux tests permettent d'analyser d'autres risques associés comme les accidents, les suicides ou encore l'utilisation d'autres toxiques. Ces tests permettent

d'identifier des facteurs de fragilité et d'autres comportements comme le *binge drinking*.

De manière générale, lorsqu'un mésusage est constaté, celui-ci doit être notifié dans le dossier médical du patient. De plus, le praticien doit rechercher des comorbidités addictologiques, somatiques et psychiatriques du mésusage. Ensuite, le patient doit être orienté vers un centre de soin adapté comme les centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). La prise en charge sera adaptée en fonction de l'état de dépendance du patient. L'intervention peut alors être brève ou nécessiter l'hospitalisation du patient.

V. La prise en charge thérapeutique du mésusage d'alcool.

V.1 Objectif de la prise en charge

L'objectif principal du traitement du mésusage de l'alcool est l'amélioration de la qualité de vie du patient. La prise en charge thérapeutique et psychologique du patient est individuelle et peut être adaptée en fonction de la sévérité du mésusage. Une des clés de la réussite du traitement est le climat de confiance, l'écoute, l'empathie et l'absence de jugement de l'équipe médicale. Une « pierre angulaire » va alors se créer entre le patient, l'équipe médicale et la famille. Cette « alliance » va établir conjointement les objectifs de consommation, ainsi que les problèmes à résoudre et les objectifs attendus.

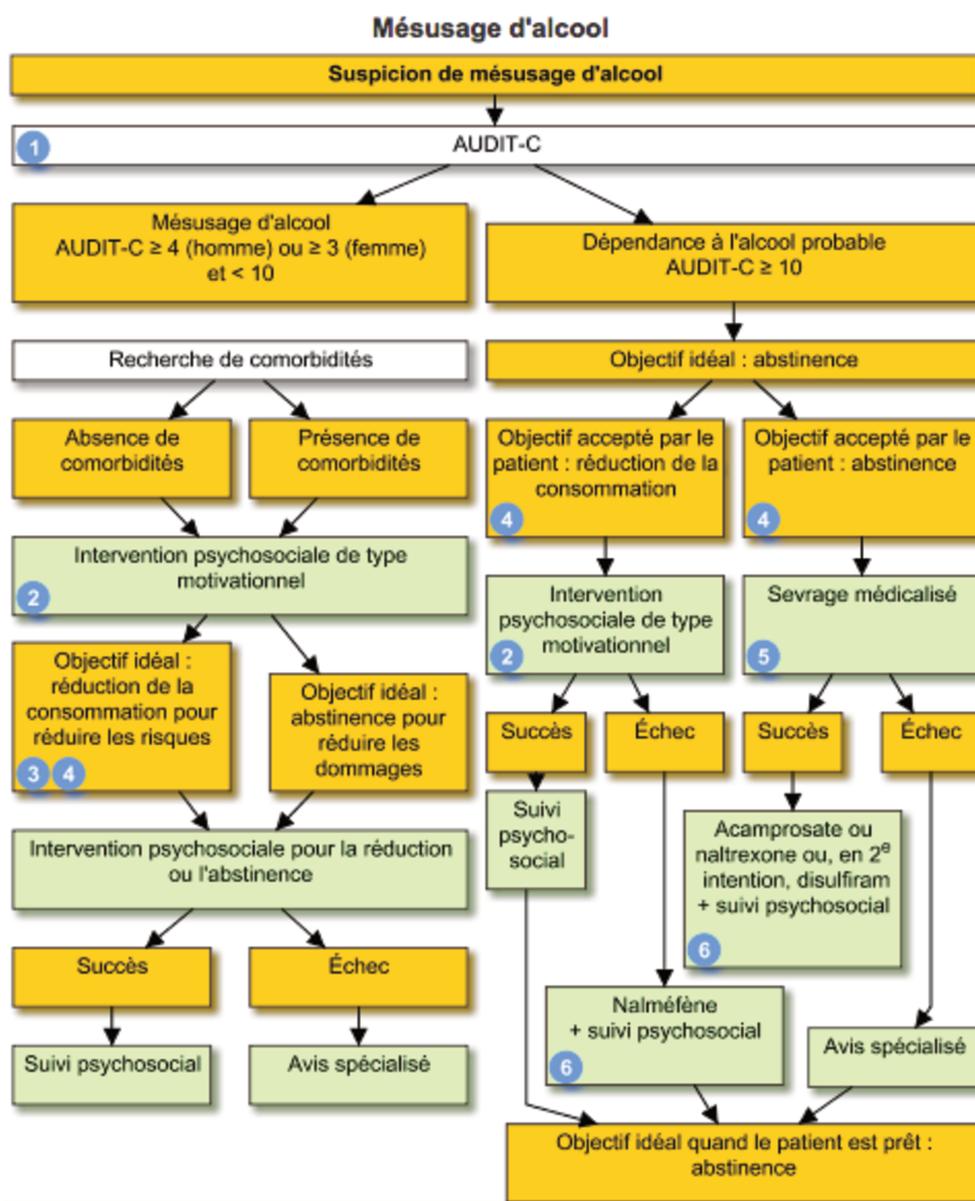


Figure 33 : Prise en charge d'un mésusage d'alcool d'après (81)

La prise en charge du patient ayant un mésusage de l'alcool dépend du **score qu'il a obtenu au questionnaire AUDIT-C**. La psychothérapie est l'élément central de la prise en charge. Les thérapeutiques médicamenteuses sont associées à cette psychothérapie chez les patients dépendants qui ont obtenu un score égal ou supérieur à 12 au questionnaire AUDIT-C (figure 33).

Auparavant, les cliniciens ne laissaient pas le choix aux patients et le seul objectif possible était l'arrêt total de la consommation. Désormais, **deux objectifs sont possibles** : le patient peut choisir entre l'abstinence et la réduction de sa consommation. Si l'objectif de l'abstinence est choisi, l'intervention se fait en deux étapes : le patient doit passer par une étape de sevrage, puis par une étape de maintien de l'abstinence.

Abstinence :

L'abstinence était avant le seul objectif de consommation chez les personnes dépendantes (82), mais il a été montré que certaines personnes pouvaient avoir une rémission de leur alcoolodépendance sans abstinence. Une étude réalisée en Grande-Bretagne a montré que 46 % des patients suivis pour un problème de dépendance à l'alcool ont préféré un objectif de réduction de consommation. Les résultats se sont montrés satisfaisants (23 % de succès chez les patients avec un objectif de « réduction » contre 30 % chez les patients avec un objectif « d'abstinence ») (83).

Lors de l'évaluation initiale, le professionnel de santé doit accepter l'objectif que se fixe le patient, que ce soit l'abstinence ou la réduction de consommation.

Réduction de consommation :

Dans le cas d'un objectif de réduction de consommation, **le sevrage n'est pas nécessaire**. Cette étape de réduction de consommation peut être précédée d'une étape de préparation. Elle permet de réaliser une évaluation somatique, psychiatrique et sociale, mais aussi d'analyser l'état de motivation du patient, ainsi que la mobilisation de son entourage.

En France, un patient qui choisit l'objectif « réduction de consommation » se fixe une limite de 21 verres standards par semaine si c'est un homme ou de 14 verres standards si c'est une femme. Mais chaque patient étant différent, certains n'arrivent

à progresser que par palier. Le professionnel de santé doit adapter les objectifs de réduction. En effet, il doit considérer toute réduction de consommation comme significative et toute diminution des jours avec consommation excessive comme bénéfique pour le patient (84).

Les professionnels se basent sur les recommandations du « *National Institute for Health and Care Excellence* » afin de fixer avec le patient les objectifs de consommation les plus adaptés (85).

Chez les patients ayant une dépendance sévère à l'alcool, ou ceux ayant un mésusage associé à une comorbidité physique ou psychiatrique significative, l'abstinence est l'objectif de consommation le plus adapté. Cependant, si le patient ne souhaite pas s'engager vers l'arrêt de la consommation, le professionnel de santé doit alors orienter la prise en charge et l'accompagnement vers une réduction de consommation associée à la prise en charge des comorbidités.

Chez les patients ayant une consommation nocive ou une dépendance peu sévère sans comorbidité, avec un soutien familial important, la réduction de consommation est l'alternative la plus adaptée. Cependant, selon la volonté du patient, l'abstinence est également possible.

V.2 Place de la psychothérapie

La psychothérapie désigne le traitement ou l'accompagnement par un individu compétent (psychologue, psychothérapeute ou psychiatre) d'une ou plusieurs personnes souffrant de troubles psychiques ou somatiques.

La **psychothérapie est prééminente** dans l'arsenal thérapeutique de l'alcoolisme. Elle a évolué au cours des années avec l'apparition de nouvelles approches analytiques, sociales, systémiques, corporelles, motivationnelles et cognitivo-comportementales. Sous des formes diverses, elle occupe une place essentielle dans la prise en charge du patient. Elle est **utilisée en combinaison avec les thérapeutiques médicamenteuses** afin d'obtenir un effet additif. Les interventions psycho-sociales s'utilisent à tous les stades de la prise en charge du patient. Elles permettent de favoriser l'initiation d'un arrêt de consommation, de maintenir ou encore de réduire la consommation d'alcool.

Pour qu'un patient suive une psychothérapie, il faut qu'il **accepte son mésusage** de l'alcool. Un modèle a été proposé par deux psychologues, *Arthur Freeman* et

Michael Nolan, afin d'expliquer la place de la psychothérapie selon les différentes phases de motivation d'une personne dépendante à l'alcool (86) (figure 34).

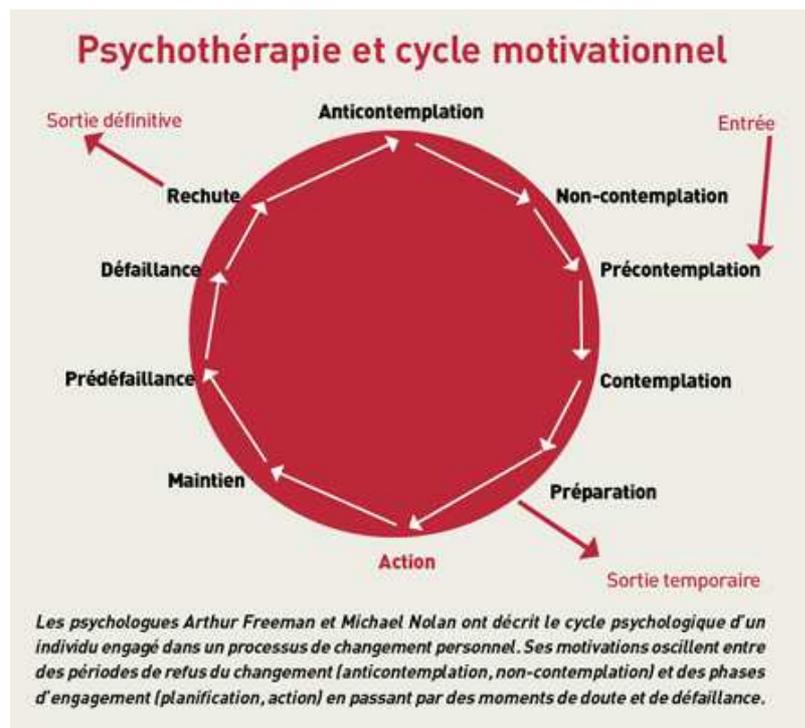


Figure 34 : Psychothérapie et cycle motivationnel selon A. Freeman et M. Nolan d'après (86).

Il existe plusieurs phases dans le processus de changement par la psychothérapie :

- « Anti contemplation : le patient refuse toute aide de la psychothérapie.
- Non contemplation : c'est une phase où le patient considère que la psychothérapie ne s'avère pas être une solution.
- Pré contemplation : le patient commence à comprendre les bienfaits d'une psychothérapie. Cette phase apparaît généralement après l'apparition d'anxiété, de dépression ou encore d'un isolement social (perte d'emploi, divorce).
- Contemplation : c'est dans cette phase qu'il faut intervenir ; le patient est ambivalent et se pose des questions. Il admet qu'il a un problème et commence à étudier les possibilités et le coût psychologique et financier du changement de sa consommation. C'est une phase de préparation ; le patient est confronté par son entourage à son mésusage.
- Phase de détermination ou de planification : c'est la phase où le patient prend rendez-vous avec un thérapeute. C'est le moment où le patient dit « Tel jour j'arrête ! »
- Phase d'action : la personne décide d'arrêter de boire ; on observe une modification progressive de ses comportements.
- Phase de maintenance : Le patient maintient son changement de comportement.

→ *Pré-défaillance* : Phase où le patient se pose des questions sur l'intérêt de la psychothérapie et exprime une nostalgie des anciens comportements.

→ *Rechute* : Le patient arrête la thérapie et « retombe » dans la consommation. »

Ce processus est cyclique : le patient peut revenir dans la phase de pré contemplation et refaire plus ou moins vite le parcours et revenir dans une phase d'action. Le psychothérapeute aide le patient afin que celui-ci passe d'un stade à l'autre du cycle le plus rapidement possible (figure 34).

V.2.1 Les interventions brèves

Les professionnels de santé utilisent les interventions brèves chez les patients qui ne demandent pas d'aide pour un mésusage de l'alcool. Le mésusage a été préalablement repéré par le professionnel de santé. Celui-ci propose alors au patient de dialoguer sur son « problème avec l'alcool ».

Cette **technique n'est pas standardisée**, elle peut se délivrer en une séance unique ou au contraire sous forme de séances répétées. C'est l'exemple des interventions faites aux urgences suite à une IEA ; elles sont uniques et sans suivi.

Pour l'OMS, les interventions brèves doivent être proposées :

- Aux hommes qui ont obtenu un score entre 7 et 12 au questionnaire AUDIT ou ayant une consommation supérieure ou égale à 25 verres d'alcool par semaine.
- Aux femmes ayant obtenu un score entre 6 et 12 au questionnaire AUDIT ou ayant une consommation supérieure ou égale à 21 verres d'alcool par semaine.

L'OMS propose d'aborder les éléments suivants lors d'une intervention brève :

- ➔ Il faut expliquer les résultats du test de repérage en indiquant au patient que sa consommation est à risque.
- ➔ Informer le patient sur les risques qu'il encourt s'il ne change pas son mode de consommation.
- ➔ Faire choisir un objectif de changement de comportement.
- ➔ Il faut rappeler les limites à ne pas dépasser (pas plus de 21 verres par semaine chez l'homme et 14 verres par semaine chez la femme)

- « Encourager en expliquant que chez les personnes ayant une consommation à risque l'objectif est de revenir à un usage social de l'alcool » (87).

Le NIAA propose lui un programme en quatre étapes « *Ask, Assess, Advise, At follow up continue support* » :

- Quantifier la quantité d'alcool consommée.
- Evaluer les dommages liés à la consommation.
- Informer et conseiller sur les risques et les dommages liés à la consommation d'alcool.
- Assurer le suivi de la prise en charge.

L'efficacité des interventions brèves est discutée. Elles peuvent être utilisées chez les patients ayant un usage à risque et chez les étudiants afin de réduire la fréquence des *binge drinking*. Cependant, l'efficacité n'est pas démontrée chez les patients ayant une dépendance modérée à sévère et l'utilisation chez les femmes enceintes n'est pas encore établie (88).

Les effets des interventions brèves peuvent se ressentir jusqu'à deux ans après l'intervention. Au-delà, il est utile de les répéter, car les effets de l'intervention brève ont tendance à se dissiper avec le temps.

V.2.2 Interventions psychosociales

V.2.2.1 Psychothérapie motivationnelle

William R. Miller et *Stephen Rollnick* ont développé le concept d'entretien motivationnel (EM) dans les années 1980. **L'entretien motivationnel est issu de la convergence entre la science et la pratique.** Ce type d'entretien était utilisé initialement pour les problèmes l'alcool, mais s'est étendu par la suite à de multiples situations comme le tabagisme, l'addiction aux jeux ou encore les troubles de l'alimentation (89).

Les EM sont fondés sur l'ambivalence du patient. Le patient doit alors prendre une décision en mesurant les avantages et inconvénients du maintien ou de l'arrêt de sa consommation.

Cette psychothérapie est largement utilisée aux USA. Elle se déroule généralement en six séances de dix à soixante minutes. Ces entretiens sont basés sur la théorie

du changement, ils ont pour but d'aider le patient à prendre une décision vis-à-vis de son mésusage et sur le changement de ses comportements pathologiques (90).

Le psychothérapeute doit centrer les entretiens sur la personne en utilisant une **attitude empathique et valorisante**. Cette attitude amène le patient à devenir acteur de sa prise en charge. L'entretien motivationnel doit alors être orienté vers un objectif précis de consommation, cet objectif ayant été préalablement fixé avec le patient. On parle alors d'entretien directionnel. Le thérapeute ne doit pas contredire ou affronter le patient, car « la persuasion directe n'est pas la meilleure approche pour changer ».

Les EM ont plusieurs avantages : ils sont ouverts à la famille et l'entourage, ceci permettant une prise en charge globale du patient et ils sont également la forme de thérapie la moins onéreuse (91).

V.2.2.2 Thérapies cognitivo-comportementales

Les interventions cognitivo-comportementale (TCC) sont de plus en plus utilisées dans la prise en charge des addictions. Elles constituent une approche pertinente dans la prise en charge des patients ayant un problème de dépendance à l'alcool. Pour obtenir de bons résultats, la motivation du patient est primordiale.

Les TCC se basent sur un « **déficit des capacités à répondre au stress par défaut de coping** » : le patient n'arrive en effet pas à faire face aux situations susceptibles de favoriser la consommation (92).

C'est une autre approche particulière, car elles permettent de **modifier la perception de soi, la perception du monde et de la société**. Les TCC analysent l'influence des pensées et des émotions du patient sur son comportement.

C'est l'exemple du programme vidéo « PHARES » : il s'agit d'un programme vidéo projeté en groupe ou de manière individuelle visant à augmenter les compétences du patient dans l'organisation de la vie quotidienne, notamment pour éviter les ré-alcoolisations, et de faciliter ses relations sociales et professionnelles (93).

Le but des TCC est de modifier la façon de penser des patients dépendants. C'est l'aspect cognitif. Mais également de modifier la façon d'agir, c'est l'aspect comportemental.

Ces thérapies sont centrées sur les problèmes psychiques du patient, au lieu de chercher les causes des problèmes du patient. Les TCC aident à trouver des techniques pratiques pour lutter contre les rechutes (94).

V.3 Sevrage alcoolique

Pour les patients ayant pour objectif l'abstinence, la prise en charge de l'addiction à l'alcool se fait en deux phases distinctes : une phase de sevrage suivie d'une phase de maintien de l'abstinence.

Chez les personnes dépendantes, à l'arrêt de consommation, **des troubles cliniques peuvent apparaître** : anxiété, agitation, tremblements, sudation, altération de la conscience, mais aussi nausées, céphalées, tachycardie et insomnie. On parle de syndrome de sevrage, qui évolue en général spontanément favorablement en une semaine. Mais il peut se compliquer, avec survenue de crises convulsives, d'hallucinations, voire de *delirium tremens*.

Le sevrage alcoolique résulte d'une prise en charge pluridisciplinaire, car il s'agit d'une « maladie biopsychosociale » (95). Les recommandations françaises de la conférence « Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant » restent de nos jours la référence pour le sevrage alcoolique. L'explication du déroulement du sevrage au patient permet une meilleure gestion des complications (96).

Néanmoins, il nécessite un élément important qui est l'adhésion du patient au projet thérapeutique. Il sera par conséquent **adapté en fonction du degré de motivation du patient**. Actuellement, les sevrages alcooliques peuvent être réalisés en institution ou en ambulatoire.

V.3.1 Ambulatoire ou hospitalisation ?

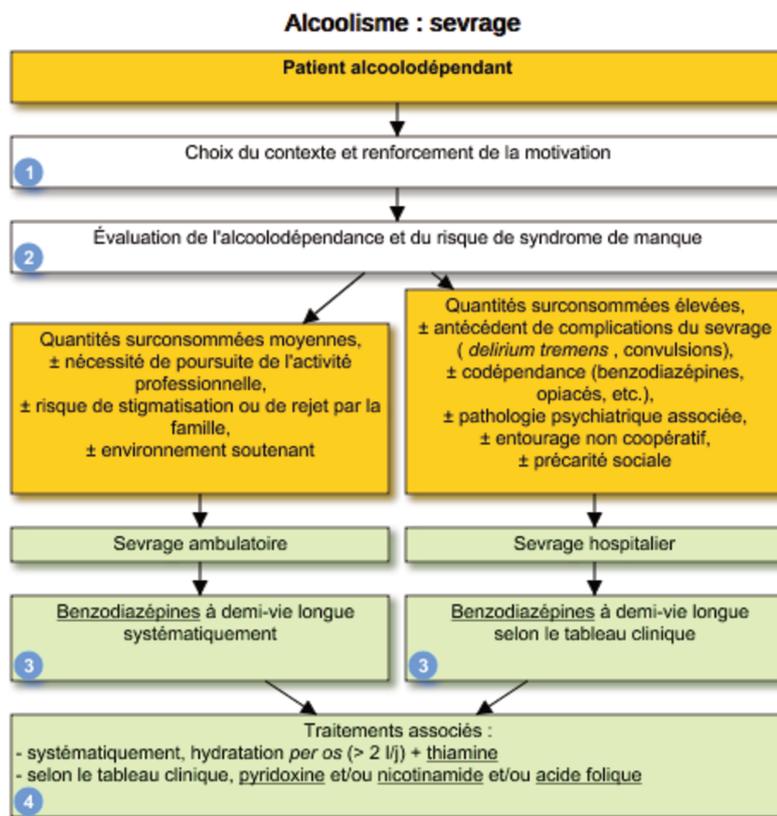


Figure 35 : Sevrage alcoolique d'après (81).

Le sevrage en institution dans les services de gastro-entérologie, alcoologie ou médecine interne « facilite l'intégration du patient dans un suivi psychothérapeutique » et permet de limiter les complications de l'alcoolodépendance (97).

Le **sevrage en institution est indiqué lorsqu'il existe une pathologie organique associée, une maladie psychiatrique ou une désocialisation importante** (figure 35). L'hospitalisation est parfois demandée par le patient lui-même, lorsque celui-ci souhaite s'isoler et faire une « coupure symbolique ». Un sevrage en institution soustrait le malade de son environnement, ce qui limite les situations de ré-alcoolisation, l'observance au traitement est garantie et la surveillance est continue. Il permet de gérer les symptômes de sevrage les plus sévères et de traiter les pathologies et poly-dépendance associées.

Hospitalisation, mais pour combien de temps ?

En France, la conférence de consensus de 1999 indique qu'il n'est pas nécessaire de poursuivre un séjour plus de dix jours sauf cas particuliers. Il faut

savoir que la phase physiologique de sevrage physique dure cinq jours. Une enquête a été réalisée auprès de 360 structures françaises possédant des services d'alcoologie spécialisés et comparée à une étude similaire américaine. Les hospitalisations françaises sont en moyenne de 10 jours (5 à 29 jours) contre 4 jours en moyenne aux USA. **Une hospitalisation prolongée apparaît donc inutile** (98).

Le sevrage en ambulatoire demande au patient de faire le deuil de l'alcool et du lieu où il s'alcoolisait. Les patients préfèrent ce type de sevrage car il permet de poursuivre une activité professionnelle. De plus, les patients n'officialisent pas ainsi leur statut de « malade » (98).

Le sevrage a lieu au domicile du patient, chez un proche ou au sein d'un groupe d'entraide avec l'appui d'un réseau de soin en addictologie.

Ce type de sevrage est **contre indiqué chez les patients isolés**, chez les patients ayant des pathologies somatiques graves, chez les patients ayant des antécédents de *delirium tremens*, chez les poly-toxicomanes, ou encore chez les patients peu motivés soumis à des facteurs d'entraînement à la consommation importante (98).

Dans le cas d'un traitement en ambulatoire, le traitement par benzodiazépines (BZD) contre indique la conduite de véhicule.

Le **sevrage en ambulatoire est moins onéreux** que celui en institution et si les indications et contre-indications sont respectées, l'efficacité est identique à celui en institution. Il nécessite la surveillance du patient par le médecin traitant et les acteurs de soins associés. Cependant, la surveillance est discontinuée et le patient reste exposé aux facteurs environnementaux, sources d'inobservance et de rechute.

V.3.2 Techniques de sevrage

→ Hydratation :

L'hydratation (> 2L/j) du patient est un **élément central du sevrage**. La voie orale est préférée et l'apport d'électrolytes doit être varié : sous forme de soupe, d'eau, de sirop ou encore de jus de fruit. La voie veineuse n'est utilisée qu'en cas de vomissements incoercibles ou chez les patients associant agitation, tachycardie, hyperventilation et troubles sensoriels (99).

Le sevrage alcoolique peut se compliquer par une crise comitiale généralisée ou un *delirium tremens* avec un risque de mortalité importante. Afin de suivre l'évolution des symptômes du sevrage, la SFA se réfère à une échelle appelée **échelle de**
108

Cushman ou score de Rueff (tableau 15). Elle permet la surveillance des symptômes, d'alerter l'équipe médicale de leur aggravation et d'adapter la thérapeutique avant l'apparition de complications mortelles (100).

Cette échelle comprend sept items : trois constantes et quatre symptômes spécifiques du sevrage. L'analyse permet d'avoir une évaluation rapide de l'état de sevrage du patient. Il faut savoir qu'un score supérieur à 15 ou un score supérieur à 12 et/ou présence d'hallucination indique un pré-*delirium tremens* (hallucination, trouble de la vision, trouble de l'audition).

Tableau 15 : Echelle de Cushman d'après (100)

Encadré 1. – Échelle de Cushman.

	0	1	2	3
Pouls*	< 80	81-100	101-120	> 120
PA systolique**	< 135	136-145	146-155	> 155
Fréquence respiratoire*	< 16	16-25	26-35	> 35
Tremblement	0	De la main en extension	Tout le membre supérieur	Généralisé
Sueur*	0	Paumes	Paumes et front	Profuse
Agitation	0	Discrète	Généralisée, contrôlable	Généralisée, incontrôlable
Troubles sensoriels	0	Gêne par le bruit, la lumière, prurit	Hallucination critiquée	Hallucination non critiquée

* Critères valables en l'absence de fièvre (température < 38 °C).

** Critères valables entre 31 et 50 ans. Ajouter 10 mm de Hg au-delà de 50 ans.

Score et intensité
 0-7 : minime 8-14 : moyenne 15-21 : sévère

➔ Benzodiazépines :

A cette hydratation, est **ajouté un traitement à base de BZD** en raison de leur effet neuroprotecteur. Lors du sevrage, ce sont les BZD à demi-vie longue qui sont utilisées, car elles s'avèrent plus efficaces sur la prévention des crises convulsives. Les molécules à demi-vie courte sont plus sujettes aux effets rebonds à la fin du traitement. Les BZD ne sont pas utilisées de manière systématique et leur posologie est adaptée en fonction de la sévérité du syndrome de sevrage (101).

Deux méta-analyses réalisées par Mayo-Smith montrent une diminution significative des symptômes du sevrage avec les benzodiazépines *versus* placebo (99). Les résultats ont été confirmés par les études de Lohr (102). Les propriétés pharmacologiques des benzodiazépines entraînent une réduction des complications du sevrage, notamment du risque de *delirium tremens* et de convulsions. De plus, les BZD ont la capacité, en particulier le diazépam, de

diminuer la libération de noradrénaline, d'ACTH et du cortisol, ce qui renforce l'anxiolyse.

Il existe deux types de protocole de sevrage :

→ Protocole standard ou fixe

C'est le protocole le plus ancien et le plus économique. Il a l'avantage d'être simple d'utilisation, mais n'est pas toujours adapté. Etant donné que les doses efficaces de BZD sont variables d'un patient à un autre, certains patients seront donc victimes de l'imprécision du dosage : pour la même dose de benzodiazépines, certains patients seront en effet trop sédatisés et d'autres resteront agités.

→ Le protocole symptomatique ou adaptatif

C'est un protocole personnalisé adapté aux symptômes du patient. Chaque délivrance de BZD est proportionnelle au score de l'index clinique de *Cushman* (103).

Ce programme de soin utilise des doses de BZD plus faibles et des durées de prescription plus courtes que le protocole standard. Mais il nécessite une évaluation régulière et plus de personnel. Il s'applique plus facilement au sevrage en milieu hospitalier.

Les méta-analyses de Mayo-Smith ont également montré que le sevrage symptomatique est aussi efficace que le protocole standard et permet d'administrer une quantité moindre de BZD pendant une durée beaucoup plus courte. Ce protocole peut également être utilisé chez les patients avec des antécédents de syndrome de sevrage (104).

La France utilise davantage le protocole standard, car un programme symptomatique nécessite plus de personnel et un service d'alcoologie adapté. Or, certains sevrages sont réalisés dans des services d'urgence peu spécialisés.

De manière générale, lors d'un sevrage en ambulatoire, c'est le **diazépam** (Valium®) per os qui est utilisé, car il possède un court délai d'action.

Il existe deux schémas de prescription :

- 20 à 40 mg par jour pendant trois jours puis réduction en quatre à sept jours et arrêt.
- 60 mg le premier jour puis diminution d'un comprimé de 10 mg par jour jusqu'à arrêt.

Les prescriptions au-delà d'une semaine sont à éviter, sauf cas particuliers (convulsions, hallucinations, anxiété) (96).

Dans les cas plus sévères, lors d'une hospitalisation, la posologie peut être supérieure à celle de l'AMM. Le praticien peut alors prescrire le diazépam à la posologie de 60 à 80 mg par jour répartie en trois ou quatre prises.

Chez le patient insuffisant hépatique, l'oxazépam (Seresta®) à une posologie pouvant aller jusque 200 mg/j est privilégié. La posologie utilisée est supérieure à celle de l'AMM.

Utilisé outre-Atlantique, le lorazépam (Temesta®) peut être utilisé dans certains cas particuliers tels que les personnes âgées et les adolescents.

Lors d'apparition d'un *delirium tremens*, la prise en charge en milieu hospitalier est nécessaire et l'administration d'une BZD (diazépam ou midazolam) par voie intraveineuse s'avère indispensable. Le *delirium tremens*, s'il est traité le plus précocement possible, disparaît généralement après deux à trois jours de traitement. Dans la majorité des cas, une amnésie partielle de la crise est constatée.

Sevrage : situations spécifiques :

→ Poussée hypertensive :

Lors de la survenue d'une poussée hypertensive pendant le sevrage, les praticiens utilisent la **clonidine (Catapressan®)** injectable. La posologie doit être adaptée au cas par cas, de manière à ce que la baisse de la pression artérielle ne dépasse pas 25 % du niveau initial dans l'heure suivant l'injection (102).

Les bêta-bloquants ne sont pas recommandés en monothérapie, car ils perturbent l'échelle de Cushman. La fréquence cardiaque est un élément important pour évaluer l'état de sévérité du sevrage. Ces molécules sont utilisées chez les patients pour traiter une hypertension de sevrage ou chez les patients coronariens, ceux-ci toujours en association aux BZD.

→ Crises comitiales

Elles s'observent 48h après l'arrêt de la consommation d'alcool. Il s'agit de crises généralisées récidivantes et sans anomalie au niveau de l'électroencéphalogramme.

Après élimination de toute autre étiologie, le praticien peut alors prescrire une injection intraveineuse de diazépam ou de **clonazépam (Rivotril®)**.

→ Agitation

Les neuroleptiques peuvent être utilisés chez les patients présentant un sevrage agité avec hallucinations. De manière générale, les praticiens utilisent les butyrophénones, notamment **l'halopéridol (Haldol®)**. Celui-ci est prescrit et associé aux BZD à des posologies s'étalant de 2 à 10 mg en IV (105).

→ Vitamines :

Des troubles neurologiques lors du sevrage peuvent apparaître par carence en **vitamines B1 et B6**. Les origines du déficit en thiamine chez l'alcoolodépendant sont diverses : carence d'apport, diminution de la phosphorylation de la thiamine et troubles de l'absorption digestive. De plus, lors du sevrage, la reprise de la nutrition ou la perfusion de sérum glucosé vont mobiliser les réserves de thiamine, ce qui renforce la carence en vitamine B1 de l'alcoolodépendant (105).

En prophylaxie, chez le patient avec absence de malnutrition, la posologie per os est de 500 mg/j pendant cinq jours, puis relais à la dose de 250 mg/j pendant deux semaines.

En curatif, lors de suspicion d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, la thiamine est administrée en IV à plus forte dose s'étalant de 500 à 1000 mg/j pendant cinq jours, puis à la posologie de 250 mg/j per os pendant une durée d'une à trois semaines.

La vitamine B6 ou pyridoxine peut être prescrite quelques jours, mais la posologie doit être limitée et la durée ne doit pas dépasser un mois en raison des effets neurotoxiques.

La niacine ou vitamine PP est associée aux vitamines B1 et B6 pour éviter le risque encéphalopathie pellagreuse.

L'adjonction de magnésium n'est pas systématique : sa prescription est mise en place seulement en cas d'hypokaliémie ou hypo-magnésémie.

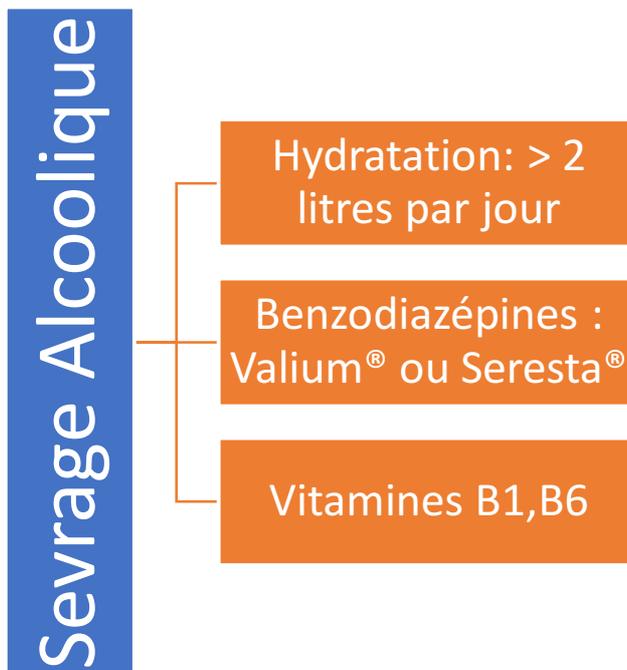


Figure 36 : Triade du sevrage alcoolique

En résumé, un sevrage alcoolique **associe une benzodiazépine à demi-vie longue, des vitamines B1 et B6 et une hydratation importante** (figure 36). Le patient est souvent angoissé, agité, sujet aux hallucinations. Dans les cas les plus sévères, il est parfois nécessaire de le protéger des conduites dangereuses par des moyens de contention.

V.4 Maintien de l'abstinence : « ancien objectif »

Une fois le sevrage réalisé le patient n'est pas guéri, ; il doit suivre un travail psychologique afin de ne pas rechuter. Ce travail est réalisé en ambulatoire par la coordination du médecin généraliste, du centre d'addictologie et des groupes d'anciens buveurs type « alcooliques anonymes ». Des phases de ré-alcoolisation étant possibles, il ne faut pas culpabiliser le patient, mais plutôt l'inviter à en parler afin de mieux les comprendre. Pendant cette phase, les traitements favorisant le maintien de l'abstinence sont associés à la psychothérapie. En France, trois spécialités bénéficient d'une AMM dans cette indication : Esperal®, Aotal® et la naltrexone (tableau 16).

Tableau 16 : Liste des spécialités ayant une AMM dans le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant

Spécialités	Aotal® 	Revia® (NSFP) 	Espéral® 
DCI	Acamprosate	Naltrexone	Disulfirame
Pharmacodynamie	Antagoniste NMDA	Modulateur opiacé : antagoniste μ	Inhibiteur de ALDH créant un effet antabuse si ingestion d'alcool
Indication	Aide au maintien de l'abstinence chez le patient dépendant en association à une prise en charge psychologique	Aide au maintien de l'abstinence chez le patient dépendant. Traitement institué après la phase de sevrage et associé à une prise en charge psychologique	Adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de la dépendance
Posologie	1,3 à 2 g/j réparti en 2 ou 3 prises pendant 12 mois	50-100 mg/j pendant 3 à 6 mois	800-1200 mg/j de J1 à J4 puis 400 mg/j de J5 à J7, puis 200 mg/j pendant 5 à 6 mois
Intention	Première	Première	Seconde
Utilisation chez l'adolescent	Pas d'AMM chez les < 18 ans ; utilisation au cas par cas après échec des psychothérapies seules	Pas d'AMM chez les < 18 ans ; utilisation au cas par cas après échec des psychothérapies seules	Pas d'AMM chez les < 18 ans ; utilisation au cas par cas après échec des psychothérapies seules

Utilisation chez la femme enceinte	Utilisation possible selon la balance bénéfice/risque, nécessite un avis multidisciplinaire impliquant au moins médecin traitant, addictologue et obstétricien.	Utilisation possible selon la balance bénéfice risque, nécessite un avis multidisciplinaire impliquant au moins médecin traitant, addictologue et obstétricien.	Utilisation interdite pendant la grossesse en raison des risques inconnus chez le fœtus
Utilisation chez le sujet âgé	Possible	Possible	Possible
Contre-indications	Insuffisance rénale et allaitement	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance hépatique sévère ou hépatite aiguë - Dépendance aux opiacés - Association à la méthadone - Sujet âgé en absence d'étude spécifique 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance hépatique sévère - Insuffisance rénale - Insuffisance respiratoire - Diabète - Atteinte neuropsychique - Atteinte cardiovasculaire - Prise de boissons alcoolisées ou substance contenant de l'alcool < 24 h

Principaux EI	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles digestifs (nausée, vomissement, douleur abdominale) - Troubles cutanés (prurit, rash) - Troubles sexuels (baisse de la libido, dysérection) 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles digestifs (nausée, vomissement, douleur abdominale) - Troubles neuropsychique (anxiété, vertige, asthénie) - Troubles cutanés (prurit, rash) - Troubles sexuels 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles digestifs (Nausée, vomissement, douleur abdominale ; goût métallique) - Troubles hépatiques (élévation des transaminases) - Troubles neuropsychiques (polynévrites des membres inférieurs, névrite optique, confusion)
---------------	--	---	---

V.4.1 Naltrexone

La naltrexone est un **antagoniste compétitif spécifique des récepteurs aux opiacés** localisés dans le système nerveux central et périphérique. Cependant, le mécanisme d'action de la naltrexone chez le sujet alcoolodépendant est mal élucidé. Elle bloquerait chez le sujet alcoolodépendant l'effet de renforcement positif induit par la sécrétion d'opioïdes endogènes.

La naltrexone n'est pas un antidote et son utilisation ne provoque pas d'effet antabuse s'il y a consommation d'alcool.

Des études randomisées et réalisées en double aveugle ont montré l'efficacité de la naltrexone *versus* placebo (106). Les patients ont été suivis pendant 12 semaines

de traitement et l'analyse a montré une différence significative avec le placebo, la naltrexone diminuant de moitié le taux de rechute après le sevrage.

La naltrexone n'empêche pas la consommation, donc en cas de consommation d'alcool les patients traités ressentent une diminution des effets positifs de l'alcoolisation, ce qui entraîne une diminution de l'envie de boire et donc une **diminution du *craving***.

Anton a montré que pour être efficace au maximum, la naltrexone doit être associée à une TCC (107). En effet, l'efficacité est optimale lorsque la naltrexone, à la posologie de 50 mg/j, est associée à une TCC à raison d'une séance par semaine. La naltrexone diminue la sensation « positive » de consommation d'alcool et la thérapie permet de résister à l'envie de consommer de l'alcool : les effets sont donc additifs, voire synergiques.

L'observance est souvent mitigée chez les patients traités. De nos jours, la naltrexone reste encore un traitement discuté. Une méta-analyse regroupant plus de vingt études multicentriques a montré que la naltrexone ne diminuait pas le risque de récurrence de consommation, mais limitait le nombre de jours de consommation massive (108).

La posologie est de 50 mg/j pendant trois à six mois, mais chez certains patients la posologie peut être augmentée à 100 mg/j. La tolérance au traitement est généralement bonne. Les effets indésirables comme des céphalées, nausées, augmentation des enzymes hépatiques sont mineurs mais peuvent provoquer des arrêts de traitement dans 15 % des cas.

Un **épuiement de l'effet est également observé** : après quatorze semaines de traitement, l'effet de la naltrexone est alors identique à celui du placebo. Le taux de rechute étant important, un suivi par un psychologue est donc indispensable même après les six mois de traitement.

De nouveaux schémas d'administration sont apparus et une utilisation de la naltrexone de manière séquentielle a été proposée par Henala chez les patients ayant eu un traitement initial de douze semaines de naltrexone (109). Celui-ci proposait alors au patient de prendre la naltrexone à la demande lorsqu'il ressentait

l'envie de boire. Cela a permis de limiter les consommations importantes et excessives des patients sevrés. Une autre forme a également été testée aux USA chez 627 patients, avec une injection mensuelle de la forme retard de naltrexone pendant une durée de six mois (109). Mais ces modes d'administration sont encore peu utilisés en Europe.

Utilisation chez la femme enceinte :

Chez la femme enceinte, d'après le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, les données publiées sont peu nombreuses, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. La naltrexone n'est pas tératogène chez l'animal. En pratique, il faut rassurer la patiente quant au risque malformatif. La poursuite de la naltrexone est possible quel que soit le terme de la grossesse.

V.4.2 Acamprosate – Aotal®

L'acamprosate possède une structure similaire à celle de deux acides aminés neuromédiateurs, la taurine et le GABA et passe facilement la barrière hémato-encéphalique. Au niveau pharmacologique, il **stimule la neuromédiation inhibitrice GABAergique**. Il va donc s'opposer à l'effet excitateur des acides aminés, tels que le glutamate, en agissant sur le récepteur NMDA.

L'acamprosate aurait également une deuxième action sur certains canaux calciques. Il réduirait encore l'hyperexcitabilité du système nerveux induite par le sevrage alcoolique. La diminution de l'hyperstimulation glutamatergique et la potentialisation de l'effet GABAergique donne à l'acamprosate un effet neuroprotecteur.

Comme la naltrexone, les premières études ont démarré dans les années 1990. L'étude de Lhuintre JP *et al.* avait comparé 2 groupes : 181 patients recevant 1,3 g d'acamprosate et 175 patients recevant un placebo. L'acamprosate avait un effet positif supérieur à celui du placebo sur le taux de rechute et entraînait une diminution plus importante du taux sérique de γ -GT (110).

Les γ -GT ne sont pas des marqueurs spécifiques de l'alcoolisme, mais une augmentation de leur taux sérique est synonyme de souffrance hépatique.

Plusieurs autres études ont été réalisées à ce sujet, notamment les travaux de Pelc *l et al.* Ceux-ci ont montré que l'acamprosate est plus efficace que le placebo. En effet, le taux de rechute des patients sous placebo était plus important, mais cet effet était optimal si la posologie d'acamprosate était augmentée à 2 g/j (111).

Une méta-analyse publiée en 2004 a montré que les effets de l'acamprosate étaient comparables à ceux de la naltrexone *versus* placebo vis-à-vis du taux de rechute des patients (112).

Le traitement par l'acamprosate est généralement bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont des troubles digestifs, des céphalées et un prurit. La durée du traitement est au maximum d'un an.

Pour les **personnes pesant moins de 60 kg**, la posologie est 1,3 g/j répartis en 3 prises : 2 comprimés le matin, 1 le midi et 1 le soir. Pour les **patients ayant un poids supérieur à 60 kg**, la posologie est de 2 comprimés 3 fois par jour.

Chez la femme enceinte, d'après le CRAT, les données publiées sont peu nombreuses, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. L'acamprosate n'est pas tératogène chez l'animal. En pratique, il faut rassurer la patiente quant au risque malformatif, la poursuite de l'acamprosate est possible quel que soit le terme de la grossesse.

V.4.3 Disulfirame – Espéral®

C'est une molécule ancienne, dite à effet antabuse. En effet, elle **inhibe l'acétaldéhyde déshydrogénase** (ADH) ce qui entraîne une accumulation d'acétaldéhyde, le métabolite toxique de l'éthanol. L'accumulation d'acétaldéhyde est responsable de plusieurs symptômes, notamment des flushs, l'apparition de nausées et vomissements, de vertiges, d'hypotension artérielle, d'une tachycardie et de palpitations, ce qui provoque chez le patient un véritable « dégoût de l'alcool ». L'efficacité de la molécule a été rapidement testée par *Fuller et Roth* (113).

Dans cette étude publiée en 1979, 128 hommes ont été répartis en 3 groupes :

- Patients recevant 250 mg par jour de disulfirame
- Patients recevant 1 mg par jour de disulfirame
- Patients ne recevant pas de disulfirame

A la fin de l'étude, 25 % des patients recevant 250 mg de disulfirame sont devenus abstinents contre 21 % dans le groupe recevant seulement 1 mg de disulfirame et seulement 12 % dans le groupe ne recevant pas de disulfirame.

Ces résultats ont été confirmés par l'étude de Chick J *et al.* dans les années 1990 qui ont comparé l'effet de l'Espéral® à celle de la vitamine C. La consommation moyenne d'alcool était beaucoup plus faible chez les patients sous disulfirame et deux tiers de ces patients souhaitaient continuer le traitement (114).

Le disulfirame est un traitement de seconde ligne : il est réservé aux patients très motivés, ayant une bonne compréhension de leur dépendance et seulement s'ils ne présentent pas de syndromes dépressifs (115). Le disulfirame peut être prescrit chez le patient abstinent lorsque celui-ci a peur de reconsommer.

De nos jours, le disulfirame est de moins en moins utilisé car il peut entraîner des effets indésirables graves. **Le risque d'hépatite idiosyncrasique est en effet non négligeable.**

L'hépatite idiosyncrasique se manifeste généralement après deux mois de traitement et peut aboutir dans certains cas au décès. Ce traitement nécessite donc un suivi régulier du bilan hépatique, à savoir tous les 15 jours pendant deux mois puis une fois tous les trois mois.

L'Espéral® peut également être source d'effets indésirables cardiaques, tels que infarctus du myocarde, hypotension, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, qui peuvent survenir chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiaques ou cérébraux.

A ces risques hépatiques et cardiaques s'ajoute le risque de polyneuropathies des membres inférieurs et de névrite optique. Le praticien doit donc avant toute prescription évaluer les antécédents du patient. **Les effets du disulfirame peuvent encore s'observer deux semaines après son arrêt** du fait d'une élimination lente.

L'utilisation de l'Espéral® pendant la grossesse est déconseillée. Les données concernant son risque de fœtopathie est peu documenté, mais les conséquences d'un effet antabuse peuvent être grave pour le fœtus. Le praticien doit rassurer la patiente et l'orienter vers un traitement à base d'acamprosate ou de naltrexone.

V.4.4 Association de médicaments

Le mécanisme d'action des molécules présentées ci-dessus étant différent, **il est possible de les associer**. *Anton* a montré que l'association acamprosate et disulfirame était bénéfique. Dans cette étude, les patients recevaient un traitement de fond à base d'acamprosate et un traitement à base de disulfirame à prendre lorsqu'ils étaient confrontés à un contexte propice à la consommation. Le taux d'abstinence était de 55 % chez les patients recevant l'association acamprosate-disulfirame contre 21 % pour les patients recevant seulement l'acamprosate (116). *Petrakis I-L et al.* ont eux montré que l'effet de l'association naltrexone-disulfirame n'était pas supérieur aux monothérapies (117).

Kiefer F et Wiedeman K ont cherché à prouver que la combinaison naltrexone-acamprosate était plus efficace. Les résultats ont montré que l'effet de la combinaison persiste toujours douze semaines après l'arrêt du traitement. L'association pourrait être intéressante chez les malades ayant une réponse insuffisante à l'une des monothérapies (118).

En résumé, chez les patients ayant choisi l'abstinence comme objectif de consommation, **il est conseillé d'utiliser en première intention l'Aotal® ou la naltrexone**. Chez un patient ayant des troubles hépatiques, il est préférable d'utiliser l'Aotal®. Si l'effet de la monothérapie n'est pas suffisant, le praticien peut éventuellement prescrire la bithérapie Aotal®-naltrexone en respectant les posologies respectives des deux molécules. Par contre, **l'Espéral® est un traitement de seconde intention**, à utiliser en cas d'inefficacité des autres molécules ; il peut être proposé chez les patients motivés mais à risque de rechute importante.

V.5 Réduction de la consommation : « nouvel objectif »

En France, il existe plusieurs molécules qui possèdent une AMM dans le maintien de l'abstinence : le disulfirame, l'acamprosate et la naltrexone citées dans la partie précédente. Mais il existe également **deux molécules ayant une AMM dans l'aide à la réduction de la consommation** : le Selincro® depuis décembre 2013 et le Baclocur® depuis octobre 2018 (tableau 17).

Tableau 17 : Liste des spécialités ayant une AMM dans l'aide à la réduction de consommation

Spécialités	Selincro®	Baclocur®
		
Générique	Non	Baclofène
Laboratoire	Lundbeck	Ethylpharm
Pharmacodynamie	Modulateur opiacé : antagoniste μ et δ et agoniste partiel κ	Analogue du GABA et agoniste du récepteur GABA-B
Indications (AMM ou RTU)	Réduction de la consommation chez le patient adulte dépendant avec une consommation à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. En association à une psychothérapie.	<ul style="list-style-type: none"> - Aide au maintien de l'abstinence après un sevrage chez les patients dépendants à l'alcool - Réduction majeure de la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants à haut risque jusqu'au niveau de faible

		consommation telle que définie par OMS en association à une psychothérapie
Posologie	Si besoin : 18 mg/j Maximum pendant 6 mois	Posologie maximum : 80 mg/j à fractionner en 3 prises
Utilisation chez la femme enceinte	L'utilisation est envisageable quel que soit le terme de la grossesse si l'on n'est pas absolument sûr que la patiente puisse réduire, voire suspendre, sa prise d'alcool sans traitement	Contre-indiqué
Utilisation chez les adolescents	Possible	Contre-indiqué
Utilisation chez le sujet âgé	Possible	Possible
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Patient traité par un analgésique opioïde - Patient ayant des antécédents récents de dépendance aux opioïdes - Chez les patients ayant une consommation récente d'opioïde - Insuffisance hépatique sévère - Insuffisance rénale sévère - Patient ayant un antécédent de syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> - Prise concomitante d'un ou plusieurs médicaments d'aide au maintien de l'abstinence ou de réduction de la consommation - Comorbidités psychiatriques sévères (schizophrénie, troubles bipolaires, dépression sévère)

	de sevrage aigu à l'alcool	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale, cardiaque et respiratoire sévère - Epilepsie - Maladie de Parkinson - Insuffisance hépatique sévère - Conduite de véhicule ou usage de machine au cours de la période de titration - Grossesse
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles digestifs - Troubles neuropsychiques (céphalées, somnolence, insomnies, tremblements, vertige, paresthésie) - Troubles cardiaques (palpitations, tachycardie) - Hyperhidrose 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles digestifs - Troubles neuropsychiques (somnolence, insomnies, dépression, vertiges, paresthésie) - Troubles sexuels - Perte de poids

V.5.1 Baclofène-Baclocur®

V.5.1.1 Historique du baclofène

Pour rappel, le baclofène est un analogue structural du GABA. Il possède une action anti-spastique. Il ralentit la transmission des réflexes mono- et polysynaptiques grâce à une action agoniste sur les récepteurs GABA-B de la moelle épinière.

Au niveau clinique, il atténue considérablement les spasmes douloureux, les automatismes et les clonies.

Le Liorésal®-Baclofène est une « vieille » molécule qui possède une AMM depuis 1975 dans le traitement des contractures musculaires involontaires, dans le traitement de la spasticité d'origine neurologique comme dans la sclérose en plaques ou dans les contractures spastiques des affections d'origine médullaire ou d'origine cérébrale. Dans ces indications, la posologie quotidienne se situe entre 30 et 75 mg/j.

En neurologie, le baclofène peut être utilisé par voie orale ou par voie intrathécale, ce qui permet une diffusion directe dans l'espace méningé. Le baclofène étant une molécule peu lipophile passant difficilement la barrière hémato-encéphalique, la voie intrathécale est utilisée lors des états de spasticité aigus et sévères nécessitant une intervention rapide.

Le baclofène *per os* est autorisé jusqu'à la dose maximale de 80 mg/j en ville et 120 mg/j en milieu hospitalier. Dans les années 90, des neurologues ont mis en évidence des effets indésirables potentiellement graves. Le baclofène peut entraîner en effet en cas de surdosage des convulsions, un syndrome de sevrage, voire parfois un coma.

Utilisation du baclofène en alcoologie (figure 37) :

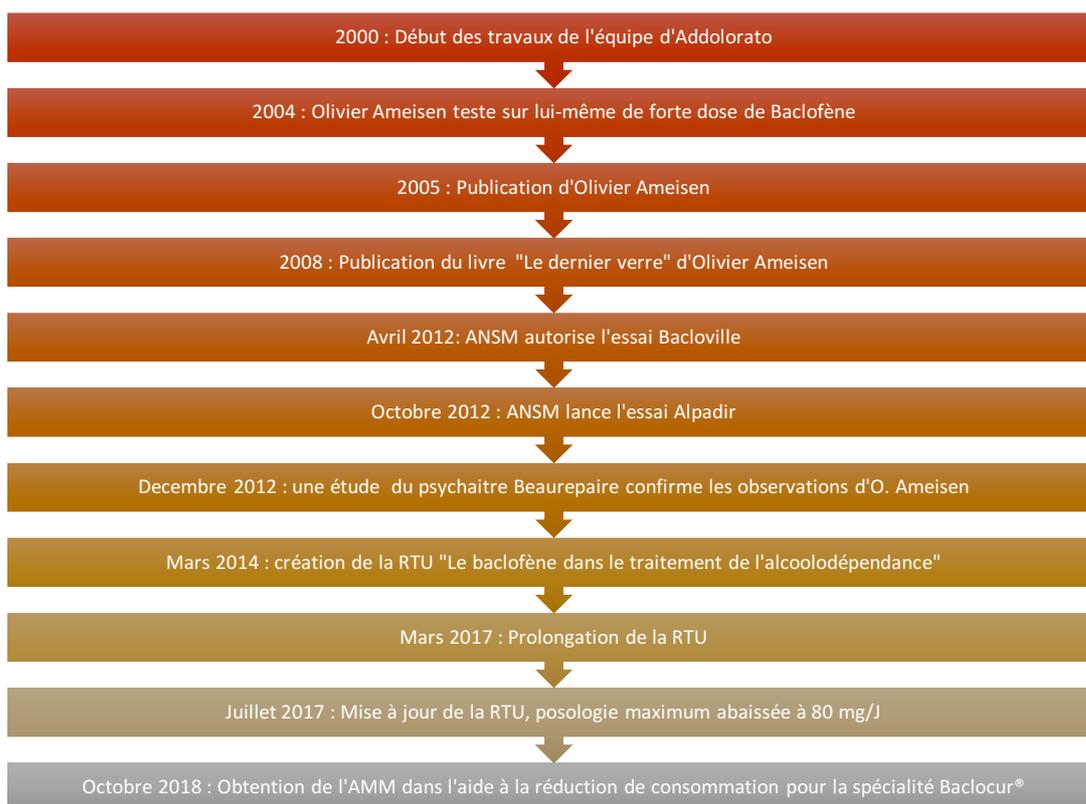


Figure 37 : Historique de l'utilisation du baclofène en Alcoologie

V.5.1.2 Début des travaux de l'équipe d'Addolorato (2000)

L'utilisation du baclofène dans la problématique de l'alcool est assez récente, la toute première étude chez l'homme datant de 1993.

La similitude d'action du baclofène et du GABA interpelle et c'est dans les années 2000 que l'équipe d'Addolorato commence à publier des données sur l'efficacité du baclofène chez les patients alcoolodépendants (119).

En 2002, les italiens publient un premier essai clinique. Un essai composé de 40 patients, 20 sous baclofène à la posologie de 30 mg/j et 20 patients sous placebo. Seulement 7% des patients sous baclofène sont restés abstinents au bout de 3 mois de traitement contre 21% chez les patients sous placebo (120).

En 2007, les scientifiques italiens Colombo et Addolorato réalisent un nouvel essai plus large. Ils ont suivi 84 patients atteints de cirrhose séparés en deux groupes : patients sous placebo et patients traités par baclofène 30 mg/j, les patients étant suivis pendant 12 semaines. Dans cette étude, les patients ont également bénéficié d'un soutien psychologique. Les résultats furent meilleurs : le taux d'abstinence était

alors de 71 % chez les patients sous baclofène contre 29 % chez les patients sous placebo (121).

Cette étude a fait beaucoup parler d'elle dans les services d'addictologie et de gastro-entérologie car elle portait sur des patients atteints de cirrhose parfois à un stade avancé. L'étude révèle donc que le baclofène peut être utilisé chez les patients alcoolodépendants avec insuffisance hépatique sévère.

V.5.1.3 Travaux d'Olivier Ameisen (2004)

En 2004, un cardiologue français, Olivier Ameisen, alcoolodépendant, publie son propre cas clinique. Son mésusage d'alcool étant réfractaire à tous les autres traitements disponibles, ce médecin s'est auto-administré du baclofène à fortes doses en transposant un protocole utilisé sur des modèles animaux. Après une période de titration, le cardiologue a utilisé une posologie de 270 mg/j pendant 5 semaines. Olivier Ameisen décrit alors que le baclofène l'a rendu totalement indifférent à l'alcool (122).

Suite à cette publication, le cardiologue se lance dans une lutte acharnée afin de faire reconnaître l'intérêt du baclofène dans la maladie alcoolique.

Il s'agit en effet d'une nouvelle vision de la lutte contre l'alcoolisme. A l'époque, les molécules disposant d'une AMM avaient pour but de maintenir une abstinence totale contrairement au baclofène qui lui a pour objectif une réduction de la consommation d'alcool. Cette publication va être sujette à de nombreuses polémiques de la part des addictologues qui eux conservaient leur faveur pour une abstinence totale.

Le cardiologue français **publie alors son autobiographie en 2008**, « Le dernier verre » (figure 38). La publication de ce livre et sa médiatisation ont entraîné une hausse des prescriptions du baclofène et de nombreux patients se sont tournés vers leurs médecins afin de se procurer le « traitement miracle » (123) (figure 39).

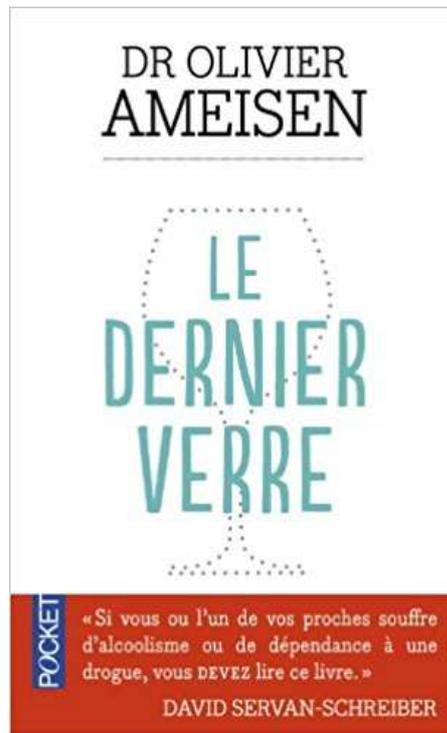


Figure 38 : Le dernier verre d'Olivier Ameisen

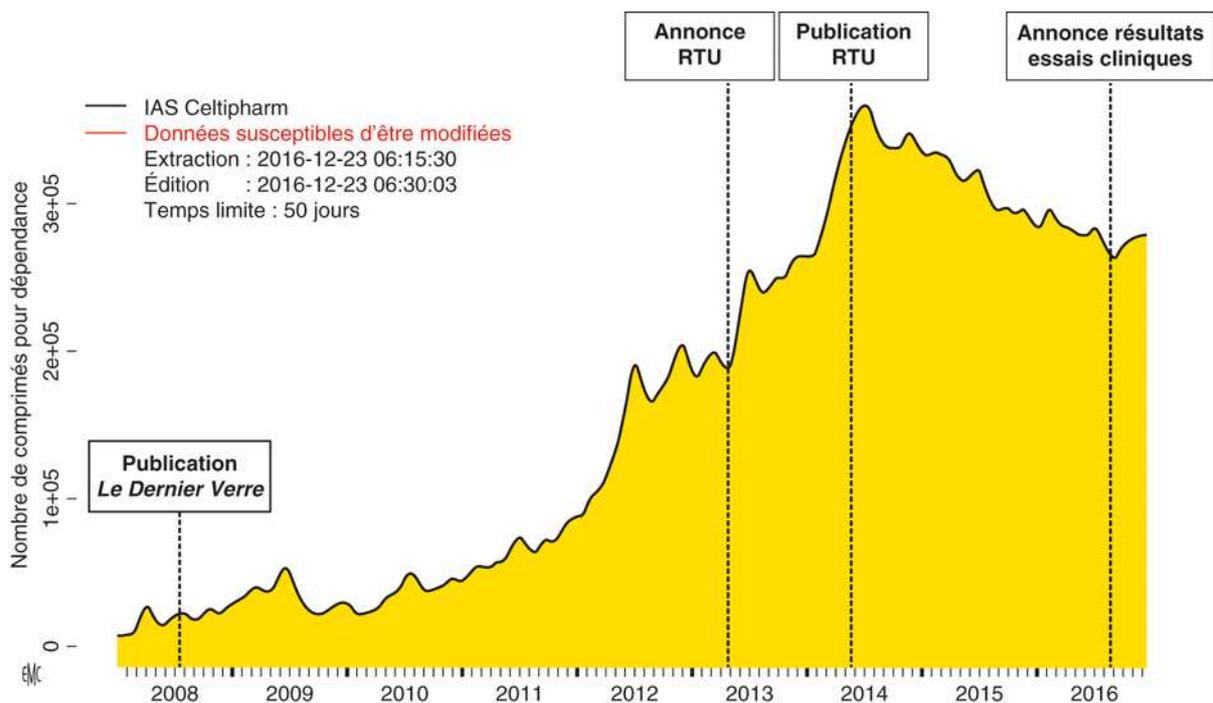


Figure 39 : Prescription du Baclofène depuis la parution du livre " Le Dernier Verre " d'après (123).

De nombreuses associations de patients et de médecins prescripteurs se sont alors formées, comme « Aubes » ou « Baclofène », afin de soutenir la cause du cardiologue français. Un certain nombre de psychiatres, comme le parisien Beurepaire, et des addictologues, comme le suisse Gache, ont rapidement prôné l'utilisation du baclofène hors AMM. L'étude menée en décembre 2012 par le

psychiatre Renaud Beaurepaire a confirmé les observations d'Olivier Ameisen (124).

V.5.1.4 Prescription hors AMM

Entre 2009 et 2015, 213 000 patients ont reçu du baclofène hors AMM. Une enquête menée par la sécurité sociale a montré que la plupart des prescriptions émanait des médecins généralistes, mais que la prescription à fortes doses était beaucoup plus fréquente chez les spécialistes (125).

Devant l'augmentation croissante des prescriptions de baclofène hors AMM, **l'ANSM s'est tout d'abord opposée à sa prescription** en 2011, en mettant en garde les prescripteurs car l'efficacité du baclofène n'était pas clairement établie et que son utilisation était sujette à de nombreux effets indésirables non négligeables. L'agence du médicament appelait donc à la prudence. En effet, le baclofène étant une molécule sédatrice, l'association avec d'autres médicaments anxiolytiques ou avec l'alcool est potentiellement dangereuse. De plus, les remontées d'effets indésirables sévères des centres de pharmacovigilance entre 2011 et 2013 sont nombreuses : apparition de convulsions, de confusions, voire même de suicides. L'imputabilité n'est pas prouvée, mais ces effets indésirables ne sont pas négligeables.

Consultation d'avis multidisciplinaire dans les thérapeutiques d'exception en addictologie (CAMTEA) :

Pour rappel, la prescription hors AMM consiste à prescrire une molécule sans respecter les spécifications inscrites dans son RCP. La prescription hors AMM est une pratique autorisée. L'article L.5121-12-1 (126) du code de la santé publique mentionne qu'une spécialité pharmaceutique peut être prescrite hors AMM en absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM ou d'une RTU sous réserve que :

- ➔ « *L'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'ANSM, cette recommandation temporaire ne pouvant excéder trois ans* »
- ➔ « *Le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient* »

En 2010, face à la forte augmentation des prescriptions hors AMM, à la demande des associations de malades et pour la lutte contre l'automédication de baclofène sur internet, le CHRU de Lille met en place le dispositif **CAMTEA** permettant de renforcer la surveillance des traitements prescrits hors AMM en addictologie, en particulier celui du baclofène. En France, les prescriptions de baclofène se faisait alors le plus souvent à des doses dépassant les 300 mg/j chez des patients consommant encore parfois de fortes quantités d'alcool.

Le dispositif **CAMTEA permet d'encadrer les prescriptions hors AMM** à partir de protocoles de soins et de surveillance prédéfinis (127). CAMTEA permet d'avoir un suivi régulier des patients par un médecin addictologue et un praticien de pharmacovigilance. Ce suivi permet d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du baclofène. Les notifications des effets indésirables sont quantitativement et qualitativement meilleure *via* le dispositif CAMTEA. Dans la pratique courante de médecine générale, les effets indésirables sont habituellement sous-notifiés.

Le pharmacien et la prescription hors AMM :

A son initiation, le dispositif CAMTEA était destiné exclusivement aux médecins, or les pharmaciens d'officine lors de la dispensation de baclofène hors AMM engagent leurs responsabilités. Les médecins addictologues, lors de la prescription de baclofène hors AMM, peuvent informer les pharmaciens d'officine que le patient est suivi par le dispositif CAMTEA. Cette liaison avec les médecins prescripteurs permet au pharmacien de dispenser le baclofène avec plus de sérénité.

Le pharmacien, *via* ce dispositif, est en mesure (127) :

- « *D'émettre des conseils aux patients par le biais de l'éducation thérapeutique.*
- *D'informer et répondre aux éventuelles questions des patients sur les dernières données scientifiques vis-à-vis de l'utilisation du baclofène dans le traitement du mésusage de l'alcool.*
- *De remonter les différents effets indésirables aux centres de pharmacovigilance, notamment ceux rapportés par les patients ne venant pas aux consultations CAMTEA.*
- *D'analyser les différentes interactions potentielles, via le dossier pharmaceutique du patient, notamment avec les traitements qui agissent également sur le système GABAergique, comme les benzodiazépines.*

- *De mieux caractériser les patients traités par baclofène, lors des enquêtes régionales. »*

Ce dispositif permettait aux pharmaciens de renforcer leur rôle d'accompagnement, le pharmacien d'officine ayant ainsi un rôle de relais entre patients et médecins prescripteurs.

V.5.1.5 Publication d'une RTU (2014)

Suite aux prescriptions croissantes et aux pressions subies par les associations de patients, l'ANSM décide en 2014 d'accorder une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène.

Le but de la RTU est de sécuriser l'utilisation du baclofène et de permettre d'améliorer les connaissances du baclofène en alcoologie. La première version publiée en 2014 autorisait donc la prescription de baclofène jusqu'à la posologie maximale de 300 mg/j à la fois dans le maintien de l'abstinence et dans la réduction de consommation.

Cette prescription nécessitait une bonne connaissance du traitement par le prescripteur et le respect de certaines règles imposées par les agences de sécurité du médicament.

Cette première version de RTU exigeait :

- Que le baclofène ne soit **mis en place qu'en seconde intention** après échec des médicaments possédant une AMM dans la réduction de consommation ou dans le maintien de l'abstinence.
- L'**exclusion des patients** présentant des troubles bipolaires, d'autres addictions, ou des troubles psychotiques.
- La **nécessité d'un avis d'un spécialiste** au-delà de la posologie de 120 mg/j et d'un avis collégial pour une posologie de 180 mg/j.

→ Contre-indications :

- Chez les patients avec insuffisance rénale terminale
- Chez les patients âgés de moins de 18 ans
- Chez les femmes enceintes, allaitantes, ou en âge de procréer et ne bénéficiant pas d'une contraception efficace
- Chez les conducteurs de véhicules lors de la période de titration

→ Adaptation de posologie :

- Titration : commencer par un demi comprimé de baclofène 10 mg trois fois par jour. Puis augmenter d'un demi comprimé tous les deux à trois jours.
- Quel que soit la posologie utilisée, il est nécessaire de répartir en 3 prises par jour.
- Solliciter l'avis d'un médecin alcoologue à partir de 120 mg/j.
- Solliciter l'avis collégial dans un service d'addictologie pour les patients dont la posologie atteint 180 mg/j et pour les patients de plus de 65 ans avec une posologie atteignant 120 mg/j.
- Ne pas dépasser la posologie de 300 mg/j
- Diminuer par palier de 10 à 15 mg tous les deux jours afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage.

→ Ordonnance :

La durée de prescription est d'un mois, **non renouvelable**. Le remboursement nécessite la mention « prescription sous RTU » sur l'ordonnance.

Le médecin doit informer le patient de la non-conformité de l'indication par rapport à l'AMM. Lors de la première prescription, celui-ci doit remettre au patient des fiches d'initiation et de suivi de traitement. Il doit informer le patient que la RTU permet le remboursement du médicament. Le médecin et le pharmacien doivent déclarer tout effet indésirable observé chez les patients traités par baclofène auprès des centres régionaux de pharmacovigilance.

Cette version fut largement critiquée, car, pour les praticiens, les patients ayant une pathologie psychiatrique ou des comorbidités addictives sont ceux qui présentent le plus mauvais pronostic et le baclofène s'avère pour eux le dernier traitement possible.

Une mise à jour de cette RTU a été publiée en mars 2017, la posologie maximale étant de 300 mg/j, avec une gestion identique du traitement.

V.5.1.6 Bacloville (2012)

Entre mai 2012 et juin 2013, l'étude française « Bacloville » a étudié 320 patients présentant un mésusage de l'alcool et âgés de 18 à 65 ans. Cet essai avait pour objectif d'analyser l'efficacité du baclofène dans la réduction de la consommation

d'alcool, ainsi que d'évaluer l'imputabilité du baclofène dans l'apparition de différents effets indésirables (128).

En 2016, lors du congrès mondial d'alcoologie, le professeur Phillipe Jaury a présenté les premiers résultats de l'étude « Bacloville » avec comme critère principal d'évaluation le maintien de l'abstinence ou une consommation médicalement correcte après douze mois de traitement. L'étude a montré 56,8 % de succès pour le groupe baclofène contre 36,8 % pour le groupe placebo. Ces résultats ont été confirmés en mars 2017 lors des journées annuelles de la SFA. Le baclofène démontrait alors une supériorité de 20 % par rapport au groupe placebo.

En **termes de tolérance**, l'étude soulignait que les effets indésirables courants, tels que maux de tête et asthénie, étaient présents dans le groupe baclofène (93 %) et dans le groupe placebo (87 %). La fréquence des insomnies, dépression et somnolence était plus importante chez les patients sous baclofène (44 % contre 31 % chez les patients sous placebo). La différence est aussi significative pour les effets indésirables graves. En effet, 19 % ont été observés dans le groupe baclofène contre 7 % dans le groupe placebo (128).

V.5.1.7 Baclophone (2016)

L'étude « Baclophone » du CHRU de Lille avait pour objectif d'évaluer la tolérance pendant la première année de traitement à base de baclofène chez 104 patients suivis en médecine générale par le biais d'entretiens téléphoniques. Cette étude s'est étendue au reste de la France en avril 2017. La posologie moyenne de baclofène était de 86,65 mg/j avec un minimum de 15 mg/j et un maximum de 270 mg/j.

Les résultats du rapport intermédiaire de la première année d'étude (du 1^{er} janvier 2016 au 1^{er} janvier 2017, réalisée dans les Hauts-de-France) ont montré onze effets indésirables parmi lesquels trois présentaient un niveau d'imputabilité du baclofène probable ou certain. Les huit autres effets indésirables avaient un niveau d'imputabilité possible ou douteux. Vingt-huit participants ont quitté l'étude avant la fin de l'année de suivi dont dix suite à l'apparition d'effets indésirables durant le traitement (figure 40). L'imputabilité des différents effets indésirables a été analysée

via l'échelle de *Naranjo* par le Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas de Calais (129).

Principales caractéristiques des EI ayant entraîné l'arrêt du baclofène

	Evénement(s) indésirable(s)	Gravité	Conso. OH concomitante	Dose de baclofène (mg/j)	Délai de survenue (j)	Imputabilité Baclofène (Naranjo \geq 5)
1	Sédation / Paresthésie	NG	Oui	150	32	OUI
2	Eruption cutanée sur le visage	NG	Oui	60	7	OUI
3	IMV	G	Oui	180	60	NON
4	Vertiges	NG	Oui	30	35	OUI
5	Douleurs gastriques	NG	Non	10	6	OUI
6	Douleurs musculaires	NG	Non	100	30	OUI
7	Impuissance sexuelle	NG	Oui	90	100	NON
8	Cytolyse hépatique	G	Non	60	15	OUI
9	Sédation	G	Non	90	15	OUI
10	Sédation	NG	Oui	120	15	OUI

G : grave, NG : non grave ; mg/j : milligramme par jour ; j : jours ; IMV : intoxication médicamenteuse volontaire

Figure 40 : Principales caractéristiques des EI ayant entraîné l'arrêt du baclofène dans l'étude Baclophone (rapport intermédiaire) d'après (129).

Les effets indésirables non graves, tels que sédation, éruption cutanée sur le visage, vertiges, troubles digestifs, douleurs musculaires, impuissance, ou encore sédation, sont des effets indésirables subjectifs qui sont rencontrés avec de nombreux traitements médicamenteux ; il est donc difficile d'établir l'imputabilité du baclofène.

Au total, 205 effets indésirables ont été recensés durant la première année de suivi. Ils concernaient majoritairement la *system organ class* (classification par discipline médicale) « affection du système nerveux » et « affections psychiatriques » (figure 41).

Événements indésirables les plus rapportés	n	Nombre de cas graves	Dose moyenne ± DS (mg/j)	Imputabilité Nombre de cas avec Naranjo ≥ 5 n (%)
Sédation*	53	2	85,3 ± 49,7	30 (56,6%)
Troubles digestifs	18	0	81,9 ± 44,4	7 (38,9%)
Vertiges	16	0	87,5 ± 67,2	9 (56,3%)
Troubles du sommeil	12	0	90,8 ± 32,6	2 (16,7%)
Douleurs musculaires	11	0	88 ± 21,6	4 (36,4%)
Confusion, troubles de la mémoire	11	0	90 ± 47,7	7 (63,6%)
Troubles de l'humeur, angoisse	10	1	76 ± 49,7	3 (30,0%)
Tentative de suicide, IMV	8	8	115 ± 43,4	1 (12,5%)

*Le terme sédation rassemble les termes sédation, somnolence, asthénie, fatigue, endormissement. Interprétation du score de Naranjo : 0 : imputabilité douteuse ; 1-4 : imputabilité possible ; 5-8 : imputabilité probable ; ≥ 9 : imputabilité certaine.

Figure 41 : Principaux effets indésirables observés lors de la première année de suivi de l'étude Baclophone d'après (129).

Plus précisément, un cas de crise d'épilepsie a été recensé. Il s'agissait d'un contexte d'autolyse chez une patiente avec des antécédents de crises convulsives avant la mise en route du baclofène. Huit autres cas de tentatives de suicide ont été observés lors du suivi, mais pour lesquels l'imputabilité du baclofène était difficile. En effet, l'imputabilité du baclofène a été possible dans un seul cas de suicide. Sur les sept cas restants, quatre patients avaient des antécédents de dépression ou une personnalité « *borderline* » et les trois autres cas concernaient des patients avec antécédents de tentative de suicide (129).

En résumé, le premier rapport de l'étude Baclophone n'a pas mis en évidence de problème de sécurité majeur avec l'utilisation du baclofène chez les patients alcoolodépendants. L'étude montre que pour certains effets indésirables (sédation, confusion), l'imputabilité du baclofène est élevée. Pour d'autres effets indésirables, comme les intoxications médicamenteuses, les troubles de l'humeur et les troubles du sommeil, l'imputabilité du baclofène reste discutable.

Cependant, le nombre de sujets et la durée du suivi de l'étude restent limités. L'étude s'est ensuite étendue à l'ensemble de la France métropolitaine durant l'année 2017 et devrait inclure entre 200 et 300 patients. La durée du suivi sera supérieure à un an, ce qui permettra d'évaluer la tolérance du baclofène à plus long terme.

V.5.1.8 Essai ALPADIR (2017) :

A plus forte posologie (> 150 mg/j), l'étude **ALPADIR** a suivi 320 patients (158 patients sous baclofène et 162 sous placebo). Cette étude a été divisée en plusieurs périodes dans un laps de temps de 30 semaines (130). L'ensemble des patients a également bénéficié d'un accompagnement psychologique durant toute la durée de l'étude.

L'étude était divisée en 4 périodes (figure 42) :

- Période de titration de 7 semaines
- Période d'entretien à la posologie de 180 mg/j de 17 semaines
- Période de décroissance progressive de 2 semaines
- Période de suivi après arrêt du traitement de 4 semaines

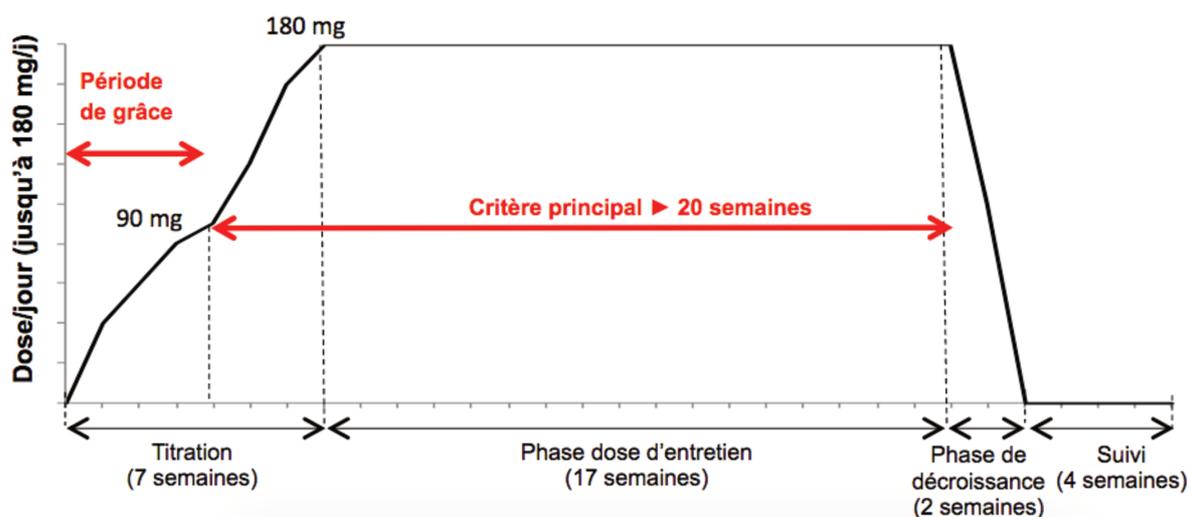


Figure 42 : Protocole de l'étude ALPADIR d'après (130)

Pendant l'étude, 130 patients ont quitté prématurément l'essai, respectivement 59 patients dans le groupe baclofène et 71 patients dans le groupe placebo (figure 43).

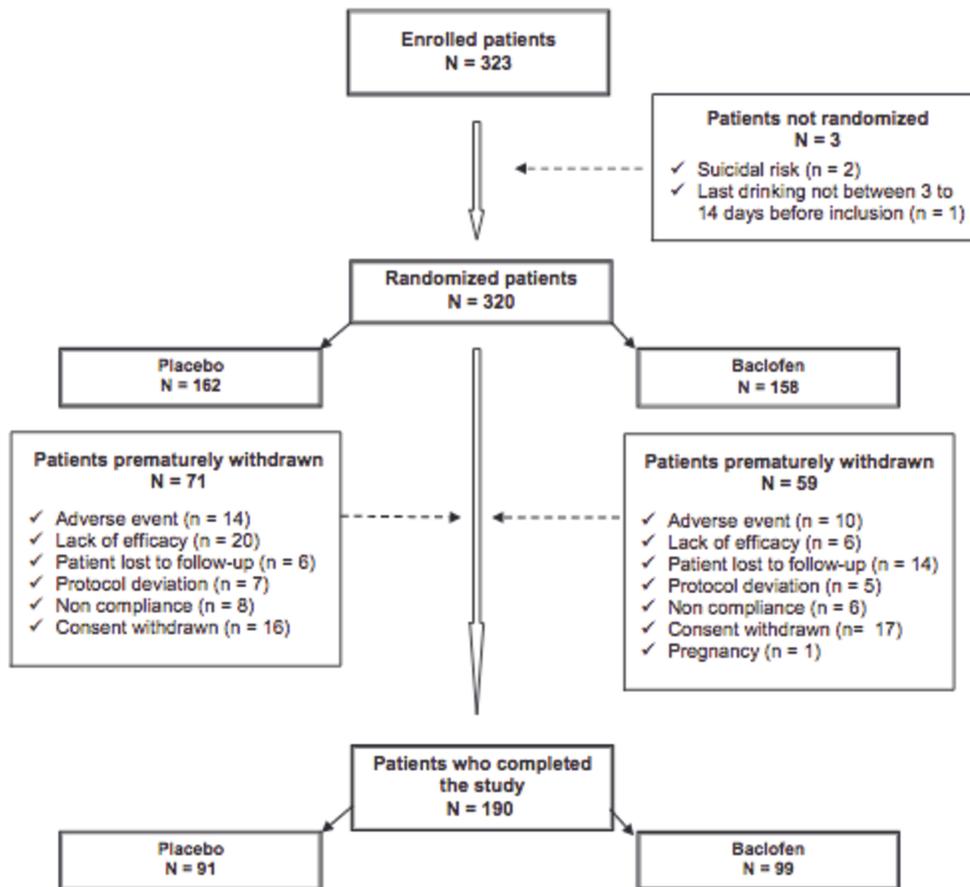


Figure 43 : Disposition des patients durant l'étude ALPADIR d'après (130).

Les critères d'évaluation :

- Le critère principal était le **pourcentage de patients** abstinents pendant 20 semaines consécutives de traitement.
- Les critères secondaires étaient la consommation d'alcool totale (**TAC**) en g/j et le nombre de jours de consommation excessive (**Heavy Drinking Day**).

En termes d'efficacité, l'étude n'a pas montré de différence significative sur le taux d'abstinence. En effet, le pourcentage de patients abstinents était faible dans les deux groupes : 11,9 % dans le groupe baclofène contre 10,5 % dans le groupe placebo.

Mais les résultats ont montré une diminution significative de consommation de 55,1 g d'alcool par jour pour le groupe baclofène contre une diminution de 44,2 g d'alcool par jour pour le groupe placebo (figure 44) (tableau 18).

Tableau 18 : Résultats ALPADIR d'après (130)

Moyenne des moindres carrés [95%IC]	Baclofène	Placebo	Différence avec le placebo	<i>p</i>
TAC g/J	-55,06	- 44,16	- 10,90	0,095
HDD/mois	-9,9	- 8,70	- 1,29	0,228

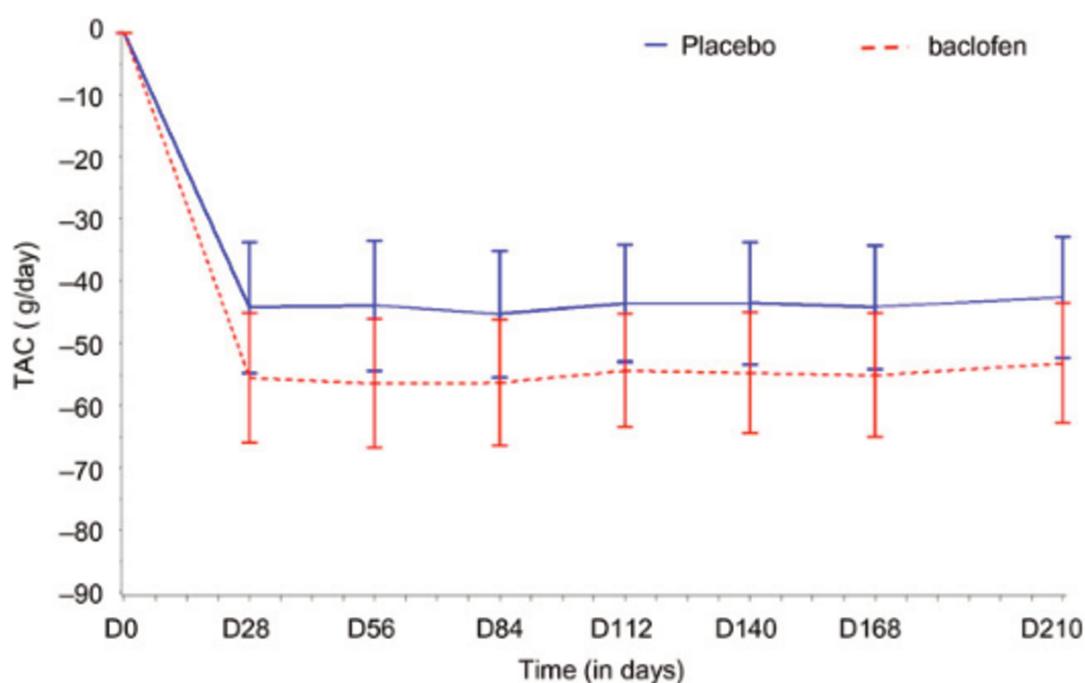


Figure 44 : Diminution de la consommation d'alcool durant l'étude ALPADIR (en g/jour) d'après (130)

ALPADIR s'est également intéressée à la **notion de craving** en utilisant le questionnaire OCDS. Ce test permet d'évaluer le *craving* des patients *via* un score compris entre 0 (faible *craving*) et 40 (*craving* élevé). Le test a été réalisé au début de l'étude et à la fin de l'étude. Cela a permis d'évaluer l'efficacité du baclofène sur l'envie de boire. Après 6 mois de traitement, le baclofène a diminué le score OCDS de 11,7 points contre 7,5 points pour les patients sous placebo. Ces résultats confirment donc l'effet anti-*craving* du baclofène.

Analyse post HOC d'un sous-groupe de patients (130) (tableau 19) :

L'étude comportait 215 patients (respectivement 106 dans le groupe baclofène et 109 dans le groupe placebo) ayant un niveau de risque de consommation élevée, voire très élevée, au début de l'essai. Chez les patients sous baclofène, une réduction de 89,3 g d'alcool par jour a été observée. Dans le groupe placebo, la

réduction était de 73,7 g d'alcool par jour, ce qui représentait une différence de 15,6 g d'alcool par jour entre le groupe baclofène et le groupe placebo.

En ce qui concerne la réduction des jours de forte consommation, dans le groupe placebo, les résultats montraient une diminution de 15,8 jours par mois contre 17,5 jours pour les patients sous baclofène, ce qui représentait une différence de 1,7 jours par mois entre le groupe baclofène et le groupe placebo.

Tableau 19 : Résultat analyse post hoc ALPADIR d'après (130)

Moyennes des moindres carrés [95%IC]	Baclofène	Placebo	Différence avec placebo	<i>p</i>
TAC g/J	-89,34	-73,74	-15,61	0,089
HDD/mois	-17,49	-15,77	-1,72	0,236

En **termes de sécurité**, l'étude a recensé un total de 2108 effets indésirables dont 1245 ont concerné le groupe sous baclofène. Les effets indésirables étaient présents dans les deux groupes, mais avec une plus grande incidence chez les patients sous baclofène. Les effets indésirables notés étaient la somnolence, les troubles du sommeil, des vertiges, des acouphènes et une asthénie. Ces effets indésirables apparaissaient pendant la période de titration et ont continué pendant toute la durée du traitement.

En **résumé**, ALPADIR n'a pas montré de différences significatives entre le placebo et le baclofène au niveau efficacité. Les taux d'abstinence obtenus sont plus bas que les taux d'abstinence « théoriques » attendus de 45 %. Cependant, l'étude a montré que sous baclofène une réponse clinique maximale est observée dès la fin du premier mois de traitement à la posologie de 90 mg/j, ce qui remet en cause la nécessité d'utilisation de « hautes doses » de baclofène.

Cette étude prouve également que l'effet placebo est important et persistant à la fois sur les TAC, HDD et sur l'effet anti-*craving*.

La méta-analyse de Pierce *et al.* (2018) a retenu 13 études (Addolorato, 2002, Addolorato, 2007, Beraha, 2016, Garbutt, 2010, Hauser, 2017, Jaury 2017, Krupitsky, 2015, Leggio, 2014, Müller, 2015, Ponizovsky, 2015, Reynaud, 2017, étude australienne Morley) ayant comparé le baclofène à un placebo pendant une durée d'au moins quatre semaines (131). Ces études ont étudié à la fois l'efficacité et la sécurité du baclofène, le critère principal de comparaison entre baclofène et placebo étant le pourcentage de patients abstinents à la fin des études.

Efficacité :

En ce qui concerne l'efficacité, les résultats sont divergents et plutôt décevants. Seules **trois études ont mis en évidence un effet significatif** du baclofène sur le pourcentage de patients abstinents. Dans ces trois études, le pourcentage de patients abstinents après trois mois de traitement par baclofène était respectivement de 70 %, 71% et 68 %. Sous placebo, les pourcentages de patients abstinents à la fin des études étaient respectivement de 21%, 29% et 24% (131).

De plus, ces études réalisées à des posologies s'étalant de 30 mg/j à 180 mg/j ont montré que **des fortes doses de baclofène ne sont pas plus efficaces** que des doses faibles. Ces études remettent en cause, comme l'étude ALPADIR, l'utilisation de posologies supérieures à 150 mg/j de baclofène.

La méta-analyse décrit **huit études négatives** sur le critère « pourcentage d'abstinents à la fin de l'étude ». Les posologies étaient également variables, de 30 à 180 mg/j (avec une moyenne de 153 mg/j). Les études de Beraja, Reynaud et Hauser, utilisant des posologies de baclofène supérieures à 150 mg/j, n'ont pas montré de différences significatives avec les patients sous placebo.

Il est donc **difficile de conclure sur l'efficacité du baclofène** dans le domaine de l'addiction à l'alcool car toutes ces études présentent des faiblesses méthodologiques. En effet, les patients inclus dans ces études étaient dépendants ou non, avaient des consommations d'alcool pouvant aller du simple au triple, et les posologies de baclofène utilisées variaient de 30 à 300 mg/j. Par ailleurs, le nombre de patients inclus dans ces études variaient considérablement de 32 à 320 patients.

Sécurité :

En termes de tolérance, les études de Garbutt *et al.* (2010), de Poznizovsky *et al.* (2015) et l'étude américaine de Hauser *et al.* (2017) ont révélé qu'à faible posologie les effets indésirables du baclofène sont peu nombreux et sans différence avec le groupe placebo. Les effets indésirables sont majoritairement de la somnolence, des maux de tête, de l'engourdissement et des éruptions cutanées (132).

L'étude allemande **BACLAD** a suivi 56 patients sous baclofène à des posologies allant jusque 270 mg/j (moyenne de 180 mg/j) pendant 12 semaines après une période de titration de 4 semaine (133). Les résultats ont montré une tolérance acceptable du baclofène et aucun effet indésirable grave. La seule différence significative émanait des vertiges. Ceux-ci étaient présents chez 17 % des patients dans le groupe baclofène contre 0 % dans le groupe sous placebo.

Ces différentes études montrent que **l'efficacité du baclofène à faible dose dans le domaine de l'addictologie reste floue**, le maintien de l'abstinence et la réduction de consommation ne sont pas clairement démontrés. Cependant, ces différentes études montrent que **l'utilisation du baclofène à faible posologie n'est pas source d'effets indésirables graves.**

V.5.1.10 Mise à jour de la RTU (juillet 2017)

En juillet 2017, l'ANSM publie une mise à jour de la RTU du baclofène chez les patients alcoolodépendants. Désormais, la **posologie maximale du baclofène ne doit pas dépasser 80 mg/j** et le traitement ne doit pas être interrompu brutalement : l'ANSM recommande au patient d'être revu par son médecin traitant afin de mettre en place une réduction progressive de la posologie. La réduction doit alors s'effectuer par paliers : l'ANSM recommande de diminuer de 10 à 15 mg tous les deux jours. Lors de la diminution de posologie, un suivi rapproché est recommandé, au moins mensuellement jusqu'à atteinte de la posologie de 80 mg/j.

Etude « Le Baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015 » (125) :

Cette mise à jour de la RTU a été publiée suite aux résultats de l'étude menée par la caisse nationale d'assurance maladie et l'INSERM entre 2009 et 2015.

Dans cette étude, la sécurité du baclofène a été comparée à celle des médicaments ayant une AMM dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Les patients inclus

dans l'étude étaient des patients « persistants ». Les patients débutant un traitement par baclofène, naltrexone, acamprosate ou nalméfène inclus dans l'étude devaient :

- « *Etre âgés de 18 à 70 ans.*
- *Ne pas avoir consommé d'opiacés.*
- *Recevoir leur traitement dans le cadre d'une utilisation « hors neurologie » en lien avec leur consommation d'alcool.*
- *Ne pas avoir d'antécédents de pathologie grave liée à l'alcool.*
- *Avoir un score de Charlson inférieur à 1 (score de comorbidité prédictif de survie) (134).*
- *Le traitement doit être mis en place par un médecin généraliste, un médecin hospitalier ou un psychiatre.*
- *Avoir reçu un premier traitement pour leur mésusage qui s'est avéré inefficace. »*

Les patients ont été suivi dès l'instauration du traitement jusqu'à la survenue d'un des critères suivants :

- Présence d'évènements : hospitalisation, décès.
- Absence d'évènements : changement de régime d'assurance maladie, changement de traitement des problèmes d'alcool et fin de l'étude (31/12/2015).

Les patients sélectionnés étaient alors classés en quatre groupes :

- 47 614 patients sous baclofène
- 80 285 patients sous acamprosate
- 29 990 patients sous naltrexone
- 7 945 patients sous nalméfène

Lors de l'étude de cohorte, 16 226 hospitalisations ont été observées. Le risque d'hospitalisation des patients traités par baclofène était alors faiblement augmenté par rapport aux autres molécules.

Les causes des hospitalisations étaient diverses :

- Le risque d'hospitalisation pour empoisonnement et lésions traumatiques augmente au-delà de 75 mg/j (OR = 2,14 et IC 95% = 1,68 – 2,72)
- Le risque d'hospitalisation pour « maladie du système nerveux » est multiplié par 2,54. Plus précisément, le risque de crises d'épilepsie est multiplié par 3,31 au-delà de 180 mg/j (OR = 4,42 et IC 95% = 2,22 – 8,82).
- Le risque d'hospitalisation pour des « maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif » est multiplié par 1,8 quelle que soit la dose de baclofène utilisée.

Lors de la première année de suivi, 16 782 patients sont décédés sous traitement. Le risque associé était alors supérieur pour le groupe « baclofène » toute dose confondue par rapport à l'ensemble des autres molécules disposant d'une AMM avec un OR = 1,13 (IC 95% = 1,09 – 1,17).

Les résultats finaux de l'étude ont montré que :

- ➔ Pour des posologies de baclofène inférieures ou égales à 75 mg/j, le risque d'hospitalisation est faiblement augmenté par rapport aux traitements ayant une AMM.
- ➔ Pour des posologies de baclofène situées entre 75 et 180 mg/j, le risque d'hospitalisation est augmenté de 15 % par rapport aux autres traitements de l'alcoolodépendance.
- ➔ Pour des posologies de baclofène supérieures à 180 mg/j, le risque d'hospitalisation est augmenté de 46 % par rapport aux autres traitements du mésusage de l'alcool, et le risque de décès est multiplié par 2,27.

L'étude confirme donc que le baclofène est associé à un risque accru d'hospitalisation, voire de décès et que ce risque est dose-dépendant. L'utilisation du baclofène à fortes doses entraînent des risques d'intoxication volontaire et de décès non négligeables (135).

Modalités de la mise à jour de la RTU (juillet 2017) :

- La posologie initiale doit être de 15 mg/j.
- La posologie est fractionnée en trois prises par jour.
- L'augmentation des doses est réalisée par paliers :

- De 15 à 30 mg/j : le patient doit augmenter d'1/2 comprimé tous les 3 jours
- De 30 à 80 mg/j : le patient doit augmenter d'un comprimé tous les 3 jours jusqu'à apparition des effets escomptés.
- Ralentir la titration posologique si apparition d'effet indésirable.
- Consultation à J7 après le début de la titration.
- Le patient doit alors être suivi de manière rapprochée afin d'évaluer avec le médecin la tolérance et l'efficacité du traitement.
- Les consultations doivent être mensuelles jusqu'à stabilisation du patient.

V.5.1.11 Obtention d'une AMM (octobre 2018)

En avril 2017, le laboratoire Ethylpharm® fait une **demande d'AMM auprès de l'ANSM pour la spécialité Baclocur®** - baclofène pour la réduction de consommation d'alcool. Pour évaluer cette demande, l'ANSM a constitué un comité d'experts externes. Ce comité a analysé les résultats des différentes études, notamment l'essai ALPADIR, l'étude Bacloville, et ceux de l'étude réalisée par l'INSERM et la CNAM. Ce comité d'experts est également en charge de récolter les données de sécurité collectées dans le cadre de la RTU, ainsi que les remontées des différents CRPV (136).

L'évaluation du rapport bénéfice-risque du baclofène nécessite un avis pluridisciplinaire. C'est pourquoi en 2018, l'ANSM annonce la création d'une commission temporaire *ad hoc*. Elle est composée de trois commissions distinctes :

- Commission d'évaluation du rapport bénéfice risques des produits de santé
- Commission de suivi du rapport bénéfice risque des produits de santé
- Commission des stupéfiants et psychotropes

Ces différents acteurs ont également pu auditionner des professionnels de santé et des associations de patients afin d'analyser le rapport bénéfice risque du baclofène en alcoologie.

En octobre 2018, l'ANSM autorise la mise sur le marché de la spécialité Baclocur® dans la réduction de consommation d'alcool chez les patients en échec thérapeutique. Le Baclocur® doit être associé à un suivi psychosocial adapté (figure 45).

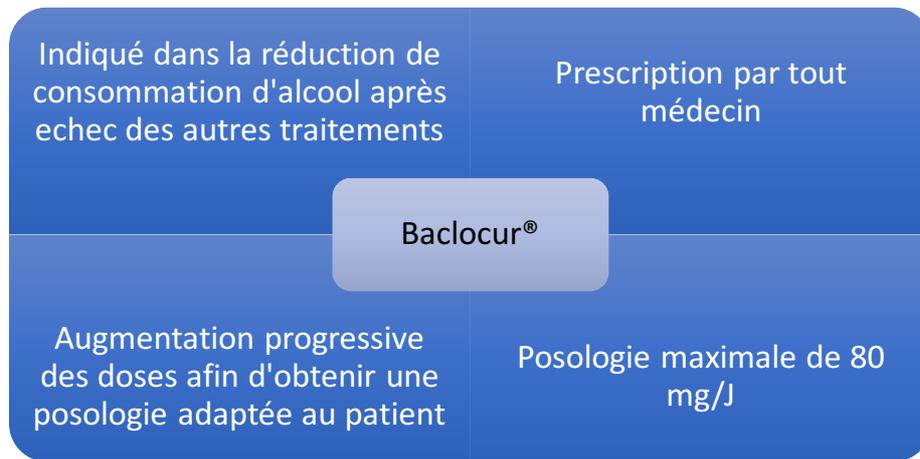


Figure 45 : Condition d'utilisation du Baclocur®

La mise en place du traitement nécessite de respecter les recommandations du RCP du Baclocur® (figure 46).

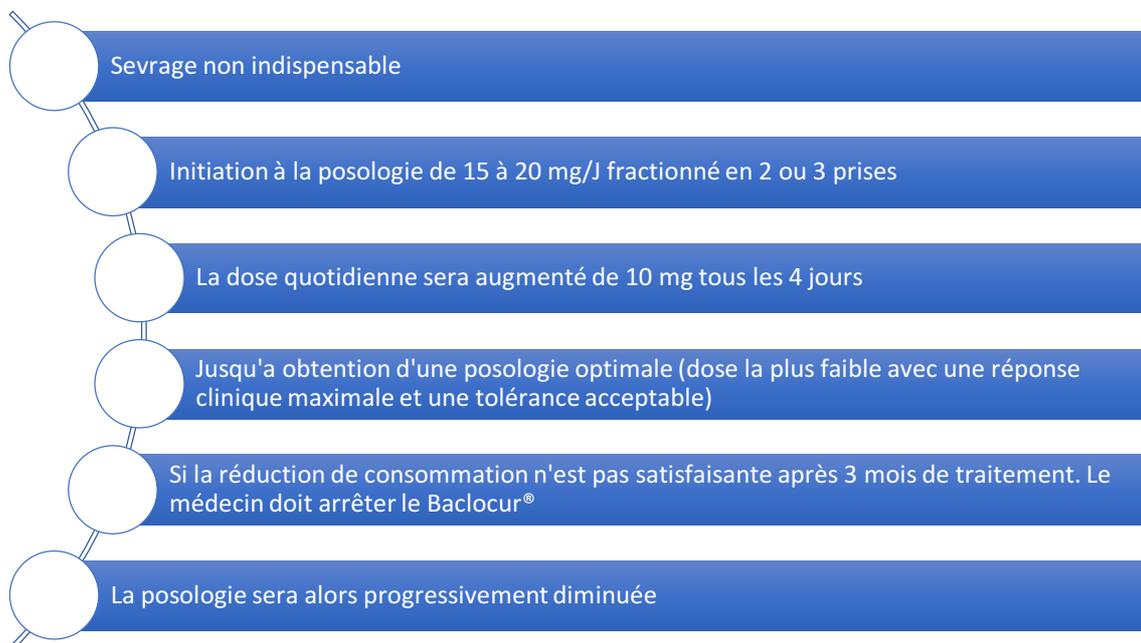


Figure 46 : Posologie et mode d'administration du Baclocur®

La RTU de 2014 est prolongée jusqu'à la commercialisation du Baclocur®. Un suivi renforcé sera en mis en place dès sa commercialisation.

V.5.2 Nalméfène – Selincro®

Le Selincro® dispose d'une autorisation européenne de mise sur le marché dans la réduction de consommation d'alcool depuis février 2013. Il est remboursé par la sécurité sociale depuis septembre 2014. Cette molécule diminue le *craving* de récompense, c'est-à-dire l'envie irrépressible de boire. La structure chimique est comparable à celle de la naltrexone, mais leurs mécanismes d'action sont différents.

Le Selincro® est un **modulateur des récepteurs opioïdes**. Il est à la fois antagoniste des récepteurs μ et δ , mais aussi agoniste partiel des récepteurs κ . Le traitement est indiqué en prise non systématique. Le Selincro® est pris chaque jour où le patient anticipe un risque de consommation d'alcool. Il doit être pris de préférence une à deux heures avant le moment où le patient prévoit une consommation d'alcool. Mais il peut également être pris immédiatement après que le patient ait commencé à boire. La posologie ne doit pas dépasser 18 mg/j, soit un comprimé par jour (137).

Des tests ont été réalisés sur des rats dépendants à l'alcool. Ils ont montré que c'est l'activité sur les récepteurs κ qui contribue à la réduction de l'appétence chez le rat alcoolodépendant (138).

V.5.2.1 Travaux de *Mason* (1994)

C'est en 1994 que *Mason* lance un premier essai afin d'évaluer l'efficacité du nalméfène pendant 12 semaines (comprenant une semaine de titration). 21 patients alcoolodépendants âgés de 18 à 75 ans ont été séparés en 3 groupes distincts :

- 7 patients recevant un placebo
- 7 patients recevant 10 mg de nalméfène répartis en 2 prises journalières
- 7 patients recevant 40 mg de nalméfène répartis en 2 prises journalières

A la fin de l'étude, 55 % des patients du groupe nalméfène 40 mg/j ont réduit de manière significative leur consommation d'alcool. Les patients ayant réduit leur consommation étaient moindres dans les deux autres groupes. Les pourcentages de patients ayant diminué leur consommation étaient respectivement 33 % dans le groupe nalméfène 10 mg/j et 14 % dans le groupe placebo. Concernant la sécurité d'utilisation, l'étude a montré que le nalméfène était bien toléré, les effets indésirables rencontrés étant surtout des céphalées, des nausées et quelques cas d'insomnie. L'étude manquait néanmoins de puissance statistique : le nombre de participants était en effet trop faible afin de conclure sur l'efficacité du Selincro® (139).

V.5.2.2 Essais clinique (2013)

Trois études ont permis au fabricant d'obtenir une AMM dans la réduction de consommation d'alcool (140) :

- ESENSE 1 comportant 604 patients suivis pendant 6 mois.
- ESENSE 2 comportant 718 patients suivis pendant 6 mois.
- SENSE comportant 675 patients suivis pendant 13 mois

Ces études avaient pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance (SENSE) du nalméfène sur la consommation d'alcool *versus* placebo.

Pour les études ESENSE 1 et 2, il a été observé une réduction significative du nombre de jours avec forte consommation d'alcool. ESENSE 1 a constaté une diminution de 2,3 jours par mois (IC 95% : - 3,8 à - 0,8). ESENSE 2 a constaté une diminution de 1,7 jours par mois (IC 95% : - 3,1 à - 0,4).

Dans le groupe nalméfène, une diminution de consommation d'alcool de 11 g/j (IC 95% : - 16,8 à 5,1) était observée pour ESENSE 1 et une diminution de consommation de 4,9 g/j (IC 95% : - 10,6 à - 0,7) pour ESENSE 2.

Concernant les effets indésirables, ils étaient plus fréquents dans le groupe nalméfène que dans le groupe placebo :

- ESENSE 1 : 81 % pour le groupe nalméfène contre 67 % pour le groupe placebo.
- ESENSE 2 : 68 % pour le groupe nalméfène contre 59 % pour le groupe placebo.
- SENSE : 75 % pour le groupe nalméfène contre 63 % pour le groupe placebo.

V.5.2.3 Mécanisme d'action du Selincro®

Chez les patients ayant un mésusage d'alcool, on constate une dérégulation du système dynorphine/récepteur κ . Chez le patient dépendant à l'alcool, l'activité endorphine-récepteur μ est diminuée, tandis que l'activité dynorphine-récepteur κ est augmentée. Cette dérégulation est une adaptation du cerveau pour s'opposer aux effets de la consommation chronique d'alcool. Le renforcement de l'activité dynorphine entraîne un état émotionnel négatif et un état dysphorique. Le patient ressent alors une situation de « mal être » lorsqu'il ne consomme pas d'alcool. Pour pallier ce problème d'humeur négative, le patient consomme de l'alcool. La

consommation va entraîner la libération d'endorphine et de dynorphine qui vont se fixer sur leurs récepteurs respectifs (26) (figure 47).

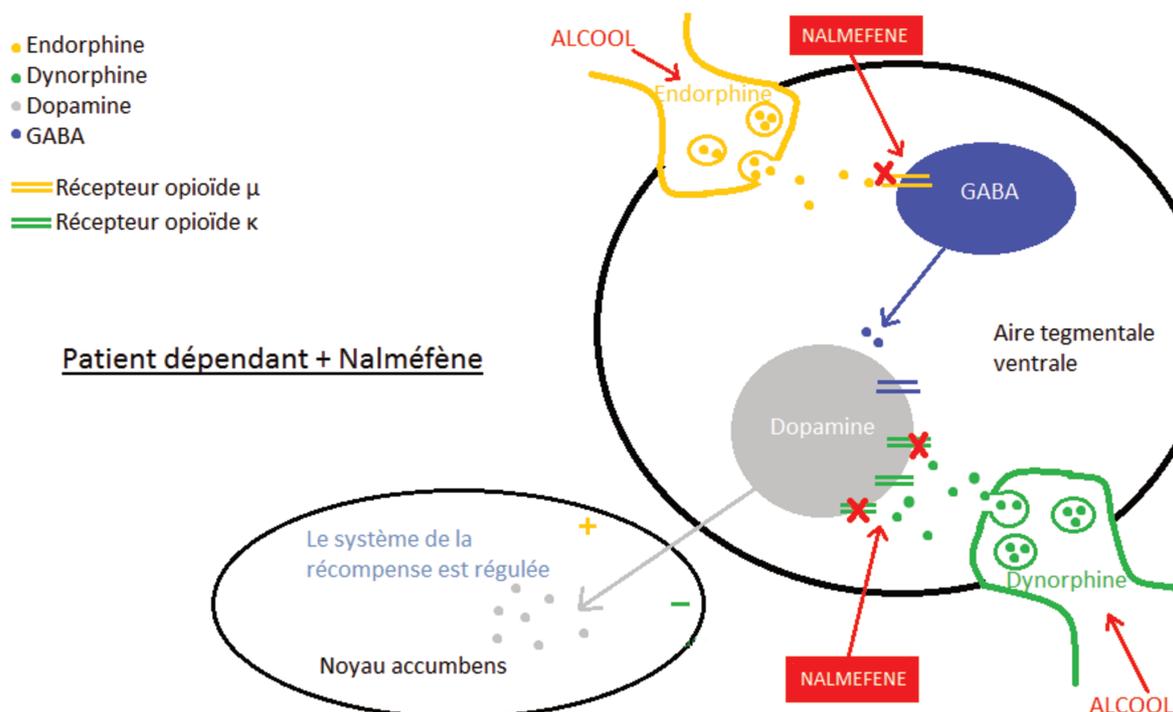


Figure 47 : Action du nalméfène sur le système opioïde d'après (26).

Une efficacité discutée (141) :

En 2015, les addictologues du CHU de Rennes ont publié une méta-analyse qui rassemblait cinq études. Cette étude a comparé l'efficacité du nalméfène *versus* placebo sur la mortalité, la qualité de vie après 26 et 52 semaines de traitement et les complications somatiques liées à l'alcoolisme. Les patients inclus dans ces études étaient âgés au minimum de 18 ans et étaient non abstinents. La posologie de nalméfène était fixée à 20 mg/j. Seule une étude a suivi les patients pendant 52 semaines.

Cette méta-analyse n'a pas montré de différence significative entre placebo et nalméfène après 26 semaines de traitement quant à la mortalité et la qualité de vie. Il n'y avait pas non plus de différence après 52 semaines de traitement quant à la mortalité et la qualité de vie.

Après 26 semaines de traitement, une diminution statistiquement significative du nombre mensuel de jours avec consommation importante d'alcool était observée. L'étude a montré une différence moyenne de - 1,65 jours avec fortes consommations

d'alcool (IC 95% = - 2,41 à - 0,89) après 26 semaines de traitement. Cette différence était confirmée après 52 semaines de traitement à - 1,60 (IC 95%= - 2,85 à - 0,35).

Elle a également suggéré une diminution significative de la consommation totale d'alcool après six mois de traitement, différence moyenne de - 0,20 g d'alcool consommés par jour avec IC 95% de -0,30 à - 0,10.

Après 26 semaines de traitement, les sorties d'étude en raison d'EI étaient plus nombreuses dans le groupe nalméfène. Le risque relatif était alors de 3,65 avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 2,02 et 6,63. Après 52 semaines, le risque relatif était de 7,01 avec intervalle de confiance à 95 % compris entre 1,72 à 28,63.

Les **effets indésirables les plus fréquents** étaient les nausées, vertiges, insomnies et céphalées. Ces effets d'intensité variable apparaissent quelques jours suivant la première prise de Selincro® et sont transitoires. Ils disparaissent au bout d'une semaine de traitement.

L'apparition de troubles neuropsychiques, notamment des états confusionnels, hallucinations, ou un état dissociatif, est possible, ces symptômes pouvant évoquer une psychose alcoolique.

V.5.2.4 Recommandations

Le traitement par Selincro® peut être mis en place en première intention chez un patient ayant une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé (> 60 g/j chez l'homme et > 40 g/j chez la femme). Celui-ci doit toujours être associé à un soutien psychologique centré sur l'observance du traitement et la réduction de consommation. La posologie maximale est de 18 mg/j.

La diminution du *craving* est **optimale pendant les quatre premières semaines** de traitement. Le traitement doit être réévalué mensuellement afin d'évaluer l'efficacité, l'observance et la tolérance.

En pratique, l'association avec des opioïdes antalgiques, antitussifs ou anti-diarrhéiques est contre indiquée. En effet, ces molécules possèdent un effet agoniste sur les récepteurs opioïdes μ et le nalméfène exerce un effet antagoniste par compétition.

Si un patient doit recevoir une dose d'opioïde en urgence, **la posologie de l'opioïde doit être augmentée** et surveillée car le risque de dépression respiratoire est non négligeable. La dose est déterminée au cas par cas. Le traitement par Selincro® doit être notifié aux professionnels de santé et le patient doit informer de quand date sa dernière prise de nalméfène.

Lorsqu'une opération chirurgicale est prévue, l'utilisation d'analgésique opioïde est possible. Le **patient doit alors interrompre le Selincro® une semaine avant l'intervention.**

En résumé

A l'heure actuelle, l'utilisation des deux molécules de réduction de consommation « baclofène-nalméfène » est discutée.

D'une part les résultats des dernières études concernant le baclofène montrent que celui-ci possède en effet une action positive sur la réduction de consommation. Certains addictologues pensent que l'efficacité du baclofène s'observe à des posologies bien supérieures à la posologie maximale autorisée par l'AMM. Mais les résultats des études ALPADIR, Bacloville et Baclophone remettent en cause ce concept. Ces études ont montré en effet que le baclofène a la capacité de réduire la consommation d'alcool, **mais que l'utilisation de posologie supérieure à 80 mg/j n'est pas plus efficace.**

De plus, les résultats ont également montré que **l'effet placebo est omniprésent.** Les différences entre placebo et baclofène ne sont pas significatives. Cependant, étant donné que l'alcoolisme est un problème de santé publique majeur, l'utilisation du baclofène chez les patients en échec thérapeutique doit être proposée par les médecins. Si le protocole de mise en place du traitement est respecté et si les prescripteurs ne dépassent pas la posologie de 80 mg/j, le risque d'hospitalisation et d'effets indésirables graves est faiblement augmenté.

D'autre part, en ce qui concerne le nalméfène, à l'heure actuelle son efficacité reste discutée. La récente publication de la méta analyse du CHR de Rennes n'a pas montré d'amélioration en termes de mortalité et de qualité de vie du patient alcoolodépendant. De plus, comme pour tout médicament, **son utilisation n'est pas sans risque.** Certes, les effets indésirables qu'il peut entraîner sont moins sévères que ceux observés parfois avec le baclofène, mais son utilisation peut être source d'interaction complexe avec les traitements opioïdes.

V.6 Perspective de traitement

V.6.1 Les anticonvulsivants :

Les anticonvulsivants font partie des molécules approuvées la FDA dans le traitement de l'alcoolisme. Ils sont peu utilisés en France, mais restent une alternative possible en cas d'échecs des traitements classiques de l'alcoolodépendance.

V.6.1.1 Gabapentine

La gabapentine (Neurontin®) possède une **similitude structurale avec le GABA** ; elle se fixe sur la sous-unité alpha delta des canaux calciques voltage dépendants et entraîne leur inhibition, ce qui atténue les douleurs d'origine neuropathique et entraîne un effet anticonvulsivant. L'alcool ayant une action sur la libération du GABA, des études sur l'intérêt de la gabapentine dans la dépendance à l'alcool ont émergé dans les années 2000.

En 2010, une étude randomisée réalisée en double aveugle dans un centre de recherche clinique ambulatoire a suivi pendant 12 semaines 150 hommes et femmes afin d'évaluer l'intérêt de la gabapentine *versus* placebo dans le traitement de l'alcoolisme. La gabapentine à la posologie de 1800 mg/j s'est avérée **bien tolérée et efficace dans la réduction de l'envie de boire** (142).

V.6.1.2 Topiramate

Entre 2004 et 2006, une étude a été réalisée auprès de 17 centres hospitaliers américains pendant 14 semaines. Cette étude comparait l'efficacité du placebo et du topiramate à la posologie de 300 mg/j dans l'alcoolodépendance. 371 patients âgés de 18 à 75 ans ont participé à l'essai (143).

Le critère principal d'évaluation était la diminution de jours avec forte consommation. Après 14 semaines de traitement, **le topiramate s'est avéré plus efficace dans la réduction du nombre de jours avec forte consommation**. En effet, les résultats ont montré une diminution de 38,1 % dans le groupe topiramate contre une diminution de 30,21 % dans le groupe placebo (figure 48).

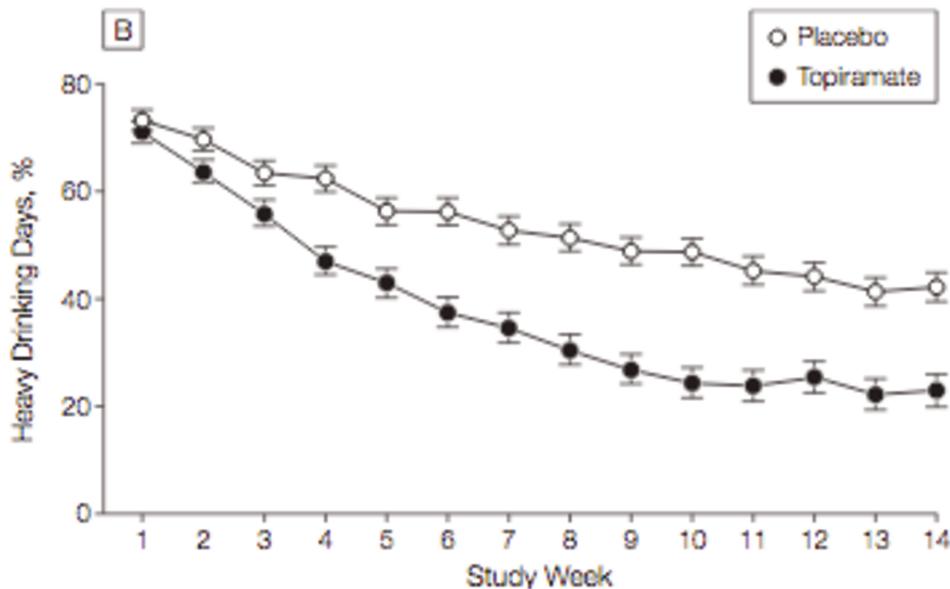


Figure 48 : Diminution des jours de forte de consommation d'après (143)

L'étude a également analysé la réduction de consommation d'alcool totale par jour. L'étude a également constaté une diminution de 4,51 g d'alcool par jour dans le groupe topiramate contre une diminution de 3,44 g d'alcool par jour dans le groupe placebo.

Un autre essai clinique a été réalisé chez 30 patients alcoolodépendants suivant un traitement psychothérapeutique et recevant en plus du topiramate à la posologie de 75 mg/j. Contrairement au groupe témoin, l'étude a montré que le topiramate, après 6 semaines de traitement, améliorait les syndromes dépressifs et l'anxiété lors du sevrage alcoolique, et entraînait un taux plus faible de rechute (144).

V.6.1.3 Prégabaline

Martinotti *et al.* (2008) ont également comparé l'efficacité de la naltrexone et celle de la prégabaline (Lyrica®) chez les patients alcoolodépendants. Les résultats ont montré que les effets des deux molécules sur le taux de rechute sont similaires. Cependant, la prégabaline s'est avérée plus efficace dans la prise en charge de l'anxiété et de l'agressivité du patient observées lors du sevrage alcoolique (145).

V.6.2 Les antipsychotiques

L'aripiprazole (Abilify®), antipsychotique atypique, a été étudié par Burda-Malarz *et al.* en 2013. L'aripiprazole possède un mécanisme d'action particulier : il

agit sur plusieurs récepteurs. Il est agoniste partiel des récepteurs D2, agoniste des récepteurs 5HT1A et possède une action antagoniste des 5HT2A et 5HT7. L'alcool ayant une action sur le système dopaminergique, l'aripiprazole est donc un médicament potentiellement utilisable dans le traitement de la dépendance à l'alcool.

L'essai a montré qu'à la posologie de 1 à 3 mg/kg, l'aripiprazole n'a pas réduit de manière significative la consommation d'alcool, mais une réduction significative de la consommation a été observée à la posologie de 10 mg/kg (146).

V.6.3 Oxybate de sodium – Alcover®

L'oxybate de sodium est **un analogue structural du gamma-hydroxy-butyrate de sodium (GHB)**. Il a une indication dans la narcolepsie et fait partie des anesthésiques mineurs. Son mode d'action est plus large que celui du baclofène : il est à la fois agoniste des récepteurs GHB, GABA-B et GABA-A *via* la transformation du GHB en GABA.

Il est commercialisé en Autriche et en Italie depuis les années 90 pour le traitement de l'alcoolodépendance et le sevrage alcoolique. En revanche, en France, l'oxybate de sodium ne possède pas d'AMM dans l'alcoolodépendance.

En Autriche, l'Alcover® est prescrit à la posologie de 50 mg/kg répartie en trois prises par jour. Trois mois après la mise en place du traitement, il s'est avéré plus efficace que le disulfirame et la naltrexone dans la diminution du *craving* et dans le maintien de l'abstinence après sevrage alcoolique (147).

V.7 Traitements complémentaires

Parfois les thérapeutiques classiques ne suffisent pas, le patient peut alors perdre toute motivation. L'équipe médicale peut alors se tourner vers des médecines alternatives. Le mésusage de l'alcool peut être abordé d'une autre manière, l'utilisation de médecines douces comme l'hypnose, l'homéopathie, la neurostimulation ou la sophrologie peut ainsi compléter la prise en charge de l'alcoolodépendant.

V.7.1 L'homéopathie et la phytothérapie

L'homéopathie ne réduit pas la consommation d'alcool, mais permet au patient de prendre conscience qu'une aide médicale et psychologique est nécessaire pour sortir de la spirale de l'alcoolisme.

Lorsque l'alcoolisme est installé, pour diminuer l'envie de boire, un médecin homéopathe peut prescrire **Ethylicum**. Le patient doit alors prendre deux granules quand il ressent l'envie de boire. Les dilutions homéopathiques d'Ethylicum sont fabriquées à partir d'alcool éthylique absolu. Aucune preuve n'est disponible à ce jour sur le niveau d'efficacité de l'Ethylicum, mais cette souche peut également être utilisée pour lutter contre les effets secondaires de l'alcoolisme (148).

La médecine traditionnelle coréenne est connue pour utiliser de nombreuses plantes à des fins thérapeutiques. Le **Panax Ginseng** peut être utilisé dans plusieurs pathologies notamment dans l'intoxication alcoolique. En effet, son utilisation permet d'accélérer le métabolisme de l'alcool en augmentant l'activité de l'ADH (149).

V.7.2 Neurostimulation

Le CHU de Nantes participe à une étude coordonnée sur la réduction du *craving*. Le CAPP (Centre ambulatoire pluridisciplinaire de psychiatrie et d'addictologie) utilise la stimulation électrique transcrânienne dans l'alcoolodépendance. Il s'agit d'un **acte non invasif** composé d'un « bonnet à trous » qu'on place sur la tête du patient sans anesthésie préalable. Ce dispositif est composé d'électrodes qui entrent en contact avec les zones du cortex cérébral dont on cherche à modifier l'activité.

Actuellement, 340 patients participent à l'étude : 170 bénéficient d'un traitement actif composé de 10 séances de 13 minutes pendant 5 jours et 170 bénéficient d'un traitement placebo.

Les « micro-signaux électriques » de l'ordre de 1 à 2 milliampères agissent au niveau des synapses et modifient la libération des neuromédiateurs impliqués dans l'addiction. Cette technique permet de réguler la libération de dopamine au niveau du cortex frontal et de diminuer l'envie de boire. Les effets indésirables de cette

technique peu invasive sont peu nombreux et sont généralement régressifs à la fin du traitement (maux de tête, sensation de picotement, fatigue ...) (150).

V.7.3 L'hypnose

L'hypnose médicale se définit comme « un état de fonctionnement psychologique par lequel un sujet, en relation avec un praticien, expérimente un champ de conscience élargi ».

Dans un premier temps, le thérapeute induit son patient en état hypnoïde ou « état de dissolution », le patient va alors perdre conscience de l'existence du monde extérieur. Une fois que l'état hypnoïde est obtenu, le sujet devient très sensible aux « suggestions de l'hypnotiseur ». Ces suggestions peuvent alors être utilisées à des fins thérapeutiques.

L'hypnose peut être utilisée dans diverses indications, notamment dans les troubles anxieux ou névrotiques, dans le traitement d'appoint des douleurs chroniques, mais aussi dans certaines formes d'addiction comme le mésusage de l'alcool.

L'hypnose appliquée à la dépendance alcoolique va permettre de travailler différents axes auprès du patient. Elle est à envisager non en fonction de l'efficacité attendue, mais plutôt des effets qu'elle pourrait susciter : sur la gestion globale par le patient de son stress quotidien, sur son rapport à la notion de manque en général, ou encore sur les facteurs qui ont induit une consommation et qui peuvent être très ancrés dans sa dynamique psychique. Il s'agit en quelque sorte d'un remodelage « en profondeur ».

L'un des facteurs importants à prendre en considération lorsque l'on prend en charge le sujet alcoolodépendant est la **motivation**. L'hypnose va permettre de travailler cette notion avec le patient, lui permettre de prendre contact avec son ambivalence et ses résistances. Elle autorise aussi l'élaboration de stratégies de substitution concernant le produit (151).

V.7.4 Sophrologie

C'est un outil de plus en plus utilisé. La sophrologie fait partie des médecines douces ; elle permet de se relaxer et de relâcher toutes les tensions musculaires du

corps. A l'inverse de l'hypnose, **le patient reste conscient** de tout ce qui passe dans le monde extérieur. Le patient avec l'aide du sophrologue devient acteur de son état de relaxation. L'utilisation de la sophrologie chez le patient alcoolodépendant permet d'accompagner le patient lors de sa période de sevrage, d'éviter la rechute en diminuant la nervosité et l'anxiété liées au manque. Cette thérapie aide le patient à reprendre confiance en lui et redonne une plus grande joie de vivre. Les séances de sophrologie peuvent se réaliser de manière individuelle ou collective, l'effet de groupe facilitant les échanges verbaux et étant source de motivation (152).

V.7.5 Acupuncture

Récemment, certains CSAPA proposent en complément des thérapeutiques classiques l'utilisation de l'acupuncture auriculaire chez les patients alcoolodépendants. L'auriculothérapie permettrait de normaliser la libération de dopamine dans le système de la récompense et de limiter l'effet de renforcement positif de la consommation d'alcool.

En 2013, une étude, réalisée au CHU de Fort-de-France avait pour but d'évaluer l'efficacité de l'acupuncture chez les patients consommant des substances psychoactives (alcool, cannabis, crack). La méthode était simple : l'ensemble des patients ont dû évaluer, *via* un questionnaire anonyme, leur niveau de fatigue, d'anxiété et de douleur avant et après la séance d'acupuncture. Les résultats de l'étude sont positifs : parmi les 184 patients interrogés, 64 % ont bénéficié d'un meilleur sommeil, 54 % d'entre eux ont diminué leur envie de consommer, 48 % se sentaient moins anxieux et 16 % des patients avaient une meilleure gestion de leurs émotions (153).

VI. Travaux Personnels

VI.1 Réalisation d'un questionnaire

Un questionnaire a été élaboré et a été soumis au personnel d'officines du territoire français. Celui-ci a été réalisé afin d'évaluer les connaissances sur la thématique du mésusage de l'alcool des pharmaciens d'officine, des préparateurs et des étudiants en pharmacie.

Dans ce questionnaire, plusieurs thèmes sont abordés :

- Le nombre de patients suivis pour un mésusage de l'alcool au sein de l'officine.
- La localisation et le type d'officine
- La connaissance des pharmaciens, préparateurs et étudiants sur les différents traitements du mésusage de l'alcool
- Les alternatives aux traitement médicamenteux
- Une question ouverte sur la thématique de l'alcool

VI.1.1 Objectifs du questionnaire

Ce questionnaire avait deux objectifs. Le premier objectif était d'évaluer l'état des connaissances du personnel de l'officine (pharmaciens, préparateurs et étudiants) sur les traitements des mésusages de l'alcool. Le second objectif était d'avoir un avis général vis-à-vis de la problématique de l'alcool au comptoir.

VI.1.2 Méthode et matériel utilisé

VI.1.2.1 L'enquête

L'enquête était anonyme et confidentielle ; les résultats seront communiqués aux participants à l'issue de la soutenance de la thèse.

Un questionnaire simple a été mis en place. Il a été possible d'y répondre entre janvier 2017 et avril 2017. Pour réaliser ce questionnaire, l'outil Google Form® a été utilisé. Le questionnaire était composé de 14 questions. Il s'agissait à la fois de questions ouvertes et fermées. Les réponses étaient alors uniques ou multiples. Certaines questions nécessitaient un classement par ordre d'importance *via* une échelle de Likert (pas du tout, insuffisant, satisfaisant, très satisfaisant).

La population ciblée était les pharmaciens d'officine, les préparateurs en pharmacie, ainsi que les étudiants en pharmacie. Le questionnaire a alors été proposé à des pharmacies d'officines du territoire français. Les différents participants ont été contactés par l'évaluateur *via* des « groupes de professionnels exerçants dans une officine » tels que « Forum Pharmacie Lille » et « Pharmacool » sur Facebook®.

VI.1.2.2 Recueil des données

Les participants accédaient directement au questionnaire *via* le lien suivant : <https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSczo-R0Y2OEVPKlBhVHEHA0GHU7AW9hFtjv3W8EVeViDk0GoQ/viewform> (annexe 5) Une fois le questionnaire commencé, les participants répondaient aux questions les unes après les autres. Il n'y avait pas de temps limite imparti. A la fin du questionnaire, les interrogés validaient et envoyaient directement leurs réponses.

VI.1.2.3 Traitement des données

Les données ont été recueillies informatiquement et traitées ensuite *via* un tableur Excel.

Celui-ci a permis de retranscrire les données sous forme :

- De secteurs pour les questions fermées
- De barres pour les réponses « Oui/Non »
- D'histogrammes pour les réponses à choix multiples

VI.2 Résultats de l'enquête

Item n°1 : échantillon total (n = 340)

Statut	Nombre de participants (%)
Pharmaciens adjoints/assistants	146 (43 %)
Etudiants en pharmacie	82 (24 %)
Préparateurs en pharmacie	56 (16,5 %)
Pharmaciens titulaires	55 (16,5 %)

Résultats :

La population (n = 340 personnes ayant répondu au questionnaire) est en majeure partie représentée par des pharmaciens adjoints ou assistants (43 %). 24 % sont

représentés par les étudiants en pharmacie. Les préparateurs en pharmacie et les pharmaciens titulaires représentent chacun 16,5%.

Item n°2 : échantillon total (n = 338, car absence de 2 réponses à cet item)

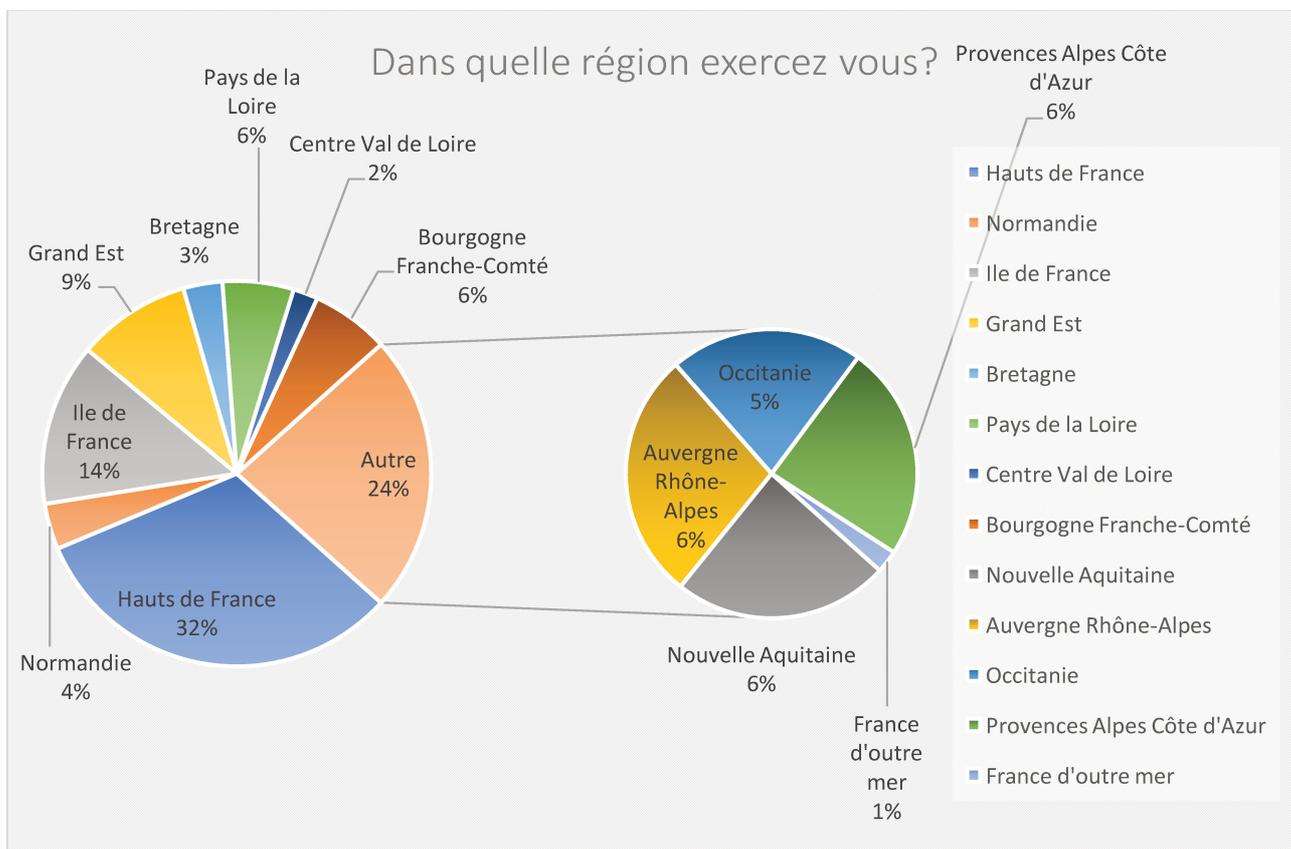


Figure 49 : Item n°2 : Dans quelle région exercez-vous ?

Résultats :

Le lieu d'exercice est réparti de façon hétérogène entre les différentes régions. Les régions les plus représentées sont la région Hauts de France (32 %), la région Ile de France (14 %) et la région Grand Est (9 %).

Item n°3: échantillon total (n = 340)

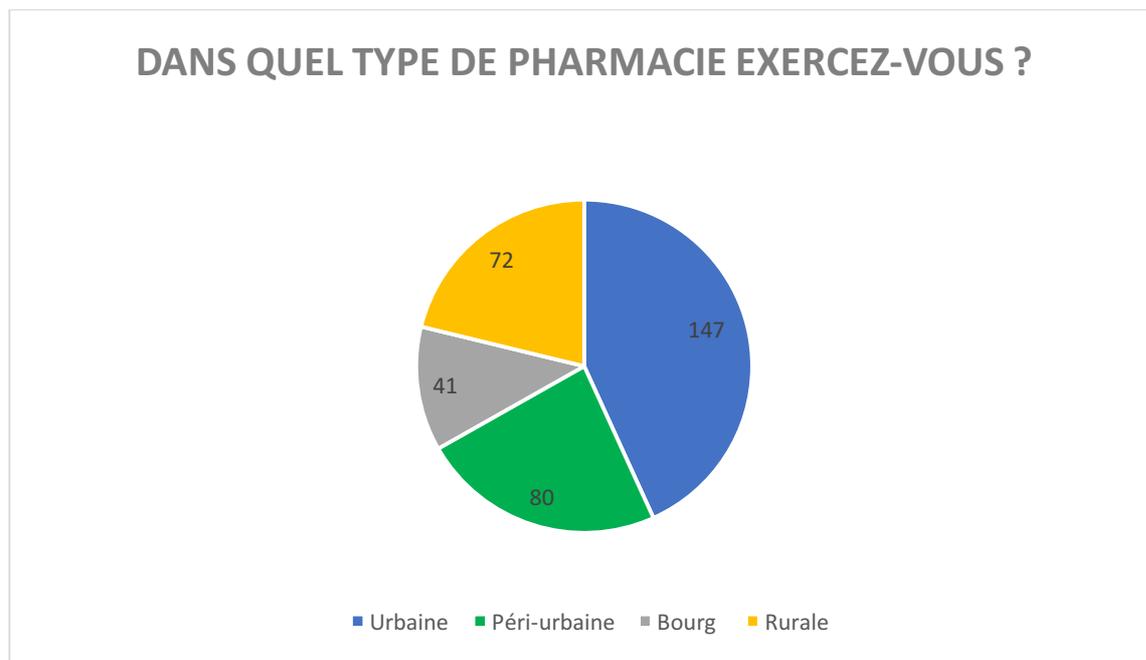


Figure 50 : Item n°3 Dans quel type de pharmacie exercez-vous ?

Résultats :

Le type de pharmacie est réparti de la manière suivante : 43 % d'officine de zone urbaine, 24 % d'officine de zone péri-urbaine, 21 % d'officines rurales et 12 % de pharmacies de Bourg.

Item n°4: échantillon total (n = 340)

Tableau 20 : Item n°4 " Combien de patients sont suivis pour un mésusage de l'alcool ?"

Combien de patients sont suivis pour un mésusage de l'alcool ?	
Entre 0 et 5 patients	140 (41,2%)
Entre 5 et 10 patients	27 (7,9%)
Entre 10 et 20 patients	136 (40%)
Entre 20 et 100 patients	34 (10%)
Entre 100 et 500 patients	2 (0,6%)
Plus de 500 patients	0 (0%)
Je ne sais pas	1 (0,3%)

Résultats :

Les professionnels de la pharmacie d'officine suivent de manière générale entre 0 et 5 patients (41,2 %) et entre 10 et 20 patients (40 %) ayant un mésusage de

l'alcool. Dans moins de 1% des cas, les officines ont entre 100 et 500 patients ayant un mésusage de l'alcool.

Item n°5: échantillon total (n = 340)

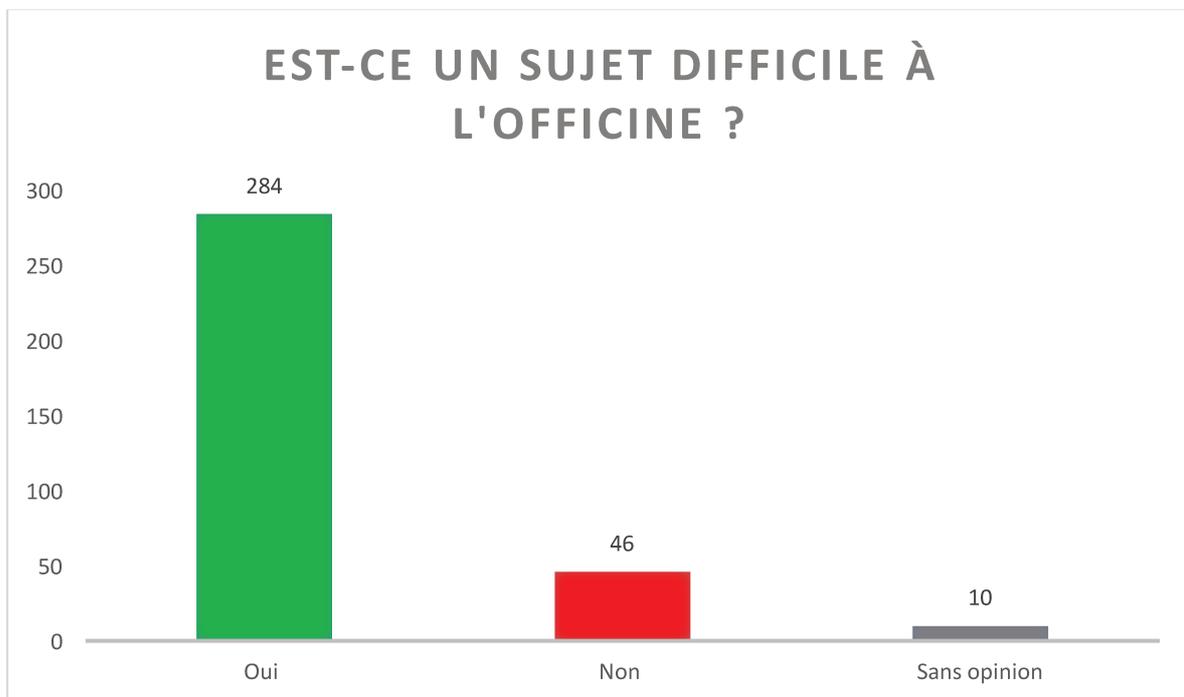


Figure 51 : Item n°5 Est-ce un sujet difficile à l'officine ?

Résultats :

La grande majorité des professionnels interrogés (n = 284, soit 83,5 %) pensent que la thématique du mésusage de l'alcool est un sujet difficile à aborder en officine.

Item n°6: échantillon total (n = 284)

L'item n°6 correspondait à une question à choix multiples. Cette question était uniquement destinée aux individus ayant répondu « oui » à l'item n°5.

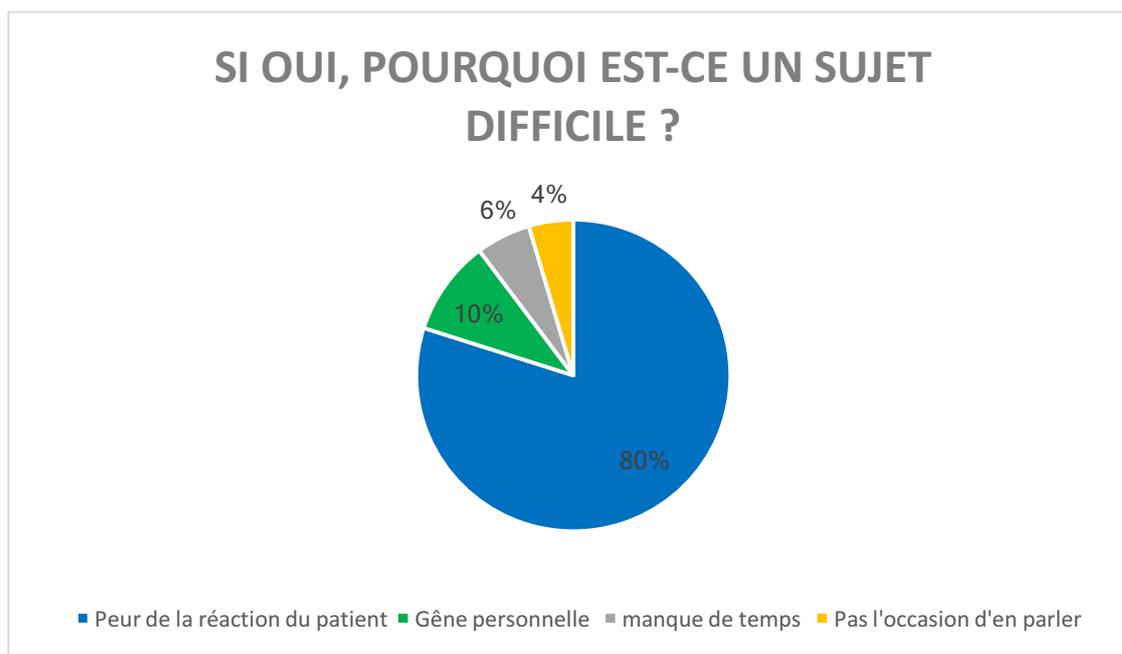


Figure 52 : Item n°6 " Si oui, pourquoi est-ce un sujet difficile ?"

Résultats : 227 réponses pour « peur de la réaction du patient », 28 réponses pour « gêne personnelle », 16 réponses pour « manque de temps » et 13 réponses pour « pas l'occasion d'en parler ».

Pour le personnel travaillant au sein d'une officine qui pense que la thématique de l'alcool est compliquée, ceci est en majorité due à la peur de la réaction du patient (80 %), Une minorité (4,5%) pensent que c'est une thématique difficile car ils n'ont pas l'occasion d'en parler avec le patient.

Item n°7: échantillon total (n = 340)

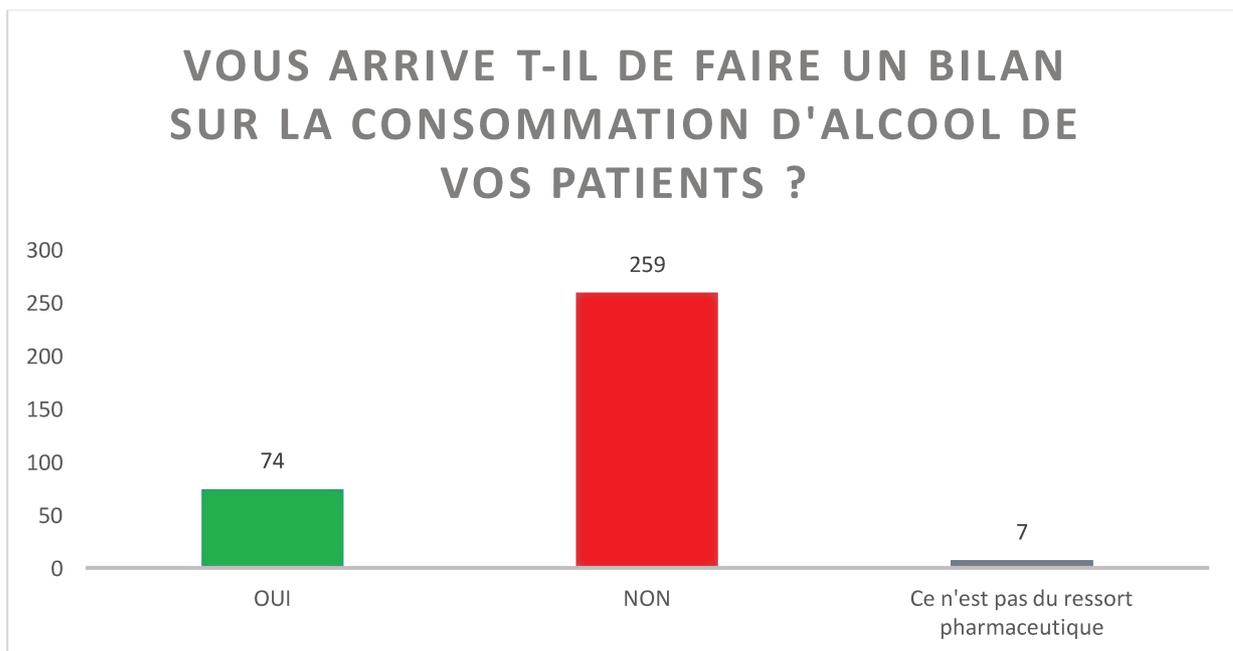


Figure 53 : Item n°7 « Vous arrive-t-il de faire un bilan de consommation avec vos patients ? »

Résultats : 259 réponses pour « non », 74 réponses pour « oui » et 7 réponses pour « ce n'est pas du ressort pharmaceutique ».

Les trois-quarts des professionnels d'officine (76,2%) ne réalisent pas de bilan de consommation d'alcool avec leurs patients.

Item n°8: échantillon total (n = 340)

Cet item portait sur la prévention possiblement faite auprès des différentes catégories de patients.

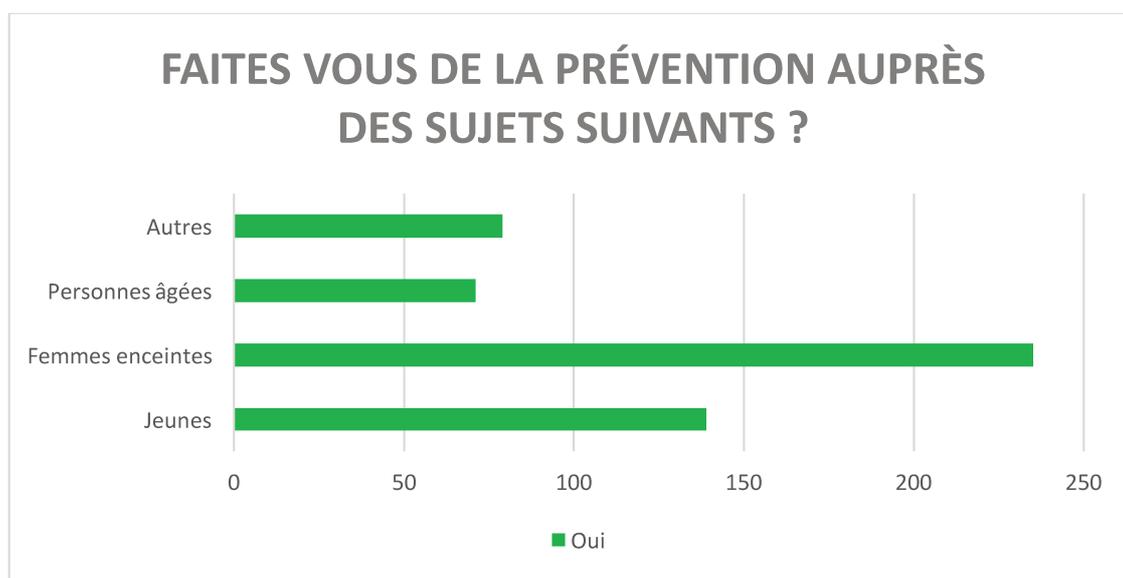


Figure 54 : Item n°8 " Faites-vous de la prévention auprès des sujets suivants ?"

Résultats :

On obtient 235 réponses « oui » pour la prévention chez les femmes enceintes, 139 réponses « oui » pour la prévention chez les jeunes, 83 réponses « oui » pour la prévention chez les autres, et 71 réponses « oui » pour la prévention chez les personnes âgées.

Pour l'ensemble du personnel de l'officine, la prévention sur les mésusages de l'alcool se fait le plus souvent chez les femmes enceintes (69,11 %). Par contre, la prévention auprès des personnes âgées est moindre (20,8 %).

Item n°9: échantillon total (n = 340)

Pour la neuvième question, les usagers devaient évaluer leur connaissance vis-à-vis des différents traitements utilisés dans les mésusages de l'alcool. Il s'agissait d'une échelle de Likert, avec quatre réponses possibles pour chaque médicament :

- Pas du tout
- Insuffisant
- Satisfaisant
- Très satisfaisant

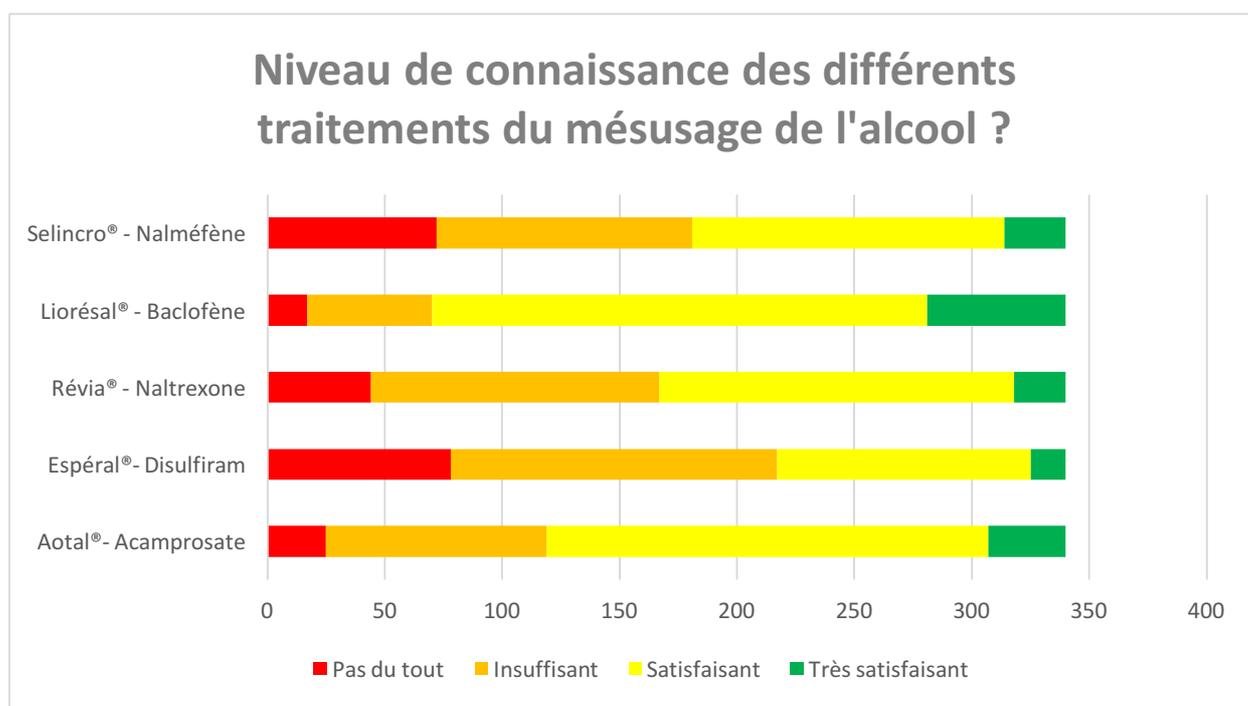


Figure 55 : Item n°9 « Connaissez-vous les différents traitements du mésusage de l'alcool ? »

Résultats :

- Pour l'Aotal®, il y a 119 réponses en regroupant l'ensemble des réponses « insuffisant » et « pas du tout ». Plus d'un tiers des interrogés estiment avoir une connaissance insuffisante, voire nulle, vis-à-vis du traitement à base d'Aotal®.
- Pour l'Espéral®, il y a 217 réponses en regroupant l'ensemble des réponses « insuffisant » et « pas du tout ». 64 % des interrogés estiment avoir une connaissance insuffisante, voire nulle, vis-à-vis du traitement à base d'Espéral®.
- Pour le Révia®, il y a 167 réponses en regroupant l'ensemble des réponses « insuffisant » et « pas du tout ». 49 % des interrogés estiment avoir une connaissance insuffisante, voire nulle, vis-à-vis du traitement à base de Révia®.
- Pour le baclofène, il y a 70 réponses en regroupant l'ensemble des réponses « insuffisant » et « pas du tout ». 21% des interrogés estiment avoir une connaissance insuffisante, voire nulle, vis-à-vis du traitement à base de Liorésal®.
- Pour le Selincro®, il y a 181 réponses en regroupant l'ensemble des réponses « insuffisant » et « pas du tout ». 53 % des interrogés estiment avoir une connaissance insuffisante, voire nulle, vis-à-vis du traitement à base de Selincro®.

Item n°10: échantillon total (n = 340)

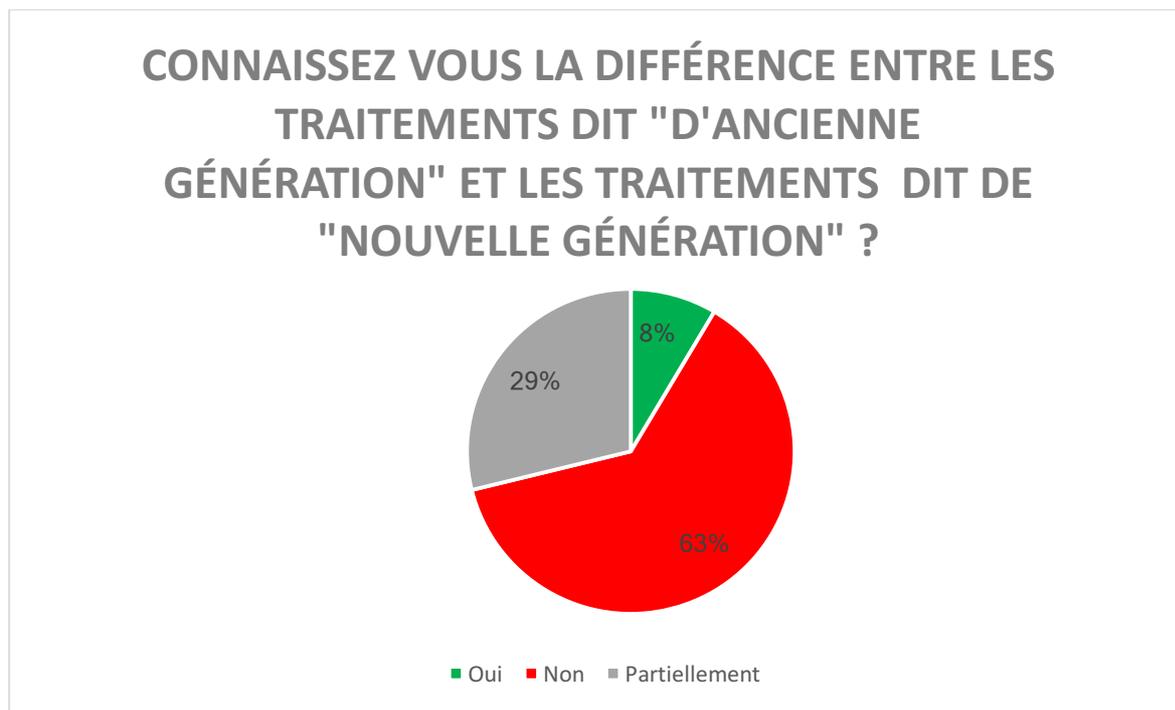


Figure 56 : Item n°10 « Connaissiez-vous la différence entre les différents traitements ? »

Résultats :

Pour la dixième question, il fallait choisir entre « oui », « non » et « partiellement ». Les résultats sont les suivants : 29 réponses pour « oui », 213 réponses pour « non » et 98 réponses pour « partiellement ».

Deux-tiers des professionnels de l'officine (63%) ne connaissaient pas la différence entre les traitements « d'ancienne » et de « nouvelle génération ».

Item n°11 :

Dans cette question, il fallait classer les médicaments dans 2 catégories distinctes :

- Abstinence
- Réduction de la consommation

Pour cette question, on constate une absence de réponse selon les médicaments :

- Absence de 151 réponses pour Révia®
- Absence de 149 réponses pour le Selincro®
- Absence de 147 réponses pour l'Espéral®
- Absence de 142 réponses pour l'Aotal®
- Absence de 138 réponses pour le Lioréal®

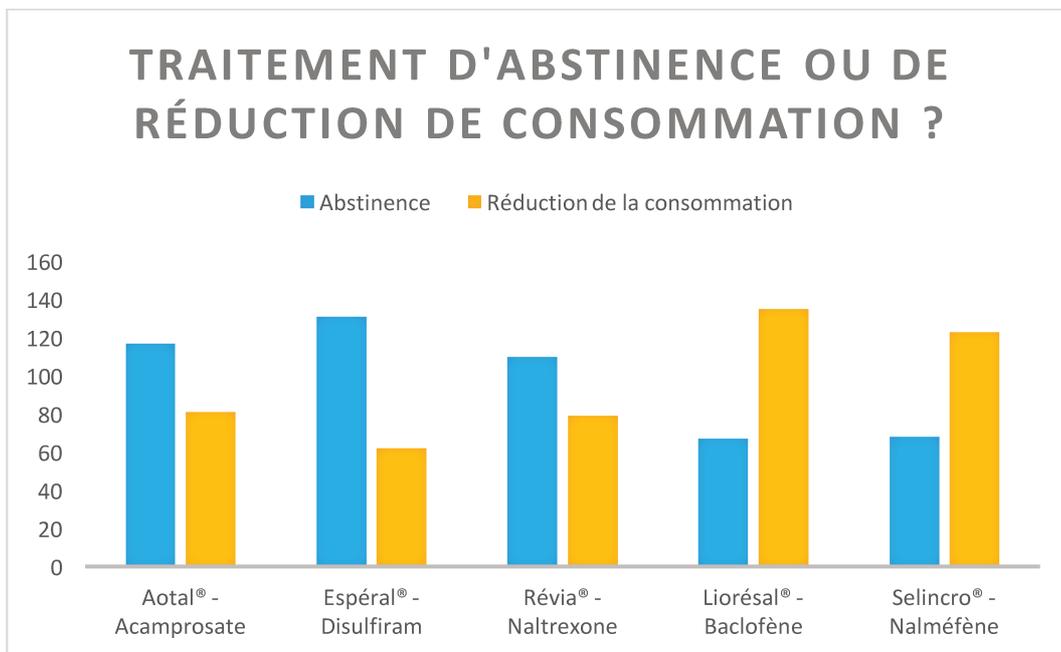


Figure 57 : Item n°11 " Traitement d'abstinence ou de réduction de consommation ?"

Résultats :

- Pour l'Aotal® (échantillon n = 198), il y a 117 réponses pour « abstinence », soit 59 % des professionnels de l'officine considérant que l'Aotal® est un traitement de l'abstinence.
- Pour l'Espéral® (n = 193), il y a 131 réponses pour « abstinence », soit 68 % des professionnels de l'officine considérant que l'Espéral® est un traitement d'abstinence.
- Pour le Révia®, (échantillon n = 189), il y a 110 réponses pour « abstinence », soit 58% des professionnels de l'officine considérant que le Révia® est un traitement d'abstinence.
- Pour le Liorésal®, (échantillon n = 202), il y a 135 réponses pour « réduction de la consommation », soit 67% des professionnels de l'officine considérant que le Liorésal® est destiné à la réduction de la consommation.
- Pour le Selincro®, (échantillon n = 191), il y a 123 réponses pour « réduction de la consommation », soit 64 % des professionnels de l'officine considérant que le Selincro® est destiné à la réduction de consommation.

Item n°12: échantillon total (n = 340)

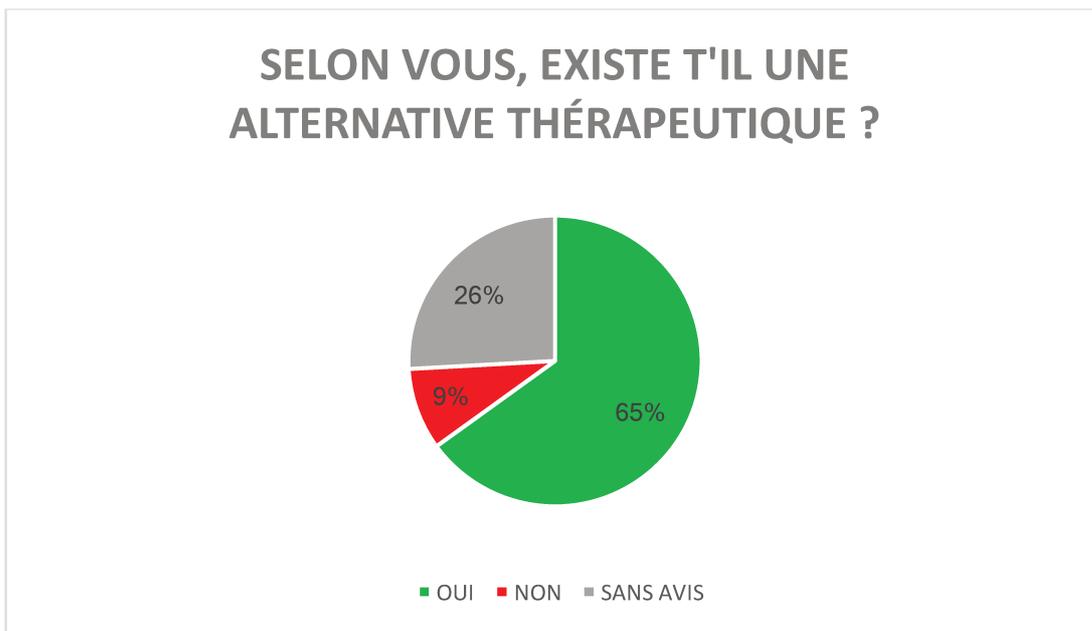


Figure 58 : Item n°12 « Selon vous existe-t-il une alternative thérapeutique ? »

Résultats : 221 réponses pour « oui », 88 réponses pour « sans avis » et 31 réponses pour « non ».

Les deux-tiers des professionnels de l'officine (65%) pensent qu'il existe une alternative thérapeutique aux médicaments dans le traitement des mésusages de l'alcool.

Item n°13 : échantillon total (n = 262),

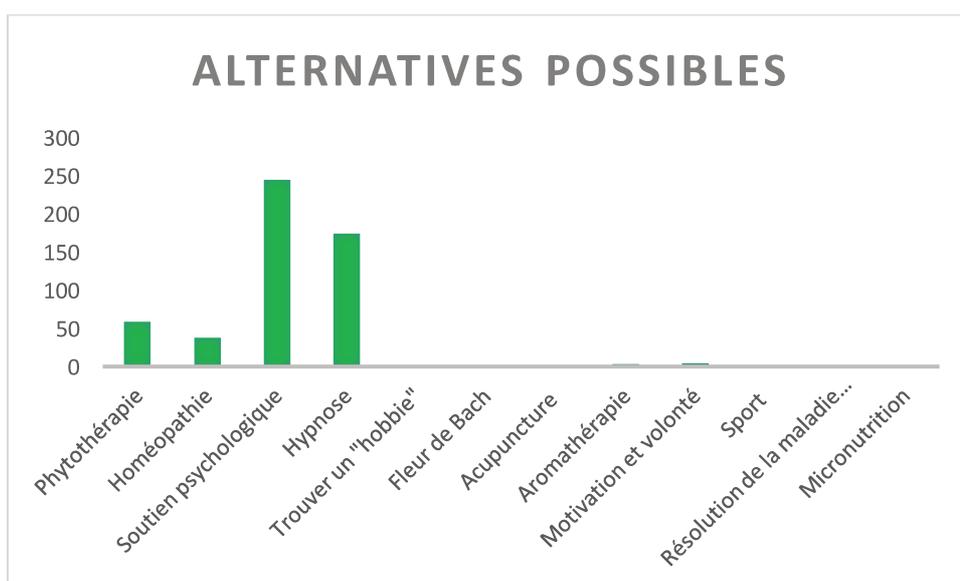


Figure 59 : Item n°13 : "Alternatives possibles"

Résultats :

Tout d'abord, seules 262 personnes sur les 340 ayant participé à l'enquête ont répondu à cet item n°13. Les 31 participants ayant répondu « non » à l'item précédent n'ont pas répondu à cet item. Pour cette question, il fallait choisir une ou plusieurs réponses. On obtient alors 244 réponses pour « soutien psychologique », 174 réponses pour « l'hypnose », 58 réponses pour la « phytothérapie », 37 réponses pour l'homéopathie et 16 réponses pour « autres ».

Pour les professionnels de l'officine, les trois alternatives aux médicaments possibles dans les mésusages de l'alcool sont le soutien psychologique (93 %), l'hypnose (66 %) et la phytothérapie (22 %).

Item n°14 :

Il s'agissait ici d'une question ouverte sur le thème de l'alcool à l'officine. Plusieurs points ont été abordés dans cet item. Pour les professionnels de l'officine, le problème des mésusages de l'alcool est difficile au comptoir. Selon eux, il existe un **manque de confidentialité** au comptoir et il n'est pas toujours facile de demander aux patients de prendre un rendez-vous pour faire un point sur leur consommation d'alcool car le patient ne reconnaît pas son mésusage.

Les **professionnels de l'officine ne se sentent pas à l'aise** vis-à-vis des traitements des mésusages de l'alcool, car la thématique de l'alcool n'est pas toujours abordée dans le cursus universitaire ou dans les écoles de préparateurs en pharmacie.

Pour les professionnels de l'officine, la prise en charge du patient doit être multidisciplinaire et, selon eux, **il existe une « faille »** au niveau de la prise en charge du patient : par exemple, certains patients ont un traitement médicamenteux sans bénéficier d'une prise en charge psychologique associée. Pour les professionnels de l'officine, le soutien psychologique est l'élément central de la prise en charge du patient alcoolodépendant. Il devrait y avoir plus de lien entre le pharmacien, le médecin prescripteur et les différents intervenants de la prise en charge du patient alcoolodépendant (infirmier, médecin alcoologue, psychologue).

Pour les officinaux, le mésusage de l'alcool est l'une des addictions la « moins prise au sérieux » et la moins documentée.

Un autre point était évoqué : le problème de la posologie du baclofène. Certains professionnels de l'officine estiment que la posologie du baclofène ne devrait pas être limitée à 80 mg/j. De plus, certains médecins prescrivent toujours au-delà de 80mg/j, et la responsabilité du pharmacien est alors engagée lors de la délivrance.

VI.3 Discussion

VI.3.1 Discussion sur la méthode et sur l'échantillon

L'outil utilisé pour le recueil des données était un questionnaire Google Form®. Ce type de questionnaire est basé sur des réponses simples ou multiples. Cela permet un remplissage rapide (environ 10 minutes) et une diffusion simple *via* les réseaux sociaux professionnels.

Ce questionnaire a permis d'obtenir des réponses de professionnels de l'officine sur l'ensemble du territoire français, les réponses étant directement envoyées au thésard une fois le questionnaire validé.

Ce questionnaire a permis d'établir un état des connaissances des officines qu'elles soient localisées en ville, en campagne ou dans un bourg. Cependant, ce questionnaire a été soumis *via* les réseaux sociaux majoritairement aux pharmacies d'officines des régions Hauts de France, Ile de France et Grand-Est. L'échantillon est donc localisé et les résultats ne permettent donc pas de conclure à l'échelle nationale.

VI.3.2 Discussion sur les résultats

L'ensemble des professions officinales a participé au questionnaire malgré une prédominance des pharmaciens. Les étudiants et les préparateurs représentaient environ 40 % des réponses au questionnaire, ce qui suggère qu'ils se sentent également concernés par la problématique de l'alcool.

Il est **difficile de conclure** sur le nombre moyen de patients alcoolodépendants dans cette étude. En effet, **l'échantillon apparaît faible** aux regards des 22 510 officines françaises. De plus, certains patients peuvent se rendre dans plusieurs officines, ce qui peut fausser les résultats. Cependant, l'étude permet d'avoir une « idée » sur le nombre de patients ayant un mésusage de l'alcool. Entre 0 et 20

patients ayant un mésusage viennent régulièrement dans les officines des interrogés. Seule une minorité d'officinaux interrogés est confrontée à plus de 500 patients ayant un mésusage de l'alcool.

Pour les personnes interrogées, l'alcool est un **sujet difficile** et considéré encore comme « tabou ». Les mésusages de l'alcool sont peu abordés à l'officine, la raison principale étant la peur de la réaction du patient, suivi de la gêne ressentie par le professionnel. De ce fait, **les bilans de consommation ne sont pas réalisés à l'officine** et la prévention se limite essentiellement aux femmes enceintes. Selon les répondants, il est plus facile de parler d'alcool chez les femmes enceintes au comptoir que de faire un point sur la consommation d'alcool chez le sujet âgé.

Concernant les différents traitements des mésusages de l'alcool, ils apparaissent comme « flous ». Les équipes officinales estiment avoir une **connaissance sur le sujet satisfaisante mais non optimale**. Le distinguo entre les médicaments destinés à l'abstinence et les médicaments de la réduction de consommation n'est pas clair, ce qui peut mettre en évidence un manque de formation théorique et/ou pratique vis-à-vis de la prise en charge médicamenteuse des patients alcoolodépendants. En effet par exemple, au sein de la faculté de pharmacie de Lille, les traitements du mésusage de l'alcool et les traitements substitutifs aux opiacés ne sont pas abordés. Seuls les étudiants suivant l'ELC Addictologie au cours de la 5^{ème} année de la filière officine bénéficient d'enseignements sur les traitements utilisés en alcoologie. La mission première d'un pharmacien est la délivrance des médicaments. Il est donc difficile pour le pharmacien d'officine de discuter avec son patient s'il ne connaît pas quelques notions du traitement en question.

Enfin, selon les répondants, **des alternatives aux thérapeutiques médicamenteuses sont possibles**. Selon eux, l'accompagnement psychologique est primordial. Il joue un rôle synergétique. Des alternatives comme l'hypnose, la phytothérapie ou l'homéopathie peuvent également venir compléter l'arsenal thérapeutique. Le sport, la volonté, ou encore les fleurs de Bach (préparations liquides obtenues par un procédé d'infusion solaire permettant une meilleure gestion de nos émotions) font partie des alternatives proposées par les interrogés.

A notre connaissance et au vu de la littérature, il n'y a pas d'études comparables à la nôtre, ce qui ne nous permet pas de comparaison et de confrontation des résultats obtenus avec d'autres données précédemment publiées.

Conclusion

Ce travail de thèse témoigne de l'évolution de la prise en charge du patient souffrant d'un mésusage de l'alcool. Des nouvelles thérapeutiques offrent un accompagnement du patient plus diversifié et lui permettent d'aborder sa souffrance sous différents angles. Le patient devient l'acteur principal de sa prise en charge, avec l'aide d'une équipe pluridisciplinaire.

Face à ce problème toujours d'actualité, tout professionnel de santé devrait être en mesure de déceler un mésusage de l'alcool chez ses patients.

Le pharmacien, lors de la délivrance d'une ordonnance, prend explicitement connaissance du problème médical du patient. Dans le cadre de cette problématique addictive, il semblerait important que le pharmacien puisse proposer à son patient un accompagnement au sein de structures adaptées afin de privilégier une prise en charge précoce. Cependant, les résultats de l'enquête menée révèlent une forte réticence des professionnels : 83 % d'entre eux considèrent en effet que l'alcool est un sujet difficile à aborder avec les patients et 76 % reconnaissent ne pas faire de bilan de consommation auprès de leur patientèle.

Au-delà de son rôle d'orientation, peut-être serait-il important de réfléchir à la manière dont le pharmacien pourrait intervenir au sein de la prise en charge de ces patients, ceci en tenant compte de leur résistance.

Différents axes de réflexion pourraient être proposés : mieux former les professionnels de l'officine à cette problématique du mésusage de l'alcool et de l'alcoolodépendance, ainsi qu'aux fondamentaux de la relation d'aide. Par exemple, « comment aborder ce problème avec les patients » devrait être enseigné à tous les étudiants en pharmacie.

Il serait nécessaire de formaliser des temps dédiés à l'écoute et à l'orientation des patients, afin de prendre le temps de leur expliquer les traitements médicamenteux qui leur sont proposés, mais aussi les différentes possibilités de suivi. Développer un travail en réseau avec les différents professionnels de santé (médecins généralistes, addictologues, infirmiers libéraux...) serait également souhaitable.

Bibliographie

1. Menecier P., Fernandez L., Plattier S., Ploton L. L'alcoolisme est-il toujours une maladie au XXI siècle ? *Psychiatrie*, 2017 ;176(1) : 42-47.
2. Consommation d'alcool [Internet]. World Health Organization. [cité 5 septembre 2018]. Disponible sur : <http://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/alcohol>
3. Alcool - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 2 mars 2018]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/#consequ>
4. Duncan R., Heather N., Godfrey C - Review of the Effectiveness of Treatment of Alcohol Problems [Internet]. [cité 3 mars 2018]. Disponible sur : <https://core.ac.uk/download/pdf/34711278.pdf>
5. Craplet M., Paille F., Rigaud A. Recommandation – Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement. *Alcoologie et addictologie*. 2015 ;37(1) : p 11.
6. Addiction. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 16 février 2018]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Addiction&oldid=145521035>
7. Vavassori D., Harrati S., Favard A-M. Le test des comportements addictifs, Abstract. *Psychotropes*. 2002 ;8(2) : 75-96.
8. Blaise M., Grégoire M., Valleur M. Addictions à l'héroïne, à la cocaïne, au cannabis et autres substances illicites. *Psychiatrie*. Octobre 2017 ;14(4) : 19 p.
9. Palmier C. 2011. Site de l'Institut Français de l'éducation [Internet]. [cité le 03 octobre 2017]. Disponible sur : http://www2.ac-lyon.fr/enseigne/biologie/IMG/pdf/circ_rec_S_ESL.pdf
10. Découverte du circuit de la récompense : Olds & Milner, 1954 — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 5 septembre 2018]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/circuit-de-la-recompense/enseigner/contenus-et-figures-activites-pedagogiques/images-relatives-a-lactivite-pedagogique/experience-de-olds-milner-1954>
11. Schultz W. Predictive Reward signal of dopamine neurons. *Journal of neuropsychology*. 1998;80(1): 1-27.
12. Addictions [Internet]. Inserm. [cité 15 février 2018]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>
13. Di Chiara G., Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats.

Proc Natl Acad. juill 1988;85(14): 5274-5278.

14. Rozaire C., Landreat MG., Grall-Bronnec M., Rocher B., Vénisse J-L. Qu'est-ce que l'addiction? Arch Polit Criminelle. 2009;(31) : 9-23.
15. Etudiants de l'Ecole de journalisme de Lille. Drogues et addictions : mieux comprendre pour mieux prévenir [Internet]. Sneetch. 2018 [cité 19 avril 2018]. Disponible sur : <https://sneetch.fr/academie-esj/drogues-de-comprehension-a-prevention/>
16. Agid Y, Besson M, Bockaert J. Chimie et cerveau [Internet]. 2016 [cité 26 septembre 2018]. Disponible sur : <http://sbiproxy.uqac.ca/login?url=http://international.scholarvox.com/book/88840805>
17. Alcool & nous, Alcool & vous: festif, occasionnel, habituel, quotidien. Site My-Onlypharma [Internet]. [cité 22 février 2018]. Disponible sur : <http://www.my-onlypharma.com/alcool-nous-alcool-vous-festif-occasionnel-habituel-quotidien/>
18. Dali-Youcef N., Schlienger J-L. Métabolisme de l'alcool. EMC Endocrinol - Nutr. avril 2012 ;9(2): 1-7.
19. Philippe J.-M., Sureau C., Ruiz D., Teil S. Intoxication éthylique aiguë. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-150-A-30, 2011.
20. Site de la Faculté de médecine d'Alger [Internet]. [cité 5 septembre 2018]. Disponible sur : <http://b.21-bal.com/pravo/8270/index.html>
21. Taylor G. 2016. Site de l'agence de la santé publique du Canada [Internet]. [cité le 23 mars 2018]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/rapport-administrateur-en-chef-sante-publique-sur-etat-sante-publique-au-canada/2015-consommation-alcool-canada.html>
22. Balland B., Lüscher C. L'addiction : lorsque l'emballement des mécanismes d'apprentissage conduit à la perte du libre arbitre. PSN. Février 2009;7(1): 35-42.
23. Brucq H-D., Vital I. Addictions et vieillissement. Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillissement. septembre 2008;6(3): 177-82.
24. Société française d'alcoologie. Effets cellulaires et moléculaires de l'éthanol. Neurobiologie 2009.
25. Nalméfène. Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 14 avril 2018]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Nalm%C3%A9f%C3%A8ne&oldid=147405410>
26. Dolbeault S., Girre C. Dépendance alcoolique. Encycl. Méd. Chir., Toxicologie Pathologie professionnelle, 16-001-G-70, 1997, 8 p.

27. Martini H, Dehmas M, Paille F. Complications neurologiques de la consommation d'alcool, EMC-Neurologie. Mars 2017;14(3) :1 - 14.
28. Actualisation : consensus ivresse éthylique aiguë 2006 [Internet]. [cité 5 septembre 2018]. Disponible sur : http://www.sfm.org/upload/consensus/Actualisation_consensus_ivresse_ethylique_aigu_2006.pdf
29. Philippe J-M., Sureau C., Ruiz D., Teil S. Intoxication éthylique aiguë, EMC-Médecine d'urgence. Juin 2011;25 (150)-A-30.
30. Durieux A., Clavelou P. Alcoolisme : Intoxication aiguë et chronique. Rev Prat 1999;49: 1341-1347.
31. Meier S., Dappen J-B. Prévalence, prophylaxie et traitement de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Quelle dose et quel mode d'administration de la thiamine ? Revue Médicale Suisse. 2005;1(3) : 505-510.
32. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - syndrome de Mallory-Weiss [Internet]. [cité 5 septembre 2018]. Disponible sur : http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/syndrome_de_Mallory-Weiss/14376
33. Toxicité de l'alcool sur le foie. Site « Ramsay Générale de Santé » [Internet]. [cité 31 août 2018]. Disponible sur : <http://ramsaygds.fr/nos-soins-nos-soins/toxicite%20de-lalcool-sur-le-foie>
34. Naveau S. Mise au point : Hépatopathies alcooliques. Gastroentérologie Clinique et Biologique. Avril 2006;30(4) : 550-553.
35. Nguyen-Khac E., Chatelain D., Houchi H., Lloyd V. Hépatite alcoolique aiguë sévère. EMC Hépatologie. Juillet 2014;9(3) : 2p.
36. Cancer et alcool, risques de cancer liés à la consommation d'alcool | Cancer et environnement [Internet]. [cité 31 mars 2018]. Disponible sur : <http://www.cancer-environnement.fr/294-Alcool.ce.aspx>
37. Dubray-Vautrin A., Régloix S-B. de, Girod A., Jouffroy T., Rodriguez J. Épidémiologie, diagnostic et traitement des cancers ORL. Soins. Septembre 2015;60(798) : 32-35.
38. Alcohol and cancer - The Lancet Oncology [Internet]. [cité 24 septembre 2018]. Disponible sur : [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(06\)70577-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(06)70577-0/fulltext)
39. Lescaille G., Ernenwein D., Toledo R. Iconographie : Cancers de la cavité buccale : dépistage et facteurs de risque – EMC Traité de médecine AKOS. 2009;6(1) : 1-8.

40. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., Benbrahim-Tallaa L., Bouvard V., Bianchini F., et al. Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. *Engl J Med.* juin 2015; 372: 2353-2358.
41. Alcool et cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 24 septembre 2018]. Disponible sur : <http://www.cancer-environnement.fr/294-Alcool.ce.aspx>
42. Avellaneda-Gomez C., Serra Martínez M., Rodríguez-Campello A., Ois A., Cuadrado-Godia E., Giralt-Steinhauer E., Vivanco-Hidalgo R., Jiménez-Conde J., Gómez-González A., de Ceballos Cerrajería P., Zabalza de Torres A., Mola-Caminal M., Soriano-Tárraga C., Roquer J. Heavy alcohol intake and intracerebral hemorrhage. *European Journal Of Neurology.* Janvier 2018; 0: 1-7.
43. Snapshot [Internet]. [cité 24 septembre 2018]. Disponible sur : <https://www.addictaide.fr/alcool-il-noie-litteralement-lhippocampe/>
44. Maurage P. Effets cérébraux du binge drinking chez les jeunes : l'éclairage des neurosciences. *Neuropsychiatrie Enfance Adolescence.* Mai 2014;62(3): 177-185.
45. Castelain V, Lavigne T, Jaeger A, Schneider F. Manifestations cardiovasculaires des substances récréatives : alcool, cocaïne, amphétamines, ecstasy, héroïne et cannabis. *Réanimation.* Mai 2005;14(3) : 186-195.
46. Sender E. Le Rôle Favorable des Polyphénols dans l'Estomac. *Sciences et avenir,* Janvier 2010 ; n° 763. 58 p.
47. Drouet L. « La médecine basée sur les preuves peut-elle déboucher sur deux avis contradictoires ? » Le vin : un toxique ? Ou existe-t-il un bénéfice, en particulier cardiovasculaire, à une consommation régulière et modérée ? *Journal des Maladies Vasculaires.* Aout 2008 ;34(4) : 249 - 252.
48. Cognat-Brageot M., Louville P., Limosin F. Comorbidités psychiatriques dans l'alcoolodépendance. *La Lettre du Psychiatre.* Avril 2013;9(2) : 56 - 60.
49. Salonne C., Fournié A., Biquard F., Gillard P., Descamps P. Alcool et grossesse. *EMC - Gynécologie obstétrique.* Mai 2004;1(2) : 88 - 95.
50. Subtil D., Dehaene P., Kaminski M., Crépin G. Iconographies supplémentaires de l'article : Alcool et grossesse. *Archive EMC – Obstétrique.* 2009;16(10) : 1364 -1373.
51. Chudley A-E., Conry J., Cook J-L., Looock C., Ted Rosales T., Le Blanc N. Ensemble des troubles causés par l'alcoolisation foetale : lignes directrices canadiennes concernant le diagnostic. *CMAJ.* Mars 2005;17(25) :1 - 21.
52. Les chiffres de l'alcool [Internet]. Sécurité routière | Tous responsables. [cité 178

2 mars 2018]. Disponible sur : <http://www.securite-routiere.gouv.fr/medias/les-chiffres-de-la-route/les-chiffres-de-l-alcool>

53. Drogues et sécurité routière - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 15 février 2018]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/populations-et-contextes/drogues-et-securite-routiere/>

54. Facteurs de risque, facteurs de protection [Internet]. [Consulté le 2 mars 2018]. Disponible sur : <http://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/facteurs-de-risques-facteurs-de-protection>

55. Alcool au volant [Internet]. [cité 2 mars 2018]. Disponible sur : <http://www.drogues.gouv.fr/ce-que-dit-la-loi/en-matiere-dalcool/alcool-volant>

56. Cashell-Smith M-L., Connor J-L., Kypri K. Harmful effects of alcohol on sexual behaviour in a New Zealand university community. Drug Alcohol Rev. november 2007;26(6): 645-651.

57. Leonard K-E., Eiden R-D. Marital and Family Processes in the Context of Alcohol Use and Alcohol Disorders. Annu Rev Clin Psychol. 2007;3: 285-310.

58. Le coût social des drogues en France - Note de synthèse - OFDT [Internet]. [cité 24 septembre 2018]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/le-cout-social-des-drogues-en-france/>

59. Alcool - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 2 mars 2018]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/#consequ>

60. Beck F., Richard J-B. Épidémiologie de l'alcoolisation. EMC-Endocrinologie-Nutrition. 2013 ;10(1) : 1-9.

61. INPES - Alcool [Internet]. [cité 24 mars 2018]. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/alcool/index.asp>

62. Beck F., Richard J-B., Guignard R., Le Nézet O., Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014. Tendances. Mars 2015. 99 : 8 p.

63. Drogues, chiffres clés - 7ème édition - 2017 - OFDT [Internet]. [cité 23 octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/drogues-chiffres-cles/7eme-edition-2017/>

64. Usages d'alcool et dommages subis : une perspective européenne - Tendances n° 118 - juin 2017 - OFDT [Internet]. [cité 23 octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/usages-dalcool-et-dommages-subis-une-perspective-europeenne->

65. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017 - Tendances - février 2018 - OFDT [Internet]. [cité 5 avril 2018]. Disponible sur :

<https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/les-drogues-17-ans-analyse-de-lenquete-escapad-2017-tendances-123-fevrier-2018/>

66. Les drogues à 17 ans : analyse régionale Enquête ESCAPAD 2017 – Tendances – septembre 2018 - OFDT [Internet]. [cité octobre 2018]. Disponible sur :

<https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2018/les-drogues-17-ans-analyse-regionale-enquete-escapad-2017/>

67. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism : Drinking levels defined [Internet]. [cité le 3 décembre 2018]. Disponible sur :

<https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>

68. Wever E-D., Quagliano V. Facteurs psychologiques et de personnalité dans le binge-drinking chez les jeunes. *L'encéphale*. Mars 2016;43(5) : 486-490.

69. Wilsnack R-W., Wilsnack S-C., Kristjanson A-F., Vogeltanz-Holm N-D., Gmel G. Gender and alcohol consumption : patterns from the multinational genesis project. *Addiction*. Septembre 2009 ;104(9) : 1487-1500.

70. Seror E., Chapelon E., Bué M., Garnier-Lengliné H., Lebeaux-Legras C., Loudenot A., Lejeune C. Alcool et grossesse. *Archives de pédiatrie*. Janvier 2009;16(10) :1364-1373.

71. Goulet V., Barry Y., Gremy I. SFP CO-49 - Disparité régionale des taux de syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) identifiés par le PMSI. *Archives de pédiatrie*. Juillet 2014 ; 21(5S1) : 700 p.

72. May P-A., Baete A., Russo J., Elliott A-J., Blankenship J., Kalberg W-O., et al. Prevalence and Characteristics of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*. November 2014;134(5): 855-866.

73. Paille F. Personnes âgées et consommation d'alcool. *Alcoologie et addictologie* 2014;36(1): 61-72.

74. Salve A., Leclercq S., Ponavoy E., Trojak B., Chauvet-Gelinier J-C., Vandell P., et al. Conduites addictives du sujet âgé. *Psychiatrie*. Juillet 2011;8(4): 1-13.

75. US Department of Health & Human Services, National Institutes of Health. 2005. *Helping Patients Who Drink Too Much: A CLINICIAN'S GUIDE*.

76. Gache P., Michaud P., Landry U., Accietto C., Arfaoui S., Wenger O., et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a Screening Tool for Excessive Drinking in Primary Care: Reliability and Validity of a French Version. *Alcohol Clin Exp Res*. Mai 2006;29(11): 2001-2007.
77. INPES – Alcool pendant la grossesse : des risques encore trop mal connus des français [Internet]. [cité 24 mars 2018]. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/70000/cp/15/cp152908-alcool-grossesse-risque.asp>
78. Burns E., Gray R., Smith Lesley A. Brief screening questionnaires to identify problem drinking during pregnancy : a systematic review. *Addiction*. Mars 2010;105(4): 601-614.
79. Knight J-R., Sherritt L., Shrier L-A., Harris S-K., Chang G. Validity of the CRAFFT Substance Abuse Screening Test Among Adolescent Clinic Patients. *Arch Pediatr Adolesc Med*. Juin 2002;156(6): 607-614.
80. Binder P., Chabaud F. Accueil des adolescents en médecine générale : validation de l'usage d'un référentiel. *Rev Prat Med Gen*. 2005;19: 1307- 1313.
81. VIDAL Reco - Alcool : prise en charge du mésusage de l'alcool. [Internet]. [cité 14 avril 2018]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/1503/alcool_prise_en_charge_du_mesusag_e/prise_en_charge/
82. Luquiens A., Reynaud M., Aubin H-J. Is Controlled Drinking an Acceptable Goal in the Treatment of Alcohol Dependence ? A Survey of French Alcohol Specialists. *Alcohol Alcohol*. septembre 2011;46(5): 586-591.
83. Adamson S-J., Heather N., Morton V., Raistrick D. Initial Preference for Drinking Goal in the Treatment of Alcohol Problems: II. Treatment Outcomes. *Alcohol Alcohol*. 1 mars 2010;45(2): 136-142.
84. Dawson D-A., Li T-K., Chou S-P., Grant B-F. Transitions In and Out of Alcohol Use Disorders: Their Associations with Conditional Changes in Quality of Life Over a 3-Year Follow-Up Interval. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 2009;44(1): 84-92.
85. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cité 8 avril 2018]. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg115>
86. Cottraux J. Changer tout en restant soi-même. *Gd Doss Sci Hum*.

Septembre 2011;(23): 17-18.

87. Anderson P., Gual A., Colom J., Inc A. Alcool et médecine générale. Recommandations cliniques pour le repérage précoce et les interventions brèves. Paris, 2008; 141 p.
88. Berglund M., Thelander S., Salaspuro M., Franck J., Andréasson S., Öjehagen A. Treatment of Alcohol Abuse : An Evidence-Based Review. Alcohol Clin Exp Res. Mai 2006;27(10): 1645-1656.
89. Société Française d'Alcoologie. Alcool et psychothérapie. Alcoologie et addictologie. Mars 2002 ;33(2).
90. Romo L., Houdeyer K., Aubry C., Djordjan J., Batel P., Adès J. Intérêts des entretiens motivationnels dans la prise en charge des malades alcooliques. Soins psychiatrie. Février 2006 ;27(242) : 46-47.
91. Cottencin O., Guardia D., Karila L., Rolland B. Alcoologie clinique. Presse Médicale. Décembre 2012; 41(12): 1248-1258.
92. Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. J Stud Alcohol. Janvier 1997;58(1): 7-29.
93. Aubin H-J., Lagneau A. PHARES: programme vidéo d'aide cognitivo-comportementale dans la prévention de la rechute alcoolique. Alcoologie Addictologie, 2000 ;22 (4) : 337-346.
94. La Therapie Cognitivo-Comportementale. Site de la Royale College Of Psychiatrists [Internet]. [cité 12 avril 2018]. Disponible sur : <https://www.rcpsych.ac.uk>
95. Perney P., Rigole H., Blanc F. Alcoolodépendance : diagnostic et traitement. Rev Médecine Interne. avril 2008;29(4): 297-304.
96. Haber P., Australia, Department of Health and Ageing. Guidelines for the treatment of alcohol problems. Canberra : Dept. of Health and Ageing; 2009: 232 p.
97. Chavagnat J-J., Lévy-Chavagnat J. Les médicaments du sevrage et de la réduction de la consommation. Actualités Pharmaceutiques. Février 2015 ;54(543) : 26-34.
98. Société Française d'Alcoologie. Sevrage simple en alcool, référentiel de bonnes pratiques cliniques. Paris : SFA ; 2006 [Internet]. [cité 13 avril 2018]. Disponible sur : https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/Svg_simple.pdf
99. Menecier D., Thomas M. Traitement de l'alcoolodépendance. EMC-gastro-

entérologie. 2009 ;4(3): 1-11.

100. Société française d'alcoologie. Evaluation des pratiques professionnelles en alcoologie. Décembre 2006.

101. Berdoz D., Chapuis C., Daepfen J-B. Prise en charge du syndrome de sevrage d'alcool. *Schweiz Med Forum*. 2005 ;5: 235-240.

102. Lohr R-H. Treatment of Alcohol Withdrawal in Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*. août 1995;70(8): 777-782.

103. Daepfen J-B., Gache P., Landry U., Sekera E., Schweizer V., Gloor S., et al. Symptom-Triggered vs Fixed-Schedule Doses of Benzodiazepine for Alcohol Withdrawal: A Randomized Treatment Trial. *Arch Intern Med*. mai 2002;162(10): 1117-1121.

104. Mayo-Smith M-F. Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal: A Meta-analysis and Evidence-Based Practice Guideline. *JAMA*. Juillet 1997;278(2): 144-151.

105. Paré C., Fortier J. Le traitement du syndrome de sevrage de l'alcool. *Pharmactuel*. 2007 ;40(1): 25-32.

106. Donoghue K., Elzerbi C., Saunders R., Whittington C., Pilling S., Drummond C. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis. *Addict Abingdon Engl*. Juin 2015;110(6): 920-930.

107. Raymond F., Anton M-D., Darlene H., Moak, et al. April Naltrexone and Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Outpatient Alcoholics: Results of a Placebo-Controlled Trial. *Focus*. 2003;1(2): 183-189.

108. Srisurapanont M., Jarusuraisin N. Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. Juin 2005;8(2): 267-280.

109. Heinälä P., Alho H., Kiiänmaa K., Lönnqvist J., Kuoppasalmi K., Sinclair J-D. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(3): 287-292.

110. Lhuintre J-P., Moore N., Tran G., Steru L., Langrenon S., Daoust M., et al. Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 1990;25(6): 613-622.

111. Pelc I., Verbanck P., Le Bon O., Gavrilovic M., Lion K., Lehert P. Efficacy

- and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. A 90-day placebo-controlled dose-finding study. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* Juillet 1997;171: 73-77.
112. Carmen B., Angeles M., Ana M., María A-J. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction.* Juillet 2004;99(7): 811-828.
113. Fuller R-K., Roth H-P. Disulfiram for the treatment of alcoholism. An evaluation in 128 men. *Ann Intern Med.* Juin 1979 ;90(6): 901-904.
114. Chick J., Gough K., Falkowski W., Kershaw P., Hore B., Mehta B., et al. Disulfiram treatment of alcoholism. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* Juillet 1992;161: 84-89.
115. Ehrenreich H., Krampe H. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? not to forget about disulfiram's psychological effects. *Addiction.* Janvier 2004;99(1): 26-27.
116. Anton R., O'Malley S., Ciraulo D., Cisler R., Couper D., Donovan D., et al. Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence: The COMBINE Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* Mai 2006;295(17): 2003-2017.
117. Petrakis I-L., Poling J., Levinson C., Nich C., Carroll K., Ralevski E., Rounsaville B. Naltrexone and Disulfiram in Patients with Alcohol Dependence and Comorbid Post-Traumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry.* Octobre 2006;60(7): 777-783.
118. Kiefer F., Wiedemann K. Combined Therapy what does acamprosate and naltrexone combination tell us? *Alcohol Alcohol.* Novembre 2004;39(6): 542-547.
119. Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Colombo G., Gessa G-L., Gasbarrini G. Ability of Baclofen in Reducing Alcohol Craving and Intake: II Preliminary Clinical Evidence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* Janvier 2000;24(1): 67-71.
120. Addolorato G., Caputo F. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol –* Septembre 2002;37(5): 504-508.
121. Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A. et al Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *The lancet.* Décembre

2007:370(9603): 1915-1922.

122. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: A self-case report of a physician. *Alcohol and Alcoholism*. Décembre 2004;40(2): 147-150.

123. Rolland B., Franchitto N., Simon N. Baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance - *EMC Psychiatrie*. Janvier 2018;15(1): 1-11.

124. de Beaurepaire R. Suppression of Alcohol Dependence Using Baclofen: A 2-Year Observational Study of 100 Patients. *Front Psychiatry*. Decembre 2012;3(103) : 1-7.

125. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Le Baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015. Usages, persistance et sécurité, et comparaison aux traitements des problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché [Internet]. Paris: CNAMTS; 2017. 58 p. Disponible sur :

http://ansm.sante.fr/content/download/107217/1358797/version/1/file/Rapport_Baclofene_VF_20170628.pdf

126. Code de la santé publique - Article L5121-12-1.

127. CAMTEA, un dispositif original de prescription encadrée hors-AMM de baclofène dans le Nord-Pas-de-Calais : quels rôles pour le pharmacien ?

[Internet]. Research Gate. [cité 23 octobre 2018]. Disponible sur :

https://www.researchgate.net/publication/262046215_CAMTEA_un_dispositif_original_de_prescription_encadree_hors-AMM_de_baclofene_dans_le_Nord-Pas-de-Calais_quels_roles_pour_le_pharmacien

128. Les résultats définitifs de l'étude Bacloville confirment pour les patients alcoolodépendants inclus dans cet essai un effet positif du baclofène à fortes doses dans la réduction de la consommation d'alcool au 12ème mois [Internet].

[cité 16 octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.aphp.fr/contenu/les-resultats-definitifs-de-letude-bacloville-confirment-pour-les-patients-alcool>

129. Blaise M-S., Simon DC. Membres du Comité de Suivi Indépendant.

Baclophone : Suivi téléphonique de sécurité des patients traités par baclofène pour trouble de l'usage d'alcool. Rapport intermédiaire sur la première année d'étude. [Internet]. [cité le 10 septembre 2018]. Disponible sur :

http://www.chru-lille.fr/media/communiqu%C3%A9/BACLOPHONE_Rapport%20N1_Sept2017.pdf

130. Reynaud et Al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose

Baclofen in Alcohol-Dependent Patients—The Alpadir Study. - Alcohol and Alcoholism. Juillet 2017;52(4): 439-446.

131. Pierce M., Sutherland A., Beraha E-M., Morley K., van den Brink, W. Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis.

European Neuropsychopharmacology, 2018; 28(7): 795–806.

132. Hauser P., Fuller B., Ho S-B., Thuras P., Kern S., Dieperink, E. The safety and efficacy of baclofen to reduce alcohol use in veterans with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. Addiction. 2017;112(7), 1173–1183.

133. Müller C-A., Geisel O., Pelz P., Higl V., Krüger J., Stickel A., Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): A randomized, placebo-controlled trial. European Neuropsychopharmacology, 2015 : 25(8), 1167–1177.

134. Score de comorbidité (CHARLSON) [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 23 octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/Scores/SCORES-PRONOSTIQUES/PRONOSTIC-GENERAL/Score-de-comorbidite-CHARLSON>

135. Résultats de l'étude sur les usages et la sécurité du baclofène en France entre 2009 et 2015 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 avril 2018]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Resultats-de-l-etude-sur-les-usages-et-la-securite-du-baclofene-en-France-entre-2009-et-2015-Communique>

136. Rapport du CSST « Évaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de patients alcoolo-dépendants » - juin 2018

137. Ali Gorsane M. Du nouveau dans le traitement de l'alcoolisme. La revue du praticien. Avril 2016;(959): 286 p.

138. Walker B-M, Valdez G-R, McLaughlin J-P, Bakalkin G. Targeting dynorphin/kappa opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence. Alcohol. Juin 2012;46(4): 359-370.

139. Mason, B. J., Ritvo, E. C., Morgan, R. O., Salvato, F. R., Goldberg, G., Welch, B., & Mantero-Atienza, E. A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Nalmefene HCl for Alcohol Dependence. Alcoholism : Clinical and Experimental Research, 1994 ;18(5), 1162–1167.

140. Bendimerad P., Blecha L. Bénéfices de la réduction de la consommation

d'alcool : comment le faire avec nalméfène. *L'Encéphale*. Décembre 2014;40(6): 495-500.

141. Palpacuer C., Laviolle B., Boussageon R., Reymann J. M., Bellissant E., Naudet, F. Risks and Benefits of Nalmefene in the Treatment of Adult Alcohol Dependence: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Double-Blind Randomized Controlled Trials. *PLOS Medicine*. 2015;22(12): 1-17.

142. Akbar M., Egli M., Cho Y-E., Song B-J., Noronha A. Medications for alcohol use disorders : An overview. *Pharmacol Ther*. Mai 2018;185: 64-85.

143. Johnson, B. A. Topiramate for Treating Alcohol Dependence A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2007;298(14): 1641-1651.

144. Paparrigopoulos T., Tzavellas E., Karaiskos D., Kourlaba G., Liappas, I. Treatment of alcohol dependence with low-dose topiramate: an open-label controlled study. *BMC Psychiatry*. 2011;11(1): 1-7.

145. Martinotti G., Di Nicola M., Tedeschi D., Mazza M., Pietro L. Efficacy and safety of pregabalin in alcohol dependence. *Advances in Therapy*. 2008;25(6): 608-618.

146. Burda-Malarz K., Kus K., Ratajczak P., Czubak A., Hardyk S., Nowakowska, E. Evaluation of the antidepressant, anxiolytic and memory-improving efficacy of aripiprazole and fluoxetine in ethanol-treated rats. *Drug and Chemical Toxicology*. 2013;37(3), 281-289.

147. Leone M-A., Vigna-Taglianti F., Avanzi G., Brambilla R., Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. In: *The Cochrane Library* [Internet]. [cité 15 avril 2018]. Disponible sur : <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006266.pub2/full>

148. Sayous D-J. *Le grand livre de l'homéopathie*. Editions Eyrolles; 2012. 415 p.

149. Abenavoli L., Bardazzi G., Cracolici F., Quaranta C., Santini G., Graziosi S., Addolorato, G. Complementary therapies for treating alcoholism. *Fitoterapia*. 2008;79(2), 142-147.

150. GAMBERT P. À Nantes, un bonnet à électrodes pour soigner les dépendances [Internet]. *Ouest-France.fr*. 2018 [cité 21 mai 2018]. Disponible sur : <https://www.ouest-france.fr/pays-de-la-loire/loire-atlantique/nantes-un-bonnet-electrodes-pour-soigner-les-dependances-5617179>

151. Bio A., Wood C., Célestin-Lhopiteau I., Michaux D. Mai 2010. Dunod Paris :

L'aide-mémoire d'hypnose. 378 p. ISBN 978-2-10-055450-8.

152. Sophrologie et alcoolisme : principe - Ooreka [Internet]. Ooreka.fr. [cité 29 août 2018]. Disponible sur : <https://alcoolisme.ooreka.fr/comprendre/relaxation-sophrologie-alcoolisme>

153. Sigward J.-M., Desbois B., Jan M., Jehel L., Lamy S. Évaluation des séances d'acupuncture dans la prise en charge des patients toxicomanes au CHU de Martinique à l'aide des échelles visuelles analogiques. *European Psychiatry*. 2014 ;29(8), 531p.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Test Audit-C

Sur l'année écoulée (nombre de points attribués entre parenthèses) :

• Combien de fois vous arrive-t-il de consommer de l'alcool ?

- Jamais (0) 1 fois par mois (1) 2 à 4 fois par mois (2)
 2 à 3 fois par semaine (3) 4 fois ou plus par semaine (4)

• Combien de verres-standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?

- 1 ou 2 (0) 3 ou 4 (1) 5 ou 6 (2)
 7 à 9 (3) 10 ou plus (4)

• Au cours d'une même occasion, combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres-standard ou plus ?

- Jamais (0) Moins de 1 fois par mois (1) 1 fois par mois (2)
 1 fois par semaine (3) Chaque jour ou presque (4)

→ Mésusage probable : score ≥ 4 chez l'homme et ≥ 3 chez la femme.

→ Dépendance probable : score ≥ 10 quel que soit le sexe.

ANNEXE 2 : Test Audit

Questions	0	1	2	3	4
1. Combien de boissons contenant de l'alcool consommez-vous ?	Jamais	1 x/mois ou -	2 à 4 x/mois	2 à 3 x/sem.	4 x ou +/sem.
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 ou 9	10 ou +
3. Combien de fois vous arrive-t-il de boire six verres d'alcool ou plus lors d'une même occasion ?	Jamais	< 1 x/mois	1 x/mois	1 x/sem.	Chaque jour ou presque
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable d'arrêter de boire après avoir commencé ?	Jamais	< 1 x/mois	1 x/mois	1 x/sem.	Chaque jour ou presque
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	< 1 x/mois	1 x/mois	1 x/sem.	Chaque jour ou presque
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous dû boire un verre d'alcool dès le matin pour vous remettre d'une soirée bien arrosée ?	Jamais	< 1 x/mois	1 x/mois	1 x/sem.	Chaque jour ou presque
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	< 1 x/mois	1 x/mois	1 x/sem.	Chaque jour ou presque
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous souvenir ce qui s'était passé la veille parce que vous aviez trop bu ?	Jamais	< 1 x/mois	1 x/mois	1 x/sem.	Chaque jour ou presque
9. Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas dans les douze derniers mois		Oui, au cours des douze derniers mois
10. Est-ce qu'un proche, un médecin ou un autre professionnel de la santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?	Non		Oui, mais pas dans les douze derniers mois		Oui, au cours des douze derniers mois
Score total					

ANNEXE 3 : Test FACE

Le Questionnaire FACE issu du programme Boire moins c'est mieux

Les cinq questions qui suivent doivent être de préférence posées sans reformulation, et cotées selon les réponses spontanées des patients. En cas d'hésitation, proposer les modalités de réponses, en demandant de choisir « la réponse la plus proche de la réalité ».

Les deux premières questions portent sur les douze derniers mois.

					Score
1/ A quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?					
Jamais <input type="checkbox"/>	une fois par mois <input type="checkbox"/>	2 à 4 fois <input type="checkbox"/>	2 à 3 fois <input type="checkbox"/>	4 fois ou plus <input type="checkbox"/>	
0	ou moins 1	par mois 2	par semaine 3	par semaine 4	
2/ Combien de verres standards buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?					
Un ou deux <input type="checkbox"/>	trois ou quatre <input type="checkbox"/>	cinq ou six <input type="checkbox"/>	sept à neuf <input type="checkbox"/>	dix ou plus <input type="checkbox"/>	
0	1	2	3	4	
3/ Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?					
Non <input type="checkbox"/>				oui <input type="checkbox"/>	
0				4	
4/ Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?					
Non <input type="checkbox"/>				oui <input type="checkbox"/>	
0				4	
5/ Vous arrive-t-il de boire et de ne plus vous souvenir ensuite de ce que vous avez pu dire ou faire ?					
Non <input type="checkbox"/>				oui <input type="checkbox"/>	
0				4	
TOTAL					

ANNEXE 4 : Test CRAFT

CRAFT Test: alcool et adolescents

	Oui	Non
1-Es-tu déjà monté (e) dans une voiture conduite par quelqu'un qui avait trop bu?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
2-Utilises-tu l'alcool pur te détendre, te sentir mieux ou pour "tenir le coup"?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
3-T'arrive-t-il de boire de l'alcool quand tu es seul(e)?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
4-As-tu déjà oublié des choses que tu devais faire après avoir bu de l'alcool?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
5-As-tu déjà eu des problèmes en consommant de l'alcool?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
6-Ta famille ou tes amis t-ont-ils dit que tu devrais réduire ta consommation de boissons alcoolisées?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
7-As-tu déjà conduit un véhicule à deux roues (vélo, scooter, moto..) après avoir trop bu?	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
TOTAL	0	
RESULTATS:		
But: dépister les usages d'alcool à risque chez l'adolescent		
Adolescent à risque si 2 réponses positives et 3 ivresses par an (meilleure sensibilité si on retient 4 ivresses par an)		

ANNEXE 5 : Les pharmaciens d'officine et les traitements des mésusages de l'alcool.

Les pharmaciens d'officine et traitements des mésusages de l'alcool.

Toutes ces données sont anonymes et ne voyez en aucun cas un jugement sur l'état de vos connaissances personnelles.

* Required

1. Vous êtes ? *

Mark only one oval.

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien adjoint ou assistant
- Préparateur
- Etudiant en pharmacie

2. Dans quelle région exercez vous ? *

Mark only one oval.

- Hauts de France
- Normandie
- Ile de France
- Grand Est
- Bretagne
- Pays de la Loire
- Centre Val de Loire
- Bourgogne Franche-Comté
- Nouvelle Aquitaine
- Auvergne Rhône- Alpes
- Occitanie
- Provence Alpes Côte d'Azur
- France d'outre-mer

3. Dans quel type de pharmacie exercez-vous ? *

Mark only one oval.

- Urbaine
- Péri-urbaine
- Bourg
- Rurale

4. Combien de patients sont suivis pour un mésusage de l'alcool ? (ordre de grandeur) *

Mark only one oval.

- Entre 0 et 5
 Entre 5 et 10
 Entre 10 et 20
 Entre 20 et 100
 Entre 100 et 500
 + de 500
 Other: _____

5. Selon vous, est ce un sujet difficile à aborder en pharmacie ? *

Mark only one oval.

- Oui
 Non
 Sans opinion

6. Si oui, pourquoi ?

Mark only one oval.

- Peur de la réaction du patient
 Gêne personnelle
 Manque de temps
 Pas l'occasion d'en parler

7. Vous arrive t'il de faire un bilan avec le patient sur sa consommation d'alcool ? *

Mark only one oval.

- Oui
 Non
 Ce n'est pas du ressort pharmaceutique

8. Vous arrive t'il de faire de la prévention auprès des ? *

Check all that apply.

	Oui	Non
Jeunes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Femmes enceintes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personnes âgées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Connaissez vous les différents traitements du sevrage alcoolique ? *

Mark only one oval per row.

	Pas du tout	Insuffisant	Satisfaisant	Très satisfaisant
AOTAL - Acamprosate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Espéral - Disulfiram	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Revia - Naltrexone	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lionesal - Baclofène	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Selincro - Nalméféne	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Connaissez vous la différence entre les traitements dit "d'ancienne génération" et "nouvelle génération" ? *

Mark only one oval.

- Oui
 Non
 Partiellement

11. Si oui, selon vous dans quelle catégorie mettez vous ces molécules ?

Mark only one oval per row.

	Abstinence totale	Reduction de consommation
Aotal - Acamprosate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Espéral - Disulfiram	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Revia - Naltrexone	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lionesal - Baclofène	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Selincro - Nalméféne	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

12. Selon vous pourrait il y avoir une alternative thérapeutique ? *

Mark only one oval.

- Oui
 Non
 Sans avis

13. Si oui, laquelle ?

Check all that apply.

- Phytothérapie
 Homéopathie
 Soutien psychologique
 Hypnose
 Other: _____

14. Si vous avez des commentaires à propos de ce sujet, ou des problèmes particuliers lors de la délivrance de ce type de traitement vous pouvez m'en faire part en quelques lignes.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : THEREL Alexis INE : 0303049119E

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11/11/19 à 14h15 Amphithéâtre ou salle : Amph. Louis Pasteur

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : ALLORGE

Prénom : Delphine

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 13/11/18
Signature:

Avis du président du jury

Nom : ALLORGE D.

Prénom : Delphine

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 13/11/18
Signature:

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2018/2019

Nom : Thorel
Prénom : Alexis

Titre du mémoire / thèse : Consommation d'alcool : addiction et nouvelles thérapeutiques

Mots-clés : Alcool, mésusage, addiction, abstinence, réduction de consommation baclofène, nalméfène

Résumé :

De nos jours l'alcool reste un problème de santé publique majeur, sa consommation est omniprésente. Certes depuis quelques années on observe une diminution de la consommation d'alcool mais le mésusage est toujours présent. Le fait d'aller boire un verre entre amis ou boire un verre en rentrant du travail reste un « acte banal » aux yeux de la société.

Mais une partie de ces usagers ignorent les conséquences de la consommation d'alcool. Celles-ci peuvent apparaître à court et à long terme et peuvent être individuelles ou communautaires.

La notion d'alcoolodépendance reste un sujet « tabou » pour la société. Pourtant c'est une pathologie cérébrale complexe qui nécessite l'intervention de plusieurs professionnels de santé. Sa prise en charge résulte d'une alliance pharmacologique et psychologique. La prise en charge d'un patient alcoolodépendant a évolué et est désormais bien codifiée. Une nouvelle approche est désormais proposée, il s'agit de la réduction de consommation. C'est un aspect nouveau qui nécessite l'utilisation de nouvelles molécules comme le baclofène ou le nalméfène. Ce sont des traitements complexes qui peuvent s'avérer être des traitements de « dernière chance » pour les patients en situation d'échec thérapeutique.

Membres du jury :

Delphine ALLORGE
PU-PH, Faculté de Pharmacie, Lille

**Présidente du jury &
directrice de thèse**

Claire PINCON
MCU, Faculté de Pharmacie, Lille

Assesseur

Bernard MANTEL
Pharmacien d'officine, Roubaix

Membre extérieur
