



HAL
open science

De la dépendance alcoolique au sevrage : thérapeutique et rôle du pharmacien d'officine

Alessandro Terrana

► **To cite this version:**

Alessandro Terrana. De la dépendance alcoolique au sevrage : thérapeutique et rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01932296

HAL Id: hal-01932296

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932296>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2017**

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement
Le 24 novembre 2017, sur un sujet dédié à :

**DE LA DEPENDANCE ALCOOLIQUE AU SEVRAGE :
THERAPEUTIQUE ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Alessandro TERRANA
né le 22 juin 1987

Membres du Jury

Président :	Pr. Luc FERRARI	Professeur
Directeur de thèse :	Dr. Anne MAHEUT-BOSSER	Docteur en Médecine
Juges :	Dr. Florence MESSEIN	Docteur en Pharmacie
	Dr. Véronique MEYER	Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Responsables de la filière Industrie

Julien GRAFOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsables de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Responsable Pharma Plus ENSIC

Marie SOCHA

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Raphaël DUVAL

Responsable de la Communication

Igor CLAROT

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique

François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR ☒	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
ENSEIGNANTS (suite)		
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Section CNU* Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

☒ *En attente de nomination*

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse,

Professeur Luc FERRARI,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse. Merci pour votre disponibilité et vos enseignements pendant ces six années d'études. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

Docteur Anne MAHEUT-BOSSER,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse et de m'avoir soutenu jusqu'au bout. Merci pour votre incroyable compétence dans ce domaine qu'est l'addictologie, de votre disponibilité et de vos nombreux et précieux conseils. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Aux membres de mon Jury,

Docteur Florence MESSEIN,

Votre présence au sein de ce jury est un honneur et je vous remercie d'avoir accepté mon invitation. Merci pour l'intérêt que vous portez à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Docteur Véronique MEYER,

Votre présence au sein de ce jury est un honneur et je vous remercie d'y participer. Merci de m'avoir fait redécouvrir l'officine au cours de mon stage d'application, vos conseils m'ont été d'une aide précieuse. Merci pour votre gentillesse et votre savoir-être. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mes parents,

Qui n'ont jamais cessé de me soutenir pendant toutes ces années.

Merci pour m'avoir inculqué le sens du devoir, du sacrifice et du travail. Sans eux tout ceci n'aurait pas pu être possible.

Avec tout mon amour je vous dédie ce travail.

A ma sœur Nadia et mon petit frère Yvan,

Merci pour votre présence et pour vos encouragements.

Avec tout mon amour.

A mes grands parents,

Qui ont toujours été là pour moi depuis toujours, merci de m'avoir offert votre amour et votre précieux soutien.

Merci pour votre générosité. Tout simplement merci d'être là.

Avec tout mon amour.

A toute ma famille,

Merci pour vos nombreux encouragements et votre soutien.

A Florence,

Mon pilier, mon soutien au quotidien, avec qui je partage les moments les plus importants de ma vie.

Merci pour ton soutien, tes conseils, ta présence, tes encouragements sans lesquels je n'aurais jamais pu terminer sereinement ce travail.

Merci pour tous nos moments, ta joie de vivre et nos escapades.

Pour ton amitié sans conditions.

A mes Doudous Sandra et Antony,

Merci pour votre amitié, pour tous ces merveilleux moments que nous avons vécus à la fac et en TP. Merci pour votre présence et votre honnêteté. A notre amitié passée, présente et future.

A mes amis,

Yannick, Alain, Lionel mes Ginettes préférées.

Anne Laure, Anaïs, Lorène, Elodie, Hadrien, Rémy, Caroline, Madeline, rencontrés sur les bancs de la fac, merci pour tous ces moments passés ensemble.

A Monsieur et Madame Prunières,

Qui m'ont donné la chance de pouvoir travailler et continuer à me former pendant toute la durée de mes études.

A Monsieur et Madame Hommell,

Qui m'ont accueilli chaleureusement dans leur équipe et qui m'ont permis de m'épanouir dans mon travail.

A tout mes collègues et anciens collègues,

Anaïs, ma bonne Christelle, Rolande, Véro, Aurélie, Isabelle, Anthony, Magali, Marie-Anne, Solange, et tous les autres, merci de rendre mon quotidien plus agréable, merci pour votre présence.

A tout ceux que j'ai pu oublier de mentionner, qui d'une manière ou d'une autre m'ont soutenu pendant toutes ces années, un grand merci !

Table des matières

Table des figures	4
Table des tableaux	6
Liste des abréviations	7
Introduction	9
A. Généralités	11
1. Epidémiologie : la consommation d'alcool en France	11
a. Evolution des consommation d'alcool en France	11
b. Consommations actuelles	12
c. Les profils de consommation en fonction de l'âge	13
d. Consommation des sujets jeunes	14
e. Consommation d'alcool chez la personne âgée.....	15
f. Comparaison internationale de la consommation d'alcool	16
g. Conclusion.....	16
2. Définitions et classification des consommations.....	17
a. Le verre d'alcool standard	17
b. Les niveaux de risques de consommation selon l'Organisation Mondiale de la Santé.....	18
c. Les différents types d'usages	20
d. Le concept de la dépendance (ou addiction)	21
e. La dépendance un mécanisme complexe	24
3. Métabolisme de l'éthanol	25
3.1. L'alcool : substance addictogène	25
a. Alcool et dopamine	25
b. Alcool et GABA	26
c. Alcool et système opioïdérique.....	27

3.2.	Le mécanisme de la dépendance naît dans le système mésolimbique	27
3.3.	Métabolisme de l'éthanol	29
3.4.	Toxicité en lien avec le métabolisme oxydatif	32
a.	La production d'acétaldéhyde	32
b.	Formation des espèces réactives de l'oxygène (ERO).....	32
4.	Mésusage d'alcool et complications	33
a.	Complications liées à l'ivresse.....	33
b.	Complications liées à un mésusage	34
c.	Effets de l'alcoolisation pendant la grossesse	38
5.	Comment repérer un trouble de l'usage de l'alcool ?	39
a.	Les signes d'appel cliniques	39
b.	La consommation déclarée d'alcool (CDA)	40
c.	Les questionnaires	40
d.	Intérêt du bilan biologique	41
B.	Approche thérapeutique.....	46
1.	L'accompagnement thérapeutique.....	46
2.	Objectifs de soins.....	46
3.	Approches médicamenteuses.....	46
3.1.	Traitement du sevrage	47
a.	Les benzodiazépines	47
b.	La vitaminothérapie	49
3.2.	Les traitements d'aide au maintien de l'abstinence.....	51
a.	L'acamprosate (AOTAL®).....	51
b.	La naltrexone (REVIA®)	52
c.	Le disulfirame (ESPERAL®)	53

3.3.	Traitement pour la réduction de la consommation : le nalméfène (SELINCRO®)	54
3.4.	La question du baclofène (LIORESAL®)	56
a.	Historique	56
b.	Le mécanisme d'action du baclofène	57
c.	Les effets secondaires du baclofène	58
d.	Recommandation temporaire d'utilisation	58
3.5.	Perspectives thérapeutiques	59
C.	Implication du pharmacien d'officine	61
1.	Les aspects réglementaires à connaître	61
2.	Médicaments et alcool	63
2.1.	Les interactions pharmacodynamiques	63
a.	L'alcool : un dépresseur du système nerveux central	63
b.	Alcool et antidiabétiques oraux	64
c.	Alcool et médicaments à visée cardiovasculaire	64
d.	Alcool et anti ulcéreux	64
2.2.	Les interactions pharmacocinétiques	66
a.	Action sur l'absorption	66
b.	Action sur le métabolisme	66
2.3.	L'alcool : un excipient fréquent	68
3.	Les outils pour le repérage d'un mésusage d'alcool	70
a.	Le repérage précoce	70
b.	L'intervention brève	71
	Conclusion	73
	Bibliographie	74
	Annexes	83

Table des figures

Figure 1 Vente d'alcool par habitant âgé de 15 ans et plus depuis 1961 (en litre équivalents d'alcool pur)(2)	11
Figure 2 Evolutions de différents modes de consommation d'alcool parmi les 15-75 ans, selon l'âge, en 2010 et 2014(2)	14
Figure 3 : Le verre d'alcool standard(9).....	17
Figure 4 Unités d'alcool contenus dans une bouteille(9).....	18
Figure 5 Usage, mésusage, trouble liés à l'usage : un continuum(12).....	20
Figure 6 Niveaux de gravité de la dépendance (DSM-5)(14).....	23
Figure 7 Interaction entre le produit, l'individu et son environnement : facteurs de risque(14)	24
Figure 8 Le système de récompense mésocorticolimbique(19).....	26
Figure 9 Représentation schématique des mécanismes essentiels impliquant les opioïdes endogènes dans la modulation du circuit de récompense(18)	28
Figure 10 Action de l'alcool sur le système opioïde endogène(20).....	29
Figure 11 La courbe d'alcoolémie(22)	30
Figure 12 Métabolisme hépatique de l'éthanol(23)	31
Figure 13 Mécanisme oxydatif de l'éthanol et ses effets dans l'organisme(24)	32
Figure 14 Risque relatif de cancer du pharynx (A) et du larynx (B) en fonction de la consommation de tabac et d'alcool(28).....	37
Figure 15 Dysmorphie faciale du SAF(35)	39
Figure 16 Structure chimique du diazépam(41)	48
Figure 17 Structure chimique de la thiamine(42)	49

Figure 18 Structure chimique de l'acamprosate(48).....	51
Figure 19 Structure chimique de la naltrexone(49)	52
Figure 20 Structure chimique du disulfirame(45)	53
Figure 21 Structure chimique du nalméfène(50)	54
Figure 22 Mode d'action du nalméfène sur le système opioïdergique(20).....	55
Figure 23 Structure chimique du baclofène(53)	57
Figure 24 Structure chimique du GHB(58)	59
Figure 25 Pictogrammes(64).....	62
Figure 26 Les différentes étapes : le repérage précoce, l'intervention brève et l'accompagnement(70).....	70
Figure 27 Le questionnaire FACE(70).....	71
Figure 28 L'intervention brève(70).....	72

Table des tableaux

Tableau 1 Indicateurs de consommation d'alcool parmi les 15-75 ans selon le sexe, en 2010 et 2014(2).....	13
Tableau 2 Figure 4 Consommations d'alcool dans le but de rechercher une ivresse, parmi les 15-75 ans(2)	15
Tableau 3 Niveaux de risque de consommation selon l'OMS(12).....	19
Tableau 4 Risques relatifs pour les pathologies associées au facteur de risque alcool(27)	34
Tableau 5 Dommages induits par l'alcool chez le buveur(27).....	36
Tableau 6 Comparatif des caractéristiques des marqueurs biologiques utilisés en France, pour le diagnostic et le suivi des patients abuseurs de boissons alcooliques(36).....	42
Tableau 7 Les médicaments de la réduction d'alcool ou d'aide au maintien de l'abstinence(39).....	47
Tableau 8 Principales interactions pharmacodynamiques(65).....	65
Tableau 9 Principales interactions pharmacocinétiques(65).....	68

Liste des abréviations

CSP : Code de la Santé Publique
API : Alcoolisation Ponctuelle Importante
OMS : Organisation Mondiale de la santé
UIA : Unité Internationale d'Alcool
INCa : Institut National du Cancer
CIM : Classification Internationale des Maladies
DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
APA : Association Américaine de Psychiatrie
ATV : Aire Tegmentale Ventrale
GABA : Acide γ -aminobutyrique
ALDH : Aldéhyde Déshydrogénase
ADH : Alcool Déshydrogénase
MEOS : Système Microsomal d'Oxydation de l'Ethanol
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CEA : Conduite en Etat Alcoolique
ANPA : Association Nationale de Prévention de l'Alcoolisme
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
OFDT : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies
SFA : Syndrome Foeto-Alcoolique
CDA : Consommation Déclarée d'Alcool
UIA : Unité Internationale d'Alcool
AUDIT : Alcohol-Use Disorders Identification Test
 γ -GT : γ -Glutamyl Transférase
UI/L : unités internationales par litre
ASAT : Aspartate AminoTransférase
ALAT : Alanine AminoTransférase
VGM : Volume Globulaire Moyen
CDT : Transferrine déficiente en Carbohydrates
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
NMDA : N-Méthyle-D-Aspartate
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
GHB : Acide Gamma-Hydroxybutyrique
CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

EMA : Agence européenne des médicaments

CSAPA : Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

HAS : Haute Autorité de santé

MIDELCA : Mission Interministérielle De Lutte Contre Les Drogues et Les Conduites
Addictives

Introduction

Le mésusage d'alcool est une pathologie fréquente qui touche environ 10 % de la population dont 3% est atteinte d'alcoolodépendance. Cette pathologie entraîne de multiples complications somatiques, sociales et familiales. De plus les interactions potentielles avec la prise de médicaments imposent au pharmacien d'officine de connaître cette pathologie, de la repérer et d'accompagner le sujet dans une démarche de soins.

D'après le Code de la Santé Publique (CSP) le pharmacien d'officine « doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale ».

Le CSP définit ainsi les missions du pharmacien d'officine, les pharmaciens officinaux « contribuent aux soins de premier recours » (parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage) et « peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ».

La prise en charge du patient devient alors multi professionnelle et interdisciplinaire.

Le pharmacien d'officine est un acteur principal de santé publique :

- Par la proximité géographique des officines (environ 22000 pharmacies sur le territoire français)
- De leur accessibilité et leurs disponibilités
- De leurs contacts fréquents avec le public,
- De leur connaissance globale de la patientèle : contexte familial et socio-professionnel, historique médicamenteux...
- De leur relation de confiance instaurée avec le patient
- De leur crédibilité auprès du public
- De leur formation à la fois scientifique et professionnelle

Les rôles du pharmacien sont multiples :

- Il joue un rôle important dans l'information, la prévention et le dépistage des maladies
- Il aide le patient à comprendre sa maladie et ses traitements pour un bon usage du médicament.
- Il aide le patient à l'apprentissage de l'auto surveillance
 - Education à l'auto mesure
 - Education à la reconnaissance des signes d'alerte

- Il soutient et accompagne les patients et l'oriente vers son médecin traitant si besoin

Dans le cadre des conduites addictives, le pharmacien a un rôle important d'information, d'écoute afin d'aider le sujet dans sa décision de soins et au-delà l'orienter vers son médecin traitant.(1)

Malgré une diminution régulière de la consommation d'alcool en France depuis environ quarante ans, environ 10% de la population présente une consommation excessive d'alcool avec des conséquences graves sur le plan individuel et sociétal.

Le mésusage de l'alcool entraîne de multiples complications somatiques, sociales, familiales et professionnelles.

Au cours de cette thèse nous allons définir les différents modes de consommation, préciser le concept de dépendance, proposer des outils de repérage aux pharmaciens d'officine et lui permettre d'accompagner et d'orienter le patient atteint d'un mésusage d'alcool.

Il paraît également important de bien connaître les différentes interactions médicamenteuses en cas de consommation excessive d'alcool mais également les médicaments contenant de l'alcool afin de ne pas délivrer un produit susceptible de mettre en danger un patient alcoolodépendant abstinent.

A. Généralités

1. Epidémiologie : la consommation d'alcool en France

L'alcool est la deuxième cause de mortalité prématurée en France après le tabagisme.

De manière directe ou indirecte l'alcool est responsable de 13% des décès masculins et 3% des décès féminins.

Les principales causes de décès sont les cancers (notamment des voies aérodigestives supérieures, du foie, du colon-rectum, et des seins), les cirrhoses, les accidents de la route et les dommages psychologiques.(2)

a. Evolution des consommation d'alcool en France

Depuis une quarantaine d'années, on observe une diminution globale de la quantité d'alcool consommée par habitant en France comme l'illustre le diagramme suivant en précisant que cette réduction touche toutes les boissons sauf la bière.

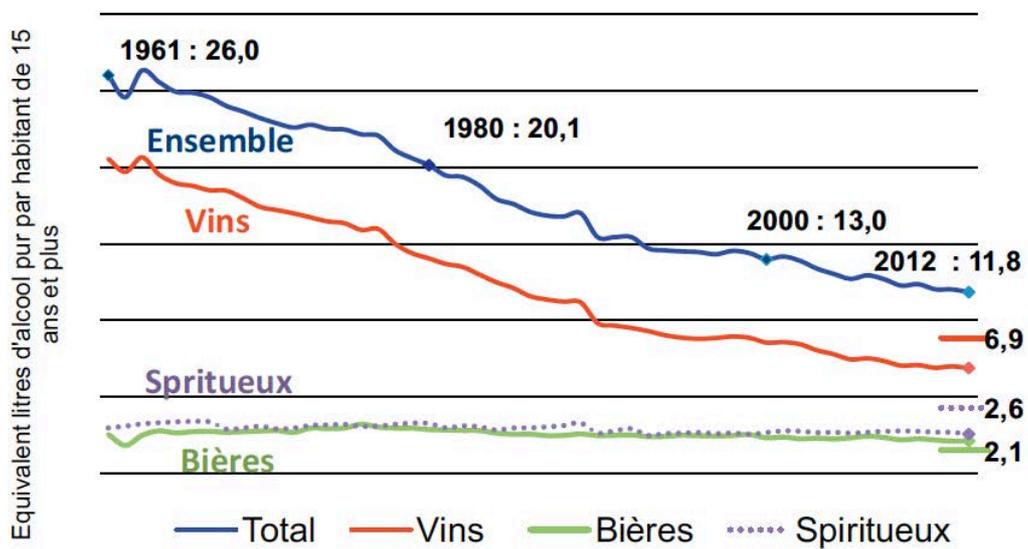


Figure 1 Vente d'alcool par habitant âgé de 15 ans et plus depuis 1961 (en litre équivalents d'alcool pur)(2)

b. Consommations actuelles

En 2014, 86% des personnes âgées de 15 à 75 ans déclarent avoir bu de l'alcool au cours des douze derniers mois.

Le nombre de verres déclarés bus par semaine est estimé à 5.5 en moyenne.

Presque la moitié de ces personnes consomment de l'alcool au moins une fois par semaine et environ 1/10 quotidiennement.

Ces niveaux restent stables depuis 2010 à l'exception de la consommation quotidienne qui a tendance à diminuer (de 11% à 10%).

Les volumes d'alcool consommés se répartissent de manière très inégale (en tenant compte des abstinents) :

- 53% des 15-75 ans consomment à peine 5% du volume global
- Mais à l'inverse 8% des 15-75 ans consomment la moitié des quantités d'alcools absorbées au cours de l'année

Les boissons les plus consommées au moins une fois par semaines sont :

- Le vin (37%)
- La bière (20%)
- Les alcools forts (15%)

L'API (Alcoolisation Ponctuelle Importante) encore appelé *binge drinking* selon la terminologie anglo-saxonne concerne 38% des 15-75 ans en 2014 soit une augmentation de plus de 2% par rapport à 2010, et une augmentation de 3% chez les femmes. Cette augmentation suit la tendance depuis l'année 2005.

17% de la population déclare une API tous les mois et 5% toutes les semaines.

Environ 19% des 15-75 ans déclarent avoir connu un épisode d'ivresse en 2014, 9% au moins trois fois et 4% au moins dix fois.

La fréquence des ivresses répétées et régulière est en hausse en particulier chez les femmes.

Ces données sont présentées dans le tableau suivant :

	Ensemble		Hommes		Femmes	
	2010	2014	2010	2014	2010	2014
Consommation d'alcool						
Alcool au cours de l'année	86,2	86,4	89,6	88,9	83,0	84,0
Nombre déclaré de verres bus par semaine	5,5	5,5	8,1	8,0	2,8	2,8
Alcool hebdomadaire	47,1	47,5	61,3	60,5	33,7	35,1
<i>Vin</i>	36,9	37,1	46,7	45,4	27,5	29,1*
<i>Bière</i>	18,6	20,3***	30,9	32,6*	6,8	8,6***
<i>Alcools forts</i>	15,7	15,2	24,7	23,9	7,2	6,8
<i>Autres alcools</i>	9,0	7,7***	10,2	9,0*	7,8	6,4***
Alcool quotidien	11,0	9,7***	16,7	14,6**	5,5	4,9
Alcoolisation Ponctuelle Importante (API)						
API dans l'année	36,0	38,3***	51,5	53,2	21,3	24,2***
API mensuelle	17,8	17,4	28,2	26,2*	8,0	8,9
API hebdomadaire	4,8	5,0	7,9	8,2	1,8	2,0
Ivresse						
Ivresse dans l'année	19,1	19,1	27,6	26,5	11,1	12,1
Ivresses répétées	8,1	9,3***	13,0	13,5	3,6	5,2***
Ivresses régulières	3,1	3,8***	5,3	6,2*	0,9	1,6***

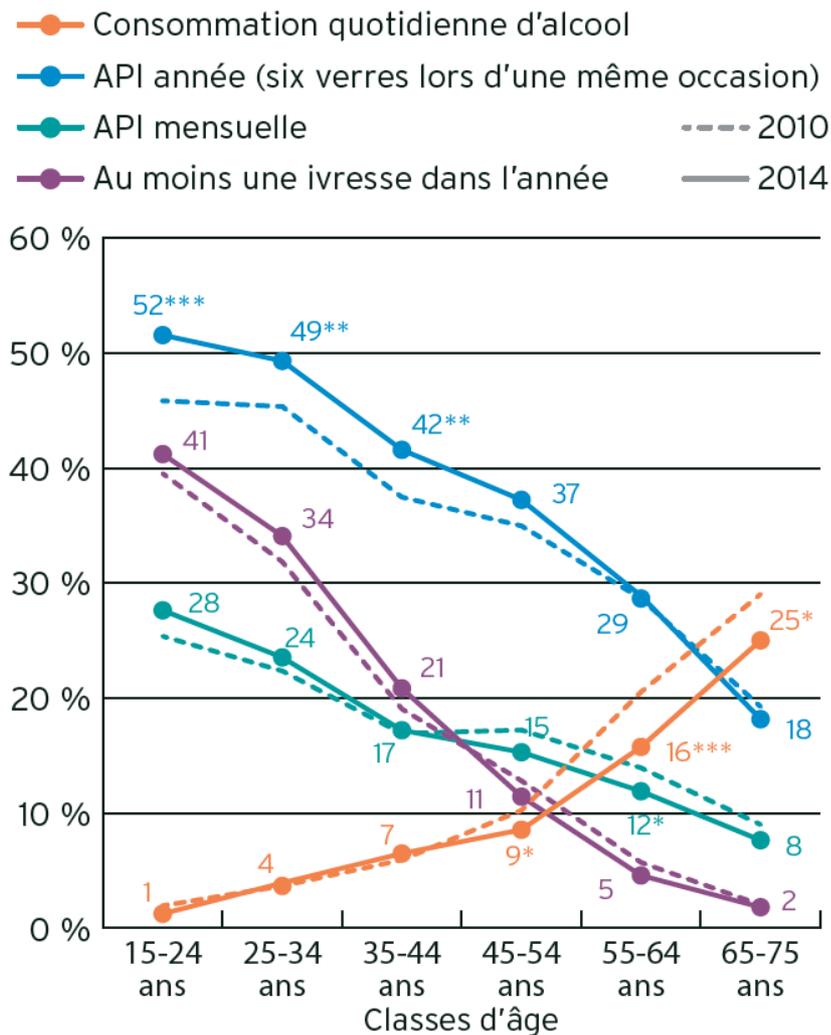
*** ** * : évolutions significatives aux seuils de 0,1%, 1% et 5% entre 2010 et 2014
 Source: Baromètres santé 2010 et 2014, Inpes

Tableau 1 Indicateurs de consommation d'alcool parmi les 15-75 ans selon le sexe, en 2010 et 2014(2)

c. Les profils de consommation en fonction de l'âge

La consommation quotidienne d'alcool est plus élevée avec l'avancée en âge : elle représente environ 1% avant l'âge de 25 ans et concerne environ un quart des individus après l'âge de 65 ans.

A l'inverse les consommations ponctuelles (API) diminuent quand l'âge augmente comme le montre le diagramme suivant :



***, **, * : évolutions significatives au seuil de 0,1 %, 1 % et 5 % entre 2010 et 2014, pour la classe d'âge concernée

Source: Baromètres santé 2010 et 2014, Inpes

Figure 2 Evolutions de différents modes de consommation d'alcool parmi les 15-75 ans, selon l'âge, en 2010 et 2014(2)

d. Consommation des sujets jeunes

En 2014, une enquête portant sur les jeunes de 17 ans, montrait que l'alcool est la substance psychoactive la plus consommée. Dans cette étude 1/3 des jeunes présentaient un risque ponctuel et 8 % un risque chronique de consommation.(3)

La fréquence des consommations sur le mode de consommations ponctuelles (API) caractérise la consommation des jeunes comme nous l'illustre le tableau suivant :

	15-24 ans	25-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	65-75 ans	15-75 ans
Ivresse au cours de la vie	56,8	68,9	66,8	65,0	55,9	44,2	60,4
Recherche de l'ivresse au cours de la vie	17,9	22,7	17,9	10,6	5,9	2,4	13,2
Recherche de l'ivresse au cours de l'année	13,5	9,8	6,1	2,4	1,1	0,4	5,5
Recherche de l'ivresse mensuelle	6,0	3,5	2,1	1,4	0,5	0,2	2,3

Source: Baromètre santé 2014, Inpes

Tableau 2 Figure 4 Consommations d'alcool dans le but de rechercher une ivresse, parmi les 15-75 ans(2)

Les résultats du Baromètre Santé INPES en 2014 montrent une augmentation importante des consommations excessives d'alcool chez les 18-25 ans depuis dix ans.(4)

L'alcoolisation ponctuelle importante (API) « *binge drinking* » selon la terminologie anglo-saxonne correspond à une consommation de plus de 6 verres d'alcool en une seule fois dans une perspective de « défoncé ».(4)

Ce mode de consommation concerne 14 % des 15-24 ans, 10 % des sujets de 25-34 ans, et 6 % des 35-44 ans et deviennent plus rares avec l'avancée en âge.(4)

Ces comportements sont particulièrement préoccupants en raison des complications avec risque de décès soit par complications somatiques (coma éthylique) soit en raison de conduites à risques (conduite en état d'ivresse, conduites sexuelles à risque, violence).

e. Consommation d'alcool chez la personne âgée

Avec l'âge, la tolérance de l'organisme à l'alcool diminue.

Pour une même quantité d'alcool consommée l'alcoolémie sera plus élevée et l'élimination plus lente.

10 % des personnes âgées de 65 ans et plus ont un mésusage d'alcool.

Le repérage est essentiel en raison des complications multiples notamment somatiques, cognitives, psychiatriques et des risques d'interaction médicaments-alcool.

Au delà de 65 ans il est préférable de réduire la consommation à 2 verres d'alcool par jour pour les hommes et à un verre d'alcool par jour chez les femmes.(5)

f. Comparaison internationale de la consommation d'alcool

« Selon une enquête de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2004), environ 2 milliards de personnes à travers le monde consomment des boissons alcoolisées. La consommation moyenne des adultes est estimée à 5 litres d'alcool pur par an, quels que soit les boissons alcoolisées (bière, vin ou spiritueux). »(6)

« La consommation moyenne d'alcool est la plus élevée en Europe, suivi du continent Américain puis du continent Africain. Elle a tendance à s'accroître avec le développement économique notamment en Chine et en Inde. »(6)

g. Conclusion

Ces données épidémiologiques permettent d'observer au fil du temps de nouvelles pratiques émergentes telles que le *binge drinking*.

Même si globalement la quantité d'alcool consommée en France diminue depuis les années 60 les consommations problématiques d'alcool touchent environ 10 % de la population ce qui représente incontestablement un enjeu important de santé publique avec nécessité d'une prévention par tous les acteurs de soins.

En terme de coût, les hospitalisations en lien avec une consommation excessive d'alcool représentaient 3,6% de l'ensemble des dépenses hospitalières en 2012 estimées à 2,64 milliards d'euros.

Les conséquences de la consommation excessive d'alcool sont l'un des tous premiers motifs d'hospitalisation en France.(7)

Quant au cout social, il est estimé à 120 milliards d'euros en 2010.(8)

2. Définitions et classification des consommations

a. Le verre d'alcool standard

Le verre d'alcool standard ou unité internationale d'alcool (UIA) contient environ 10 grammes d'alcool pur :



Figure 3 : Le verre d'alcool standard(9)

Le verre standard est celui servi dans un débit de boisson, ce qui correspond à 10 grammes d'alcool par verre.

Il convient de préciser que le verre standard de bière concerne des bières autour de 5° et de 25cl. En revanche, une bière « forte » autour de 9°, souvent consommée par 50cl correspond à 4UIA.

De même les verres « maison » ont souvent une quantité plus importante d'alcool et il est parfois plus aisé d'évaluer la consommation en bouteilles d'alcool consommées.



Figure 4 Unités d'alcool contenus dans une bouteille(9)

b. Les niveaux de risques de consommation selon l'Organisation Mondiale de la Santé

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi des seuils de risque de consommation alcool :

Une consommation est considérée comme acceptable si elle ne dépasse pas 3UIA/jour chez les hommes (ou 21 verres/semaine), 2UIA/jour (ou 14 verres /semaine) pour la femme, et pas plus de 4UIA en situation exceptionnelle.

Chez les sujets âgés, il est recommandé de réduire la consommation sans dépasser 2 verres chez l'homme et 1 verre chez la femme.(5)

Ces seuils sont à adapter en fonction de chaque sujet en fonction de ses pathologies et de ses traitements. Il est possible que ces recommandations évoluent prochainement vers des seuils plus bas d'autant plus qu'elles ne sont pas toujours acceptées par certaines sociétés savantes.

A titre d'exemple l'INCa (Institut National du cancer) dans son dernier rapport en 2016 préconise aucune consommation d'alcool : "toute consommation régulière d'alcool, même faible, est à risque" précise l'INCa.(10)

D'autre part dans les dernières recommandations européennes de prévention des maladies cardiovasculaires, le risque cardiovasculaire est noté dès une consommation de 3 UIA et plus par jour.(11)

Quoiqu'il en soit, les recommandations de l'OMS ont le mérite d'exister et de donner des repères et sont résumées dans le tableau suivant :

<i>Critères de l'OMS pour les risques aigus liés à une consommation un jour donné</i>		
	Consommation totale (g/j)	
	Hommes	Femmes
Faible	1 à 40	1 à 20
Modéré	> 40 à 60	> 20 à 40
Elevé	> 60 à 100	> 40 à 60
Très élevé	> 100	> 60
<i>Critères de l'OMS pour les risques chroniques liés à une consommation habituelle</i>		
	Consommation totale (g/j)	
	Hommes	Femmes
Faible	1 à 40	1 à 20
Modéré	> 40 à 60	> 20 à 40
Elevé	> 60	> 40

Tableau 3 Niveaux de risque de consommation selon l'OMS(12)

Rappelons que la consommation d'alcool est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte.

c. Les différents types d'usages

La Société Française d'Alcoologie (SFA) dans ses dernières recommandations en 2014 a proposé 5 types de consommations.

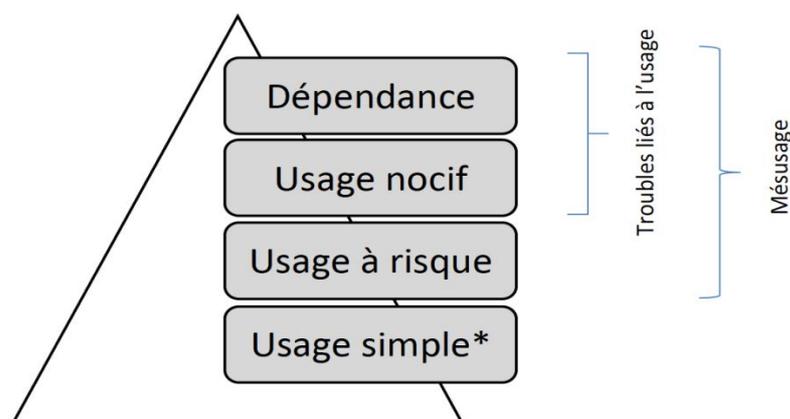
On considère 5 catégories d'usage de l'alcool :

- Le non-usage
- L'usage simple (ou à faible risque)
- Le mésusage qui comprend trois catégories
 - o L'usage à risque
 - o L'usage nocif
 - o L'usage avec dépendance

Le non-usage, l'usage simple et l'usage à risque représentent les formes d'usage asymptomatiques, pour lesquelles il n'existe pas, ou pas encore, de conséquences manifestes de l'usage.

Les troubles liés à l'usage de l'alcool, représentés par l'usage nocif et l'usage avec dépendance, correspondent aux formes symptomatiques de l'usage, c'est-à-dire qui se traduisent par des conséquences visibles sur le plan social, psychologique ou médical.(12)

Ces différents types de consommation et non consommations sont illustrées dans le dans le schéma suivant :



* : Usage simple ou à faible risque

Figure 5 Usage, mésusage, trouble liés à l'usage : un continuum(12)

Le non-usage

Appelé communément « abstinence » se définit comme l'absence de consommation.

Il existe deux types de non-usage :

Primaire quand l'abstinence est initiale (enfants) ou d'un choix durable (préférences personnelles et/ou culturelles chez l'adulte).

Secondaire quand l'abstinence arrive après un mésusage.(12)

L'usage simple (ou à faible risque)

L'usage simple se définit comme une consommation d'une part asymptotique et d'autre part inférieure aux seuils recommandés.(12)

Le mésusage

Il regroupe les types d'usages qui engendrent des conséquences négatives et ceux qui sont à risque d'en entraîner.

Le mésusage de l'alcool comprend l'usage à risque et les troubles liés à l'usage d'alcool.(12)

L'usage à risque

L'usage à risque est la forme la moins sévère du mésusage.

L'usage à risque est asymptotique, mais est susceptible d'entraîner à plus ou moins long terme des dommages.(12)

L'usage nocif

D'après la classification internationale des maladies (CIM-10) l'usage nocif pour la santé se définit comme :

« Une consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable pour la santé, les complications peuvent être physiques ou psychiques. Le patient ne répond pas aux critères de la dépendance. »(12)

L'usage avec dépendance

L'usage avec dépendance est considéré comme la forme la plus sévère des troubles liés à l'usage de l'alcool.(12)

d. Le concept de la dépendance (ou addiction)

La dépendance peut se définir de la façon suivante :

"La dépendance est caractérisée par une consommation compulsive qui persiste en dépit des conséquences négatives qu'elle engendre et l'envie irrésistible et urgente de consommer (*craving*). L'individu perd totalement le contrôle de sa consommation. Il devient tolérant aux effets négatifs et présente un syndrome de sevrage quand la consommation cesse : confusion, tremblements, voir crises de convulsion. Le risque de récurrence est élevé et prolongé après une période d'abstinence ou de réduction."(13)

D'après la classification internationale des maladies (CIM-10) l'usage avec dépendance se définit comme :

« Au moins trois manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :

- a) Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
- b) Difficulté à contrôler l'utilisation de la substance
- c) Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive (ou utilisation de la substance pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage)
- d) Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : besoin d'une quantité plus importante pour obtenir l'effet désiré
- e) Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets
- f) Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives »(12)

La classification DSM-5

Le DSM-5 est la 5^e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA), il a été publié en 2013 et révisé l'ancienne version DSM-4 datant de 1994. Dans le DSM-4 on parlait de maladie alcoolique avec deux diagnostics exclusifs l'un de l'autre : abus et dépendance, ces deux termes disparaissent au profit d'une classification en fonction du degré de sévérité.

En 2013 la notion de maladie alcoolique évolue avec le DSM-5 pour devenir « troubles de l'usage de l'alcool ».

Le diagnostic est posé sur la base de 11 critères qu'on va catégoriser dans 3 niveaux de sévérité :

- Faible (au moins 2 critères présents sur les 11)
- Modéré (au moins 4 critères)
- Sévère (au moins 6 critères)

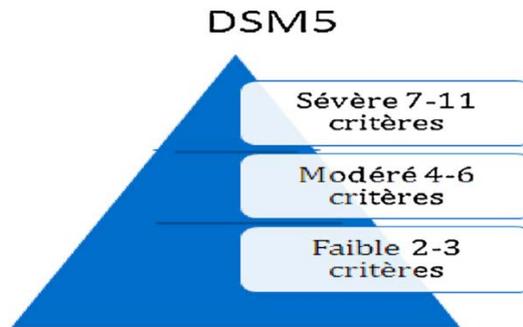


Figure 6 Niveaux de gravité de la dépendance (DSM-5)(14)

Les 11 critères utilisés pour établir un niveau de gravité sont :

1. Le désir persistant pour la consommation de la substance
2. Le temps passé à des activités dans le but d'obtenir la substance
3. La tolérance
 - o Besoin d'avantage de produit pour obtenir l'effet désiré
 - o Baisse de l'effet pour un usage quotidien
4. Le syndrome de sevrage avec présence de symptômes désagréables lors du sevrage de la substance
5. L'abandon ou réduction des activités (sociales, courantes, ou récréatives)
6. La poursuite de la consommation malgré les conséquences qu'elles soient physique, psychiques ou sociales
7. Incapacité à remplir des obligations majeures (comme le travail, à l'école ou à la maison)
8. Situations dangereuses
9. Problèmes judiciaires
10. Utilisation répétée malgré problèmes
11. « *Craving* »

Le nombre de critères détermine la gravité de la dépendance (faible, modéré ou sévère).

Le « *craving* » se traduit par une envie irrésistible et consciente de consommer la substance (envie qu'on ne peut arrêter ou réprimer) même après plusieurs années d'abstinence.(15)

Le *craving* est un état motivationnel subjectif qui implique une impulsion à rechercher le produit et à le consommer de façon compulsive.(16)

e. La dépendance un mécanisme complexe

La dépendance correspond à la rencontre d'un sujet, d'un produit et d'un environnement bien défini.

Plusieurs facteurs interviennent dans le mécanisme de la dépendance, ceux-ci sont étroitement liés :

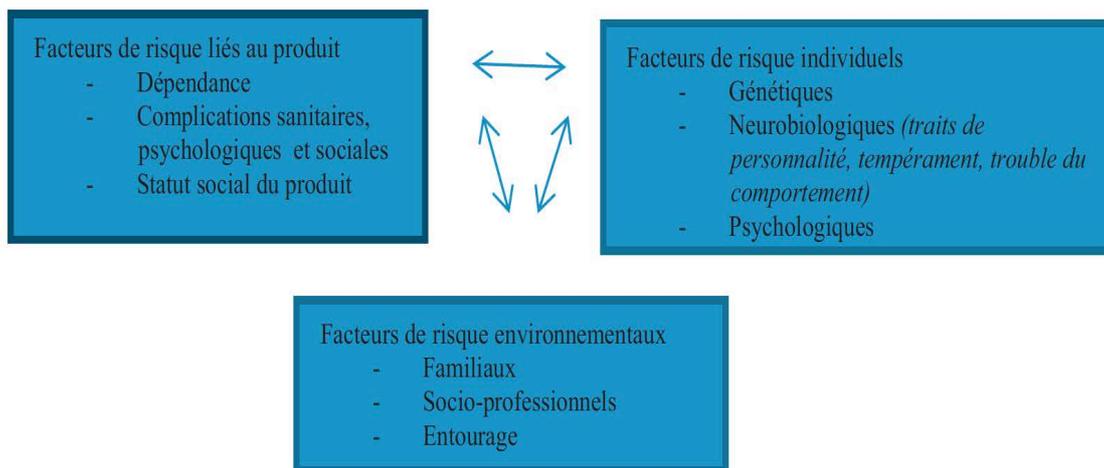


Figure 7 Interaction entre le produit, l'individu et son environnement : facteurs de risque(14)

Les facteurs qui interviennent dans la dépendance sont multiples, dépendent les uns des autres et sont très complexes.

Il existe une vulnérabilité individuelle à la dépendance dans laquelle interviennent plusieurs facteurs : des facteurs génétiques, comportementaux (impulsivité, recherche de sensations et la prise de risque, consommation précoce) et environnementaux.

Sur le plan génétique, des études conduites sur des familles montrent une contribution notable des facteurs génétiques dans le risque de développer une dépendance.

Toutefois, à ce jour, aucun gène de prédisposition à l'addiction n'a été identifié en dépit de très nombreuses études menées dans ce domaine. On présume que la fragilité répondrait à la définition de maladie génétique complexe : de nombreuses altérations au niveau de nombreux gènes sont les déterminants multiples de la maladie, chaque modification étant par elle-même incapable d'induire le trouble.(17)

3. Métabolisme de l'éthanol

3.1. L'alcool : substance addictogène

a. Alcool et dopamine

La consommation d'alcool augmente progressivement par la mise en jeu de deux mécanismes de renforcement de la conduite :

Le renforcement positif pousse l'individu à la consommation pour obtenir un effet gratifiant (stimulant et euphorisant) : l'alcool exerce sur les voies dopaminergiques centrales un effet stimulant notamment sur le système de récompense mésocortico- limbique.

Les effets du renforcement positif sont variables d'un individu à l'autre notamment lié à la variabilité génétique.

Le renforcement positif est à l'origine du *craving* de récompense.

Le renforcement négatif oblige l'individu à consommer pour ne pas ressentir d'effets délétères ou de manque : l'individu ressent alors une véritable souffrance psychique.

La dopamine est libérée de manière plus ou moins continue lors de la consommation d'alcool, les récepteurs dopaminergiques deviennent moins nombreux ce qui entraîne de l'anxiété et des troubles de l'humeur.

Le renforcement négatif est à l'origine du *craving* de soulagement.(18)

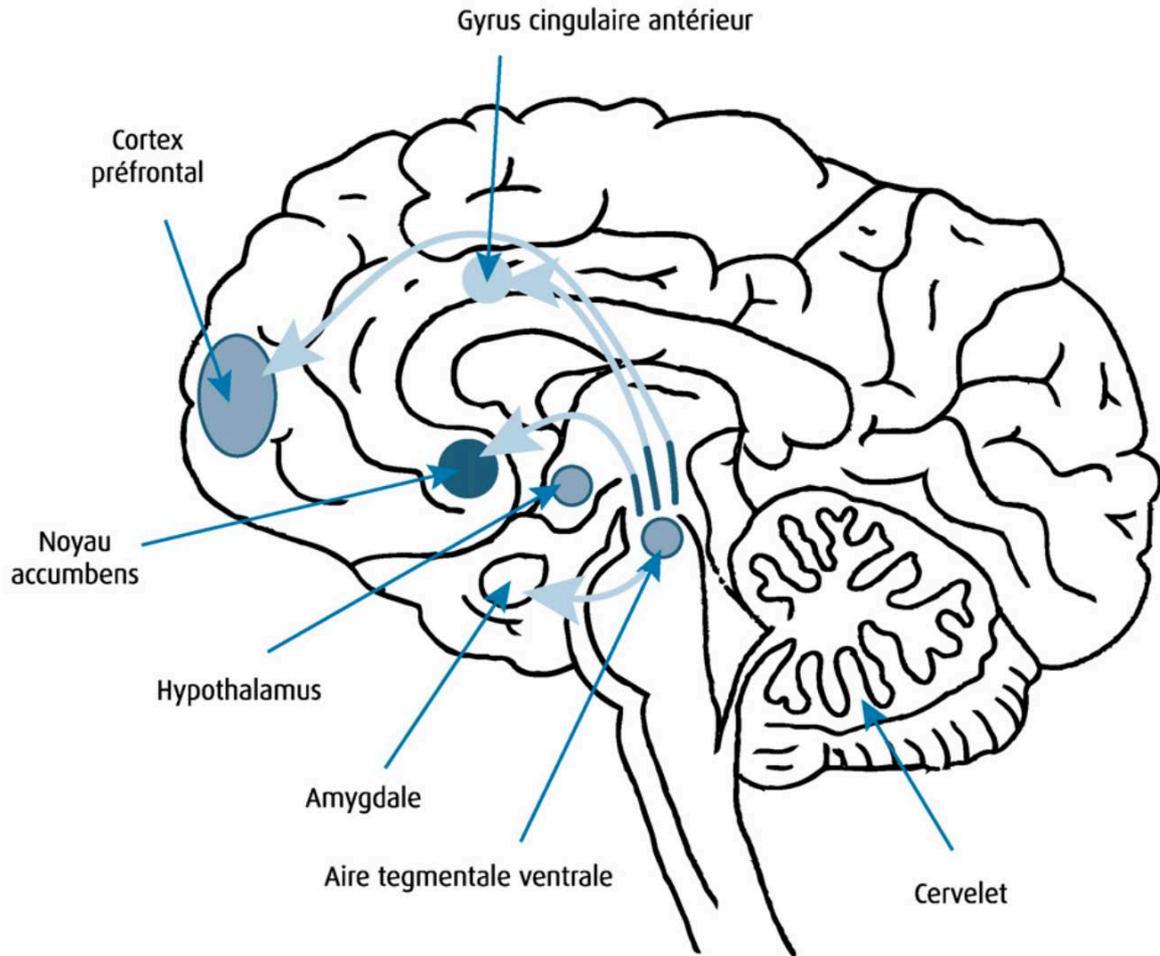


Figure 8 Le système de récompense mésocorticolimbique(19)

b. Alcool et GABA

L'alcool potentialise le système GABAergique au niveau neuronal, d'où ses propriétés anxiolytiques et sédatives.

Cet effet observé lors d'une consommation occasionnelle tend à s'estomper lors d'un usage prolongé, on parle alors d'un effet de tolérance.

L'effet sur le système GABAergique explique certaines complications de l'alcoolisme : neurologiques (troubles moteurs, épilepsie...) et psychiatriques (anxiété, psychoses, troubles du comportement), ainsi que certains symptômes du sevrage (tremblements et agitation notamment).

L'alcool antagonise les récepteurs NMDA (acide-N-méthyl-D-aspartique) du glutamate qui est un neuromédiateur excitateur du système nerveux central.(18)

c. Alcool et système opioïdérique

Le système opioïdérique joue un rôle important dans l'alcool-dépendance, ce rôle a été démontré par des études de neurochimie, d'imagerie et comportementales.

L'absorption aiguë d'alcool stimule le relargage des principaux opioïdes endogènes (β -endorphine, enképhalines avec une action sélective sur les récepteurs μ et δ ; dynorphines ayant une forte affinité pour les récepteurs κ).

La liaison de la β -endorphine et des enképhalines aux récepteurs opioïdes augmente la sécrétion de dopamine dans le *nucleus accumbens*, avec un effet de renforcement positif (effets de gratification, anxiolyse, euphorie).

L'absorption chronique d'alcool diminue la production de β -endorphine et induit des modifications adaptatives dans la transmission opioïdérique.

Les récepteurs κ sont localisés principalement dans le noyau central de l'amygdale, une sollicitation excessive provoquée par une absorption chronique d'alcool influencera sur le comportement émotionnel et affectif, l'apprentissage conditionné, les motivations et la prise de décisions.

La fixation des dynorphines aux récepteurs κ induit une diminution de dopamine dans le *nucleus accumbens* avec un effet de renforcement négatif de la conduite d'alcoolisation (dépression, dysphorie, perte de sentiments positifs).

3.2. Le mécanisme de la dépendance naît dans le système mésolimbique

L'alcool exerce une action renforçante sur le circuit de récompense dopaminergique qui a son origine dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) et projette des axones vers divers noyaux du système limbique notamment le noyau accumbens.

Les interneurons enképhalinergiques sont fortement exprimés dans l'ATV et le *nucleus accumbens*.

Les enképhalines libérées dans l'ATV activent les récepteurs μ des interneurons GABAergiques pré-synaptiques qui à leur tour inhibent la transmission GABAergique, d'où une libération facilitée de dopamine dans le *nucleus accumbens* et le renforcement de la dépendance.

Les enképhalines peuvent également faciliter la libération de dopamine en activant les récepteurs μ et δ du *nucleus accumbens*.

La libération de β -endorphine dans le *nucleus accumbens* et l'ATV à partir des projection du noyau arqué de l'hypothalamus facilite celle de la dopamine en activant les opiorécepteurs dans ces deux structures mésolimbiques.

Les récepteurs κ et leurs ligands endogènes (dynorphines) sont fortement exprimés dans le *nucleus accumbens* et sont également présents dans l'ATV. L'activation de ces récepteurs constitue un rétrocontrôle limitant l'impact des fortes teneurs en dopamine libérés par les drogues et s'opposant ainsi à leur action positive sur le circuit de récompense mésolimbique.(18)

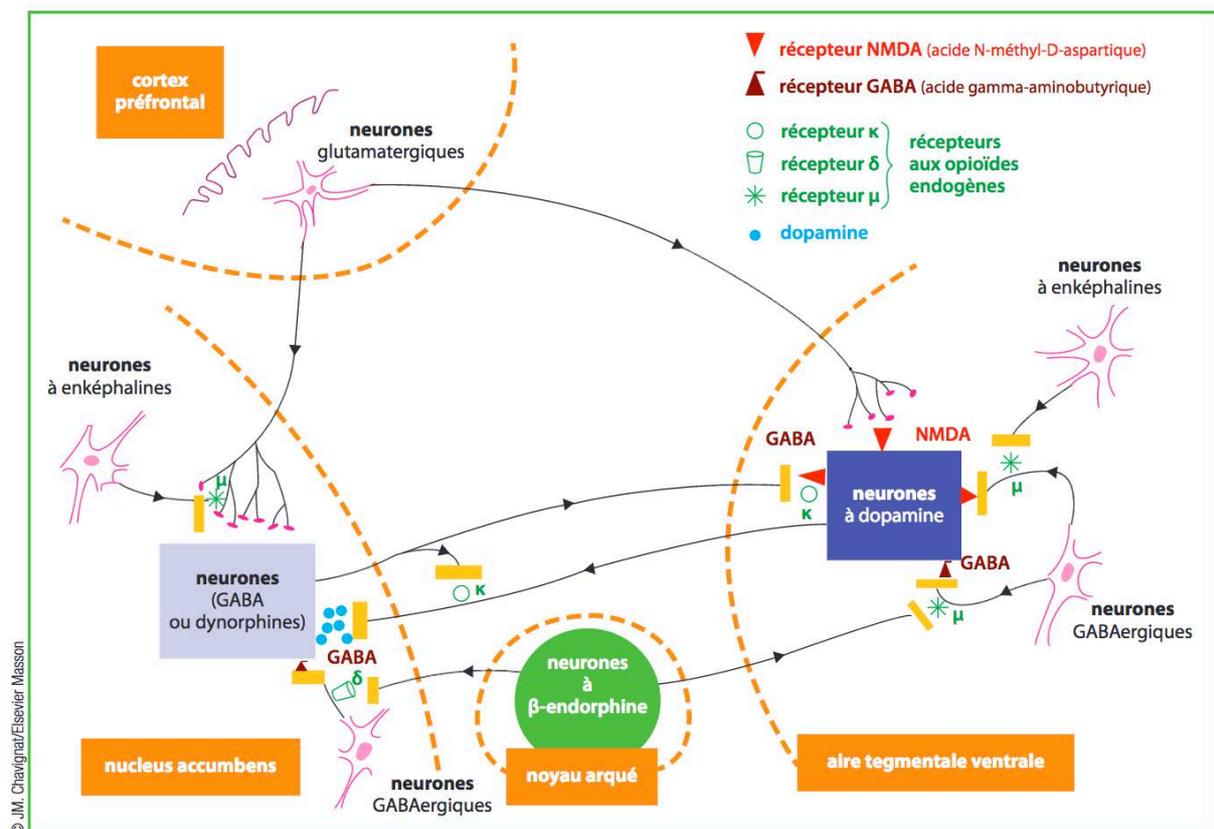


Figure 9 Représentation schématique des mécanismes essentiels impliquant les opioïdes endogènes dans la modulation du circuit de récompense(18)

D'un point de vue physiologique chez la personne alcoolique il existe un déséquilibre entre les voies des endorphines (et de leur récepteur mu) et celle de la dynorphine (et de leur récepteur kappa) avec une hypoactivité de la voie endorphine-récepteur mu et une hyperactivité de la voie dynorphine-récepteur kappa.(20)

Le schéma suivant illustre ce déséquilibre :

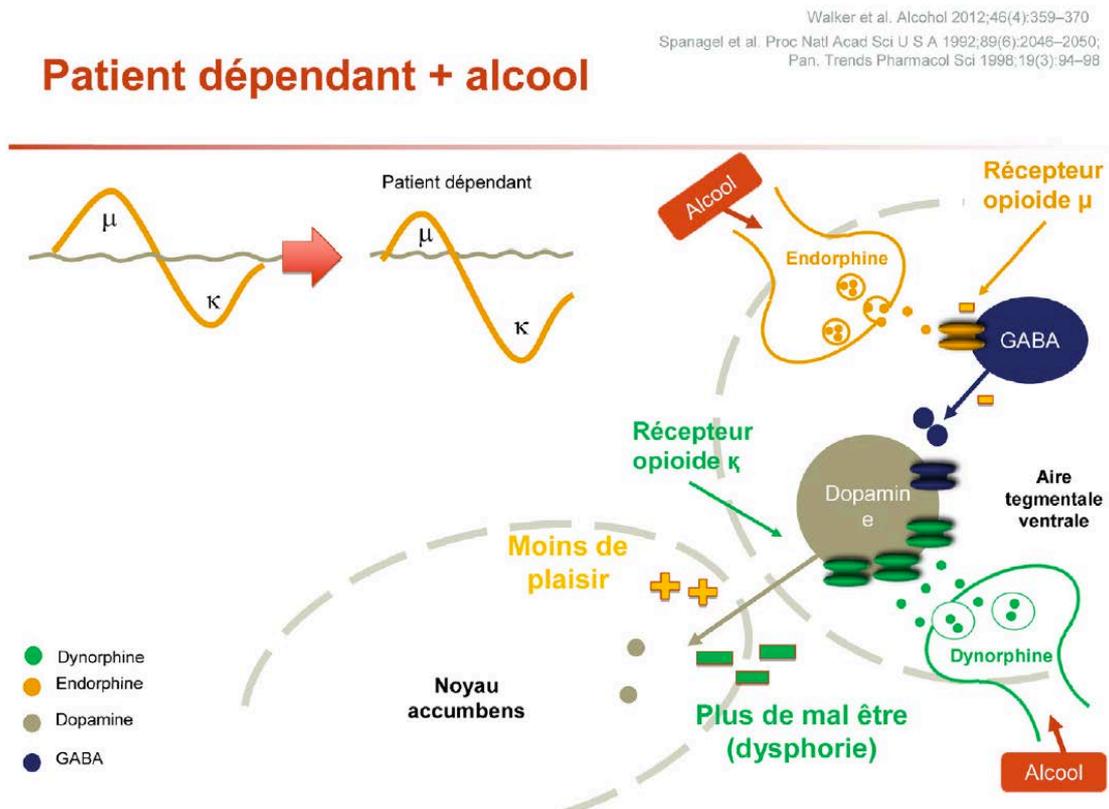


Figure 10 Action de l'alcool sur le système opioïde endogène(20)

3.3. Métabolisme de l'éthanol

Absorption et élimination de l'éthanol

Une fois que l'alcool est ingéré il va être absorbé et métabolisé dans l'organisme, il passe ensuite dans la circulation sanguine.

Une partie peu métabolisée est absorbée par l'estomac et l'intestin grêle et arrive directement dans la circulation sanguine, celle-ci arrive au niveau du foie par l'intermédiaire de la veine porte et est métabolisée par des enzymes spécifiques permettant son élimination.

Une faible proportion d'éthanol (10 à 15%) est éliminé en l'état par différentes voies et il est retrouvé dans les urines, la sueur, le lait, la salive, les larmes et l'air expiré.(21)

Le taux d'alcool présent dans le sang (ou alcoolémie) indique la quantité en gramme d'alcool par litre de sang.

Ce taux dépend de nombreux facteurs comportementaux et environnementaux, comme :

- La quantité et le type d'alcool ingéré
- La quantité de nourriture présente dans l'estomac et le type d'alimentation
- Le moment de la journée
- L'âge de la personne
- La prise de certains médicaments

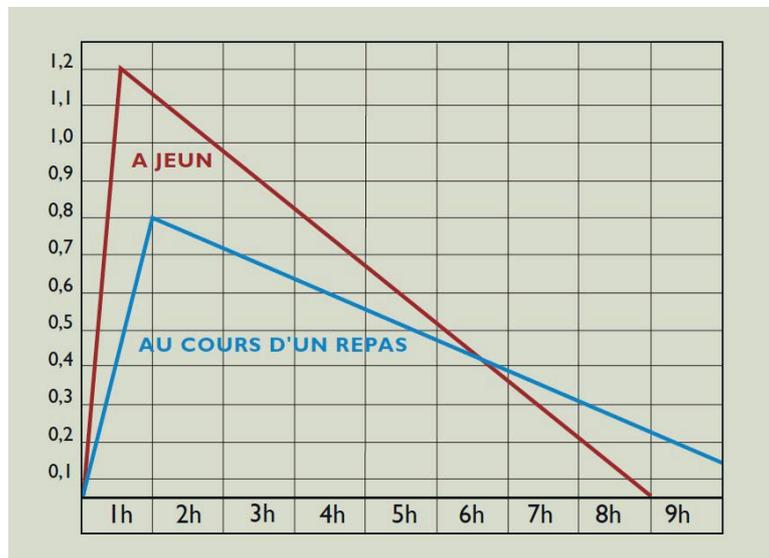


Figure 11 La courbe d'alcoolémie(22)

Ce taux dépend également de facteurs génétiques tels que la présence d'enzymes en quantité suffisante capables de métaboliser l'éthanol au sein de l'organisme.

En fonction de ces facteurs la vitesse d'élimination de l'éthanol peut varier d'un individu à l'autre (il faut environ 1h30 pour éliminer chaque verre d'alcool, c'est-à-dire 10g d'alcool).

Chez l'Homme, ce sont des iso-enzymes de l'ALDH (aldéhyde déshydrogénase) qui sont à l'origine des variations de susceptibilité individuelle.

Une métabolisation moins efficace de l'acétaldéhyde conduit à son accumulation dans le sang.

L'ALDH est habituellement présente dans la population caucasienne, mais peut être absente ou très faiblement active dans la majorité de la population asiatique.

Ce déficit est responsable du syndrome de *flushing* des populations asiatiques caractérisé par une congestion faciale, une tachycardie et des brûlures digestives.(21)

La majeure partie de l'éthanol est oxydé au niveau de l'hépatocyte.

Le métabolisme fait intervenir deux oxydations successives, la première transformant l'alcool en acétaldéhyde, la seconde l'acétaldéhyde en acétate.(23)

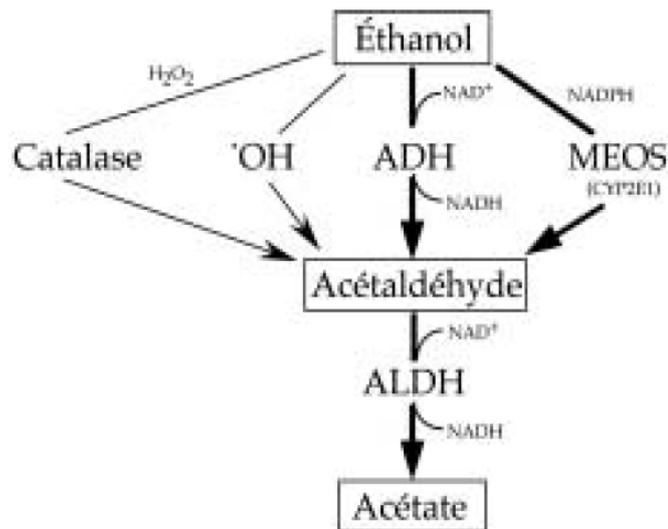


Figure 12 Métabolisme hépatique de l'éthanol(23)

Trois voies enzymatiques chacune dans un compartiment cellulaire différent permettent d'oxyder l'éthanol en acétaldéhyde :

- La voie de l'alcool déshydrogénase (ADH) cytosolique qui est prépondérante
- La voie du système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS) faisant intervenir le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) localisé dans le réticulum endoplasmique
- La voie de la catalase localisée dans les peroxysomes peu importante (facteur limitant : l'eau oxygénée en présence limitée dans l'organisme)
- Une partie de l'éthanol peut également être métabolisé par voie radicalaire (mécanisme mal élucidé)

L'acétaldéhyde est ensuite oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) dont la localisation est cytosolique et mitochondriale.

L'acétate est libéré dans le flux sanguin et oxydé en CO₂ et H₂O dans les tissus extra hépatiques.(23)

3.4. Toxicité en lien avec le métabolisme oxydatif

a. La production d'acétaldéhyde

L'acétaldéhyde est un métabolite intermédiaire provenant de la réaction d'oxydation de l'éthanol.

Celui-ci doit rapidement être oxydé car il possède des propriétés électrophiles et est donc très réactif : il a la capacité de former des adduits avec les grosses molécules environnantes. Ces adduits sont très toxiques car ils peuvent altérer la structure des protéines et engendrer des mutations de l'ADN.

b. Formation des espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Le métabolisme de l'alcool induit la formation des espèces réactives de l'oxygène.

Les ERO vont réagir avec les grosses molécules environnantes et peuvent endommager par oxydation les lipides, l'ADN ou les protéines cellulaires.

Ils peuvent également oxyder les lipides des membranes et altérer ses fonctions.(24)

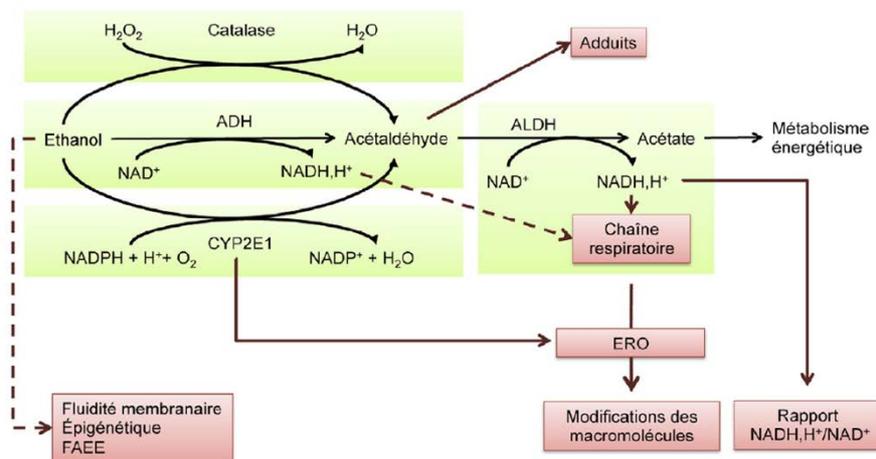


Figure 13 Mécanisme oxydatif de l'éthanol et ses effets dans l'organisme(24)

4. Mésusage d'alcool et complications

« Deuxième cause de mortalité évitable après le tabac, la consommation d'alcool est responsable de 49 000 décès par cancer, cirrhose, psychose et dépendance alcoolique. Cette mortalité touche notamment les hommes d'âge moyen. La consommation excessive d'alcool entraîne des dommages importants par la gravité des morbidités liées, mais aussi par son impact dans la sphère publique, privée et professionnelle : passages à l'acte violent, accidents domestiques, de la route - c'est la première cause d'accident de la route et du travail, précarisation. Enfin l'alcoolisation foétale est la première cause non génétique de handicap mental en France (1,3 pour 1 000 naissances vivantes par an) » nous rappelle l'INPES.(25)

On peut distinguer les effets aigus et chroniques d'une consommation excessive d'alcool.

a. Complications liées à l'ivresse

L'ivresse aiguë entraîne de multiples complications liées à des troubles du discernement, du jugement voire des troubles comportementaux. Elle augmente le risque d'accidents graves notamment les accidents de la route (30% des accidents mortels ce qui représente environ 2500 morts /an.

L'alcool est une des principales causes de mortalité sur les routes (environ 1/3 des accidents mortels).

En France chaque année plus de 1000 personnes sont tuées dans des accidents avec alcool.

Une personne qui a bu à 8,5 fois plus de risques d'être responsable d'un accident mortel.

Dans 55% des accidents mortels l'alcoolémie du conducteur était supérieur à 1,5 g/l de sang.(26)

L'ivresse aiguë, en dehors de complications graves somatiques comme le coma éthylique favorise les conduites à risques (sexuelles, passage à l'acte suicidaire...) et la violence (violences conjugales, familiales, délits violents...) et représente un facteur risque important de mortalité.

b. Complications liées à un mésusage

Les complications somatiques et cognitives

Le mésusage d'alcool entraîne de multiples complications somatiques et cognitives, psychiatriques et psychologiques, socio-professionnelles, familiales et conjugales et judiciaires. La gravité des complications est dose-dépendante

Sur le plan somatique, globalement l'alcool est un toxique pour l'ensemble des organes.

Les tableaux suivant récapitulent les différentes complications somatiques induites par une consommation excessive d'alcool ainsi que le risque relatif pour les pathologies associées au facteur de risque alcool :

	Femmes			Hommes		
	Consommation d'alcool en g/jour					
	0-19	20-39	40+	0-39	40-59	60+
Troubles neuropsychiatriques						
Épilepsie	1,3	7,2	7,5	1,2	7,5	6,8
Troubles gastro-intestinaux						
Cirrhose du foie	1,3	9,5	13,0	1,3	9,1	13,0
Varices oesophagiennes	1,3	9,5	9,5	1,3	9,5	9,5
Pancréatite aiguë et chronique	1,3	1,8	1,8	1,3	1,8	3,2
Troubles métaboliques et endocriniens						
Diabète	0,9	0,9	1,1	1,0	0,6	0,7
Cancers						
Cancers de la bouche et de l'oropharynx	1,5	2,0	5,4	1,5	1,9	5,4
Cancer de l'oesophage	1,8	2,4	4,4	1,8	2,4	4,4
Cancer du larynx	1,8	3,9	4,9	1,8	3,9	4,9
Cancer du foie	1,5	3,0	3,6	1,5	3,0	3,6
Cancer du sein	1,1	1,4	1,6			
Autres cancers	1,1	1,3	1,7	1,1	1,3	1,7
Pathologies cardiovasculaires (CVD)						
Hypertension	1,4	2,0	2,0	1,4	2,0	4,1
Coronaropathies	0,8	0,8	1,1	0,8	0,8	1,0
AVC ischémique	0,5	0,6	1,1	0,9	1,3	1,7
AVC hémorragiques	0,6	0,7	8,0	1,3	2,2	2,4
Arythmies cardiaques	1,5	2,2	2,2	1,5	2,2	2,2
Pathologies survenant pendant la période périnatale						
Avortements spontanés	1,2	1,8	1,8			
Faible poids de naissance*	1,0	1,4	1,4	1,0	1,4	1,4
Prématurité*	0,9	1,4	1,4	0,9	1,4	1,4
Retard de croissance intra-utérin*	1,0	1,7	1,7	1,0	1,7	1,7

* Le risque relatif fait référence à la consommation d'alcool de la mère ; Source : Rehm et al. (2004).

Tableau 4 Risques relatifs pour les pathologies associées au facteur de risque alcool(27)

	Domages	Résumé des résultats
Bien-être social	Conséquences sociales négatives	Du fait de participation à des bagarres, de l'atteinte à la vie de famille, au mariage, au travail, aux études, aux amis ou à la vie sociale, le risque de dommages augmente proportionnellement à la quantité d'alcool consommée, sans preuve d'un effet de seuil.
	Baisse de l'efficacité professionnelle	Une alcoolisation importante conduit à une baisse de « l'employabilité », une hausse du chômage et de l'absentéisme.
Domages intentionnels ou non	Violence	Il existe un lien presque linéaire entre la consommation d'alcool et le risque d'être impliqué dans des événements violents.
	Conduite en état d'alcoolisation	Le risque lié à la conduite en état d'alcoolisation augmente avec la quantité d'alcool consommée et la fréquence des occasions d'alcoolisation massive. Le risque d'accident augmente de 38 % lorsque le taux d'alcoolémie atteint 0,5 g/l.
	Traumatismes	Il existe un lien entre la consommation d'alcool et le risque de traumatismes et d'accidents mortels et non mortels. Les individus qui boivent habituellement peu d'alcool, mais qui présentent régulièrement des épisodes d'alcoolisation massive sont particulièrement à risque. L'alcool augmente le risque de fréquentation des services d'urgences hospitalières de manière dose-dépendante et augmente le risque d'opérations et de complications chirurgicales.
	Suicide	Il existe un lien direct entre la consommation d'alcool et le risque de suicide et de tentative de suicide. Ce lien est plus fort en cas d'ivresses que pour une consommation chronique.
Troubles neuro-psychiatriques	Anxiété et troubles du sommeil	Plus d'une personne sur huit souffrant d'un trouble anxieux souffre aussi d'une alcoolisation excessive. L'alcool aggrave les troubles du sommeil.
	Dépression	Les troubles des conduites d'alcoolisation sont un facteur de risque de troubles dépressifs de manière dose-dépendante. Ils précèdent souvent le trouble dépressif et sont généralement suivis d'une amélioration du trouble au décours d'une abstinence d'alcool.
	Alcoolodépendance	Le risque de dépendance à l'alcool commence pour des niveaux faibles de consommation et augmente à la fois avec la quantité globale d'alcool consommée et avec la quantité consommée par occasion.
	Atteinte nerveuse	Sur une période prolongée, l'alcool accroît de manière dose-dépendante le risque de lésions des nerfs périphériques.

Troubles neuro-psychiatriques (suite)	Lésions cérébrales	Une alcoolisation excessive accélère l'atrophie cérébrale, qui à son tour provoque un déclin cognitif. Il semble qu'il existe un continuum de lésions cérébrales chez les individus souffrant d'alcoolodépendance de longue date.
	Déficience cognitive et démence	Une consommation excessive augmente le risque de déficience cognitive de manière dose dépendante.
	Troubles addictifs	Les comportements de consommation d'alcool et de tabac sont étroitement associés ; une consommation importante de tabac est associée à une consommation excessive d'alcool.
	Schizophrénie	Une consommation dangereuse d'alcool est plus fréquente chez les individus schizophrènes. Une consommation faible d'alcool peut en aggraver les symptômes et interférer avec l'efficacité du traitement.
Troubles gastro-intestinaux	Cirrhose du foie	L'alcool augmente le risque de cirrhose du foie de manière dose-dépendante. Quel que soit le niveau de consommation d'alcool, les femmes sont plus vulnérables pour cette pathologie que les hommes.
	Pancréatite	L'alcool augmente le risque de pancréatite chronique et aiguë de manière dose-dépendante.
	Diabète de type 2	Bien que de faibles doses d'alcool réduisent le risque de diabète de type 2 comparativement aux abstinentes, de hautes doses augmentent le risque.
Cancers	Tractus gastro-intestinal	L'alcool augmente le risque de cancers de la bouche, de l'œsophage et du larynx (voies aéro-digestives supérieures - VADS) et dans une moindre mesure, de cancers de l'estomac, du colon et du rectum selon une relation linéaire.
	Foie	L'alcool augmente le risque de cancer du foie selon une relation exponentielle.
	Sein	Il existe aujourd'hui des preuves indiscutables selon lesquelles l'alcool augmente le risque de cancer du sein chez la femme.
Pathologies cardiovasculaires	Hypertension	L'alcool augmente la tension artérielle ainsi que le risque d'hypertension, de manière dose-dépendante.
	Accident vasculaire cérébral - AVC	L'alcool augmente le risque d'AVC hémorragique et ischémique, avec un risque lié à la dose plus élevé dans le cas de l'AVC hémorragique. Bien que des études aient montré qu'une faible consommation d'alcool réduisait le risque d'AVC ischémique, la revue systématique de toutes ces analyses n'a pas permis de démontrer clairement les effets protecteurs d'une consommation d'alcool faible à modérée sur le risque des deux types d'AVC. À l'inverse, l'ivresse alcoolique est un facteur de risque important d'AVC ischémique et hémorragique, particulièrement chez les adolescents et les jeunes.
	Arythmies cardiaques	Les épisodes de consommation épisodique massive augmentent le risque d'arythmies cardiaques et de décès brutaux par insuffisance coronarienne, même chez les personnes n'ayant pas eu de signes avant-coureurs de problèmes cardiaques.
	Coronaropathies	Bien qu'une faible consommation d'alcool réduise le risque de coronaropathies, au delà de 20 g par jour, (le niveau de consommation d'alcool associé au risque le plus faible), le risque de coronaropathie augmente, devenant supérieur à celui d'un abstinent ayant consommé 80 g en une seule occasion.
Système immunitaire		L'alcool peut interférer avec les fonctions normales du système immunitaire, entraînant une vulnérabilité accrue à certaines pathologies infectieuses telles que la pneumonie, la tuberculose et le VIH.
Pathologies du squelette		Il semble exister une relation dose-dépendante entre la consommation d'alcool et le risque de fracture chez les deux sexes, la relation étant plus forte pour les hommes que pour les femmes.
Troubles de la reproduction		L'alcool peut réduire la fertilité masculine comme fertilité féminine.

Tableau 5 Dommages induits par l'alcool chez le buveur(27)

L'alcool représente la deuxième cause évitable de mortalité par cancer après le tabac en France, selon l'OMS.

L'alcool est classé cancérigène pour l'Homme par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). L'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées est transformé dans l'organisme en composés favorisant le développement de cancers.

On considère ainsi que près de 80 % des cancers de l'œsophage, 20 % des cancers du côlon-rectum et 17 % des cancers du sein sont dus à la consommation d'alcool en France.

Les effets de l'alcool sont renforcés quand ils sont associés à ceux du tabac : leurs actions conjointes augmentent considérablement les risques de cancers des voies aérodigestives supérieures.(10)

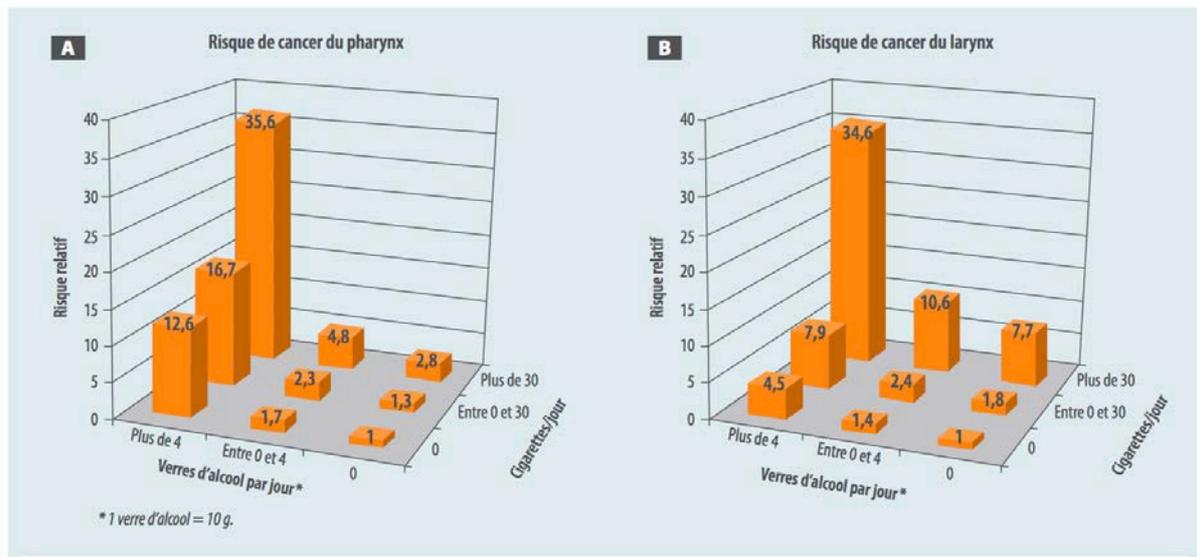


Figure 14 Risque relatif de cancer du pharynx (A) et du larynx (B) en fonction de la consommation de tabac et d'alcool(28)

Sur le plan cognitif, le mésusage d'alcool peut entraîner des troubles du fonctionnement intellectuel d'intensité variable de léger à sévère, pouvant aller dans les formes graves jusqu'à des tableaux de syndrome démentiel. Ces déficits cognitifs ont la spécificité d'être réversibles dans la grande majorité des situations avec l'abstinence ou la réduction très importante des consommations.(29)

Complications socio-professionnelles

Les conséquences sociales de la consommation excessive d'alcool sont également lourdes. En 2006, les tribunaux ont prononcé plus de 271 condamnations pour homicide involontaire sous emprise de l'alcool. Et dans 28 % des cas de violences conjugales enregistrées en région parisienne, l'auteur consommait régulièrement des quantités importantes d'alcool. En 2013, 111 550 condamnations pour conduite en état alcoolique (CEA) ont été inscrites au Casier judiciaire national, soit une condamnation sur cinq pour délit en France.(30)

En France, selon l'Association nationale de prévention de l'alcoolisme (ANPA, 2000-2001), cité dans un rapport de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) consacré à l'alcool, dommages sociaux, abus, dépendance, l'alcool serait directement responsable de 10 à 20 % des accidents de travail, toutes les catégories socioprofessionnelles étant touchées.

Le mésusage d'alcool dans le monde du travail reste une préoccupation majeure et sujet de réflexion comme en témoignent les différentes publications notamment par l'OFDT (observatoire français des drogues et toxicomanies).(31)

c. Effets de l'alcoolisation pendant la grossesse

La consommation d'alcool au cours de la grossesse peut entraîner une complication redoutable, le syndrome fœto-alcoolique (SFA).

Les effets de l'alcool sur le fœtus sont multiples, irréversibles et ont un impact important sur la vie adulte : tous les organes peuvent être touchés.

L'alcool possède une action embryo et fœto-toxique directe (y compris l'acétaldéhyde).

L'alcool diffuse parfaitement à travers la barrière placentaire : les taux dans le sang fœtal sont quasiment les mêmes que ceux de la mère.

Du fait de son immaturité hépatique, le fœtus n'est pas capable de métaboliser l'alcool, donc l'élimination sera plus lente.

L'effet tératogène se manifeste surtout au premier trimestre de la grossesse et dépend des quantités d'alcool consommées par la mère, de sa capacité à le métaboliser et de son état physiologique.

Le taux de prématurité est trois fois supérieur chez les femmes consommant dix verres ou plus par semaine versus celles qui consomment moins d'un verre par semaine.

Le syndrome d'alcoolisation fœtal (SAF) reste l'une des premières causes de retard mental dans le monde.

En France le SAF concerne au moins 1% des naissances soit l'équivalent de 8000 nouveau-nés par an.(32)

Le diagnostic est purement clinique et se caractérise par la « triade symptomatique » :

- Retard de croissance avant ou après la naissance : concerne notamment le poids, la taille, et le périmètre crânien (80% des individus atteints présentent une microcéphalie)

- Dysmorphie crânio-faciale (lèvre supérieure mince, absence de philtrum, ensellure nasale fine et convexe, petit menton étroit, front bas et bombé, arcades sourcilières aplaties, fentes palpébrales rétrécies, fentes oculaires étroites, oreilles basses et décollées) et malformation congénitales (spina bifida, hydrocéphalies, méningocèles, anomalies du squelette et du tissu musculaire)
Le faciès est typique dans les deux premières années de vie de l'enfant
- Et atteinte neurologique (hyperactivité, hyper excitabilité, tremblements, ...)(33)(34)

La figure suivante illustre certaines anomalies faciales du SAF :

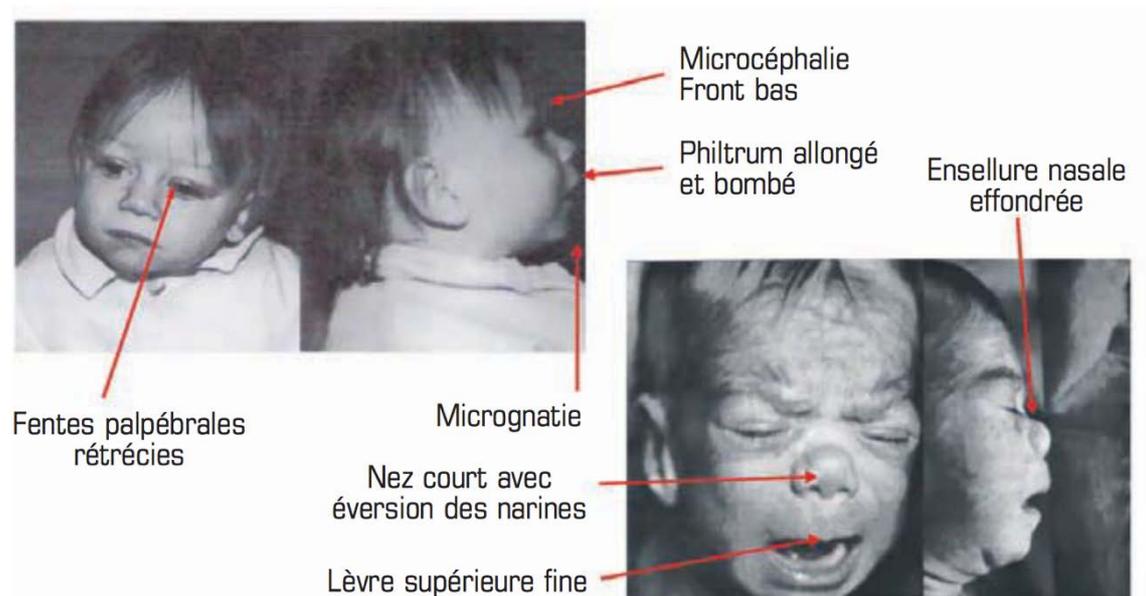


Figure 15 Dysmorphie faciale du SAF(35)

5. Comment repérer un trouble de l'usage de l'alcool ?

a. Les signes d'appel cliniques

L'usage à risque étant asymptotique il est important de rechercher un mésusage d'alcool dans différentes situations :

- Lors d'un examen de routine
- Lorsque le médecin prescrit un médicament qui possède une interaction avec l'alcool
- Lors d'un séjour aux urgences
- Chez les femmes enceintes ou avec un projet parental

- Chez les fumeurs, adolescents et jeunes adultes
- Chez les patients qui présentent une pathologie chronique non contrôlée

Plusieurs signes cliniques sont évocateurs d'un usage nocif d'alcool.

Les indicateurs cliniques les plus fréquents tels que troubles du sommeil, anxiété, dépression, hypertension, accidents répétés, vasodilatation des capillaires du visage, yeux rouges, diarrhées/vomissements, troubles mentaux, etc., sont non spécifiques.

Les indicateurs les plus précoces sont les indicateurs socio-professionnels avec notamment des problèmes dans le milieu professionnel (accidents du travail et arrêts à répétition), une situation financière en déclin, une situation conjugale se dégradant (violences domestiques, séparation), problèmes relationnels, ...(12)

b. La consommation déclarée d'alcool (CDA)

La CDA est évaluée en nombre de « verre standard » ou UIA (unité internationale d'alcool) contenant 10 grammes d'alcool pur.

Dans le cas d'une consommation régulière, le nombre de verres consommés au cours de la semaine précédente est un bon indicateur prenant en compte les jours « actifs » (lundi à vendredi en général) et les jours de repos.

Dans les cas des consommations occasionnelles ou irrégulières, il convient d'estimer le nombre de verre par occasion, ainsi que le nombre de jours avec alcool par semaine ou par mois.

L'évaluation de la CDA s'appuie sur une grille de recueil.

c. Les questionnaires

Les questionnaires ont pour but le repérage d'une situation à risque et non de poser le diagnostic.

Ils sont remplis par une tierce personne lors d'un entretien ou par le patient lui-même.

Le questionnaire AUDIT (*Alcohol-Use Disorders Identification Test*) (Annexe 1) et AUDIT-C (la même version que l'AUDIT mais avec uniquement les trois premiers items) (Annexe 2) sont les questionnaires de référence (OMS) les plus utilisés et valables pour une grande partie de la population. Ces questionnaires ont une bonne sensibilité et spécificité.

Le questionnaire AUDIT complet permet de préciser les répercussions de la consommation d'alcool.

Un score supérieur ou égal à 8 chez l'homme et à 7 chez la femme est évocateur d'un mésusage actuel d'alcool

Un score supérieur à 12 chez l'homme et supérieur à 11 chez la femme serait en faveur d'une dépendance à l'alcool

Le questionnaire AUDIT-C permet d'évaluer l'usage à risque ponctuel, à risque chronique ou encore à risque de dépendance.

Un score supérieur ou égal à 4 chez l'homme, 3 chez la femme évoque une consommation d'alcool à risque pour la santé

Un score supérieur ou égal à 5 chez l'homme, 4 chez la femme évoque une alcoolo-dépendance

Le questionnaire DETA comprend 4 questions, il est plutôt facile à utiliser, et est plus performant chez les hommes. Il est moins sensible chez les personnes âgées.

Le questionnaire comporte les 4 questions suivantes :

- Avez-vous déjà ressenti le besoin de **D**iminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?
- Votre **E**ntourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?
- Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez **T**rop ?
- Avez-vous déjà eu besoin d'**A**lcool dès le matin pour vous sentir en forme ?

A partir de 2 réponse positives la probabilité de consommation excessive d'alcool ou d'alcoolo-dépendance est très élevée

d. Intérêt du bilan biologique

Le repérage des troubles de l'usage d'alcool se fait à partir d'un certain nombre d'informations qui sont recueillies lors de l'entretien et de l'examen clinique.

La sensibilité du repérage est améliorée par les questionnaires d'orientation diagnostique et les examens biologiques.

La biologie n'a pas d'intérêt pour le repérage mais est néanmoins utile pour les complications liées à la consommation excessive d'alcool.

Nous allons voir trois marqueurs biologiques qui sont utilisés dans le cadre d'un trouble de l'usage d'alcool, ils permettent d'assurer son suivi et évaluer ainsi l'évolution de la consommation d'alcool.

	CDT	γ GT	VGM
Sensibilité	39–94 %	34–84 %	15–69 %
Spécificité	82–97 %	11–85 %	26–91 %
Demi-vie (jour)	14–17	14–21	90
Retour à la normale (semaine)	4	8	12
Quantité d'alcool modifiant le seuil normal	50–80 g/jour	80–200 g/jour	Non établi
Durée de la consommation modifiant le seuil	1 semaine	Plus de 2 semaines	Non établi
Interférences	Grossesse VGDT, CDGS	Cirrhose du foie Pancréatite Cholestase, Infarctus Carbamazépine Barbituriques Antidépresseurs Obésité, Diabète Contraceptifs oraux	Déficit en vitamine B12 et folates Pathologies thyroïdiennes Tabagisme Hépatopathies non alcooliques Anémie de Biermer

VGDT : variant génétique D de la transferrine ; CDGS : *carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome*.

Tableau 6 Comparatif des caractéristiques des marqueurs biologiques utilisés en France, pour le diagnostic et le suivi des patients abuseurs de boissons alcooliques(36)

La γ -glutamyl transférase (γ -GT)

Le taux de γ -GT est mesuré dans le cadre d'un bilan hépatique de routine ou lorsque le médecin suspecte une maladie hépatique ou des voies biliaires.

La γ -GT est une enzyme présente dans de nombreux tissus de l'organisme y compris le tissu hépatique, elle permet de réaliser des réactions chimiques essentielles comme le transfert d'acides aminés.

Les valeurs normales pour un adulte sont :

- Entre 15 et 55 UI/L (unités internationales par litre) pour un homme
- Entre 10 et 40 UI/L pour une femme

L'augmentation ou une diminution de ces valeurs indique un dysfonctionnement au sein de l'organisme, un certain nombre de pistes peuvent être alors explorées.

Plusieurs situations peuvent provoquer une augmentation de ce taux notamment une surcharge pondérale (IMC > 24,9), la prise de médicaments inducteurs enzymatiques ou encore l'alcoolisme chronique.

Cependant 25% des personnes dépendantes à l'alcool ont un taux de γ -GT normal.

Dans un nombre très limité de cas (environ 5%) le taux peut être augmenté sans cause retrouvée.

Pour retrouver une augmentation significative de ce taux la consommation doit être de 4 verres ou plus par jour (40 grammes par jour) pendant une durée totale de 4 à 8 semaines.

Avec la présence de faux positifs ce paramètre biologique doit être interprété avec prudence, mais peut être un très bon indicateur sur une éventuelle reprise de la consommation et alerter ainsi le médecin.

Les transaminases

Les transaminases sont des enzymes présentes notamment dans le foie et les muscles qui interviennent dans de nombreuses réactions biologiques.

Il en existe deux types :

- **ASAT** (aspartate aminotransférase) présent dans les muscles et le cœur
- **ALAT** (alanine aminotransférase) présent dans le foie

Les valeurs de référence pour un adulte sont :

- ASAT
 - o Pour un homme de 8 à 30 UI/L
 - o Pour une femme de 6 à 25 UI/L
- ALAT
 - o Pour un homme de 8 à 35 UI/L
 - o Pour une femme de 6 à 25 UI/L

Une augmentation de ces valeurs indique une cytolyse hépatique témoin d'une atteinte du foie pouvant être entraîné par une consommation élevée d'alcool :

Entre 2 et 10 fois la norme le médecin pourra suspecter un trouble hépatique lié à l'alcool, une maladie virale hépatique ou une stéatose hépatique.

Le dosage des deux transaminases se fait en même temps et le rapport ASAT/ALAT sera calculé.

Un rapport supérieur à 2 oriente le diagnostic vers une maladie du foie lié à la prise d'alcool.

Des résultats entre 10 et 20 fois la norme indiquent plutôt une hépatite virale aiguë, une hépatite médicamenteuse, une intoxication ou une ischémie hépatique (arrêt du flux sanguin hépatique).

Le volume globulaire moyen (VGM)

Le VGM est une valeur qui indique le volume moyen des globules rouges, cet examen est réalisé dans le cadre d'un hémogramme ou numération de la formule sanguine (NFS).

Les valeurs de références pour le VGM se situent entre 85 et 95 fl.

En dessous de ces valeurs on parle de microcytose (les globules rouges sont de petite taille). Le caractère microcytaire est souvent dû à une anémie (carence en fer).

Au dessus de ces valeurs on parle de macrocytose (les globules rouges sont de grande taille).

Le caractère macrocytaire peut être dû à plusieurs étiologies notamment à :

- Une carence en vitamine B12
- Une carence en vitamine B9,
- Une consommation chronique d'alcool.

Ce taux augmente généralement après 4 à 8 semaines de consommation excessive.

Les étiologies à une macrocytose étant multiples, le VGM à une faible spécificité ainsi qu'une faible sensibilité.

La transferrine déficiente en carbohydrates (Carbohydrate-deficient transferrin ou CDT)

La transferrine est une glycoprotéine capable de transporter le fer dans l'organisme.

Dans les conditions physiologiques le taux de la CDT est inférieur à 1,7 %.

Une augmentation reflète une consommation récente d'alcool, ce taux est augmenté avant la γ -GT.

Le dosage de la CDT est indiqué dans le diagnostic précoce d'une pathologie alcoolique.

Cet examen est demandé lors des visites médicales pour le renouvellement du permis de conduire, le taux de CDT est positif après une consommation entre 50 et 80 grammes d'alcool par jour.

Le taux de CDT reviendra à la normale entre 2 et 4 semaines après l'arrêt de la consommation d'alcool.

B. Approche thérapeutique

1. L'accompagnement thérapeutique

La prise en charge d'une addiction est multidisciplinaire souvent prolongée et adaptée à chaque situation singulière. La prise en charge psychologique individuelle et/ou collective et l'accompagnement social sont essentiels. Il n'existe pas de " recette " magique.

Le succès dépend de la motivation du patient à ses soins, de la mise en place de changements dans ses habitudes de vie, de l'amélioration de ses conditions de vies et de son estime de lui (retrouver un emploi, reprendre des activités, avoir de nouveaux centres d'intérêts, avoir un rôle dans la vie sociale).(37)

L'accompagnement thérapeutique vise à aider le sujet à mettre en place des stratégies qui lui permettent de réussir son objectif par rapport à sa consommation.

2. Objectifs de soins

Si l'abstinence était jusqu'à récemment l'objectif privilégié, il s'avère que la réduction de consommation ou la consommation contrôlée restent également des objectifs de soins dans le cadre de la réduction des risques.

La réduction de la consommation permet une diminution des dommages causés par l'alcool par une diminution de la fréquence des API et de la quantité globale consommée.

Quoiqu'il en soit, il convient d'accompagner le patient selon son objectif.

3. Approches médicamenteuses

Concernant la prise en charge médicamenteuse, comme le souligne Mohamed Ali Gorsane « les objectifs des interventions médicamenteuses sont le traitement ou la prévention du syndrome de sevrage, l'aide au maintien de l'abstinence, la prise en charge des comorbidités psychiatriques ou somatiques, et plus récemment, l'aide à la réduction de la consommation d'alcool. »(38)

Les traitements actuels ont plusieurs objectifs :

- Le traitement ou la prévention du syndrome de sevrage
- Les traitements pour le maintien à l'abstinence
- Les traitements pour la réduction de la consommation

Le tableau suivant regroupe l'ensemble de ces traitements :

	Réduction de la consommation/ Traitement si besoin	Réduction de la consommation/ Aide au maintien de l'abstinence	Aide au maintien de l'abstinence		
	1 ^{re} intention	2 ^e intention	1 ^{re} intention	1 ^{re} intention	2 ^e intention
	Nalméfène	Baclofène	Acamprosate	Naltrexone	Disulfirame
Spécialités princeps	Selincro®	Lioréal®	Aotal®	Révia®	Espéral®
Substitution générique	Non	Oui	Non	Oui	Non
Présentations	Comprimé 18 mg	Comprimé 10 mg	Comprimé 333 mg	Comprimé sécable 50 mg	Comprimé 500 mg
Mode d'action	Modulateur opiacé : agoniste μ et δ , agoniste partiel κ	Analogue du GABA et agoniste GABA-B	Antagoniste NMDA	Modulateur opiacé : antagoniste μ	Inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase (effet antabuse si absorption d'alcool)

Tableau 7 Les médicaments de la réduction d'alcool ou d'aide au maintien de l'abstinence(39)

3.1. Traitement du sevrage

Il repose sur un traitement par benzodiazépines et vitaminothérapie.

a. Les benzodiazépines

De nombreuses études comparant les benzodiazépines versus placebo ont démontré une efficacité des benzodiazépines dans la prévention du syndrome de sevrage (notamment les crises d'épilepsie).

Les molécules ayant des demi-vies longues sont préférentiellement utilisées, elles permettent d'obtenir une meilleure stabilité de la concentration sérique et sont plus efficaces sur les convulsions ainsi que sur l'anxiété de sevrage.(40)

Le diazépam (VALIUM®) est la molécule recommandée en première intention du fait de sa rapidité d'action, de sa demi-vie longue (la demi-vie plasmatique du diazépam est comprise entre 32 et 47 heures).

L'absorption du diazépam est rapide entre 0,5 et 1,5 heures, et sa biodisponibilité est élevée elle est comprise entre 80 et 100%.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire, les benzodiazépines à demi-vie plus courte comme l'oxazépam sont privilégiées pour limiter le risque d'accumulation et de surdosage.

« Cependant, l'utilisation de ces benzodiazépines ne supprime pas complètement les risques d'accumulation, et leur protection anticonvulsivante est moindre en raison de plus grandes fluctuations plasmatiques ».(12)

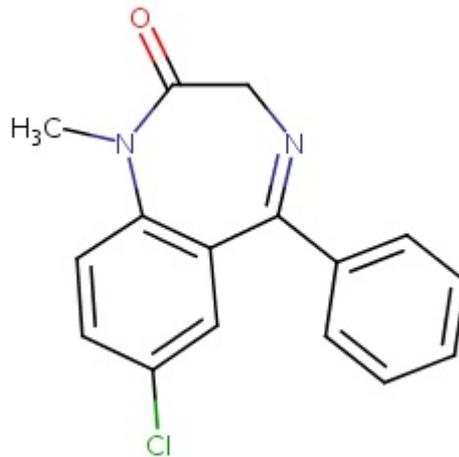


Figure 16 Structure chimique du diazépam(41)

La posologie et schémas de prescription

Le but de la sédation est d'obtenir un état calme mais tout en restant vigilant.

Deux schémas thérapeutiques ont été proposés par la société française d'alcoologie (SFA) dans les dernières recommandations.(12)

- Prescription de doses fixes réparties sur 24h

La dose d'attaque dépend de l'évaluation clinique (présence de symptômes, intensité des symptômes lors d'un sevrage antérieur, délai habituel entre le lever et la consommation du premier verre, importance et régularité de la consommation).

La posologie est réduite progressivement en fonction des symptômes avec pour but de ne pas dépasser les 5 à 10 jours de traitement.

- Prescription personnalisée adaptée aux symptômes

La prescription est adaptée en fonction de la clinique. L'index de Cushman, outil clinique permet de mesurer l'intensité du syndrome de sevrage d'alcool et d'adapter la posologie des benzodiazépines (Annexe 3).

L'intérêt de cette méthode est d'utiliser des doses moins importantes.

Sauf complications la durée de traitement par benzodiazépines est d'environ une semaine et le traitement peut être prolongé en cas de complications (convulsions, délirium tremens, ...).

Le traitement par benzodiazépines peut être prolongé en cas de syndrome de sevrage initial sévère, de dépendances associées aux benzodiazépines, ou d'un antécédent d'accident de sevrage.

Chez l'adolescent et la personne âgée les doses administrées sont réduites.(12)

b. La vitaminothérapie

La thiamine (vitamine B1)

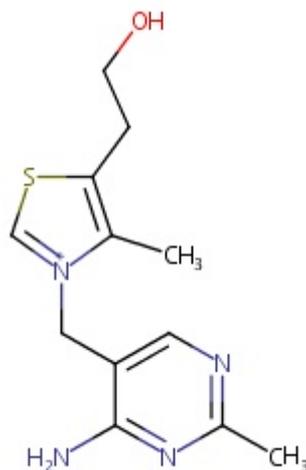


Figure 17 Structure chimique de la thiamine(42)

Le déficit en thiamine (vitamine B1) est fréquent chez le patient alcoolo-dépendant, il est aggravé par la consommation excessive d'alcool en association à une mauvaise nutrition ce qui diminue son absorption. La carence en vitamine B1 selon le stade de gravité peut entraîner des complications sévères comme des troubles cardiaques (insuffisance cardiaque) et neurologiques (douleurs, diminution des capacités intellectuelles).(43)

Les formes sévères de carence en vitamine B1 se traduisent par un tableau caractéristique appelé le syndrome de Gayet-Wernicke, encéphalopathie liée à une carence en thiamine.

Les principales étiologies sont le mésusage d'alcool cause la plus fréquente, mais également les états de dénutrition grave.

Le syndrome de Gayet-Wernicke se manifeste cliniquement par une triade associant :

- Des troubles de la conscience
- Une ataxie
- Et une paralysie oculomotrice

En l'absence de traitement la complication à redouter est le syndrome de Korsakoff, syndrome démentiel dominé par des troubles majeurs de la mémoire avec fabulations et fausses reconnaissances.

En l'absence de malnutrition la posologie recommandée en prophylaxie est de 500 mg par jour pendant 5 jours par voie orale puis 250 mg par jour pendant environ deux semaines.

La thiamine en France n'est pas remboursable par la sécurité sociale, la prise en charge financière de ce type de traitement doit être prise en compte dans certaines situations où le patient se retrouve dans une précarité sociale avec un risque de ne pas prendre son traitement.(12)

Les autres vitamines

Chez le patient dénutri, un apport en vitamines et en oligoéléments tels que vitamine B6, PP, C, acide folique, zinc, magnésium, peut être envisagé pendant quelques jours.

La durée de traitement pour la vitamine B6 est limitée à 4 semaines, car une consommation abusive de pyridoxine peut être responsable d'une neuropathie sensorielle lorsqu'on administre de fortes doses (> 200 mg/j) pendant une longue période. Celle-ci est réversible généralement à l'arrêt du traitement.(44)

3.2. Les traitements d'aide au maintien de l'abstinence

a. L'acamprosate (AOTAL®)

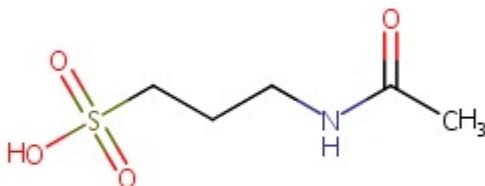


Figure 18 Structure chimique de l'acamprosate(48)

L'acamprosate est indiqué dans le « maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant ».

Son mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé.

L'acamprosate stimule la neuromédiation inhibitrice GABAergique et antagonise l'action des acides aminés excitateurs notamment celle du glutamate.

Il semble avoir peu d'effet sur le « *craving* » mais aurait une action bénéfique sur l'anxiété (réduction) et les troubles du sommeil.

L'acamprosate fait partie des médicaments dits addictolytiques qui visent à corriger les anomalies neurologiques induites par l'alcool afin de réduire le « *craving* ».

Pour un sujet dont le poids est supérieur à 60 kg la posologie recommandée est de 2 comprimés matin, midi et soir. En dessous de 60 kg la posologie est réduite à 4 comprimés par jour. L'administration de l'acamprosate est conseillée en dehors des repas pour avoir une meilleure biodisponibilité du médicament. Il est important de surveiller les effets secondaires notamment gastro-intestinaux (diarrhée) et sur la libido (impuissance).

b. La naltrexone (REVIA®)

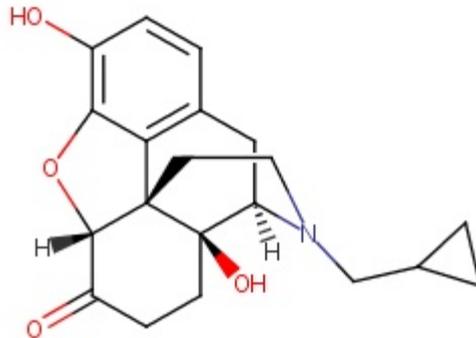


Figure 19 Structure chimique de la naltrexone(49)

La naltrexone est un traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants après sevrage associé à une prise en soins non médicamenteuse.

La durée du traitement habituelle est de trois mois mais peut-être poursuivie jusqu'à un an dans certains cas.(47)

La naltrexone antagonise les récepteurs opioïdes mu (μ) essentiellement ce qui réduit par cette voie l'activation du circuit de la récompense induite par l'alcool et freine le renforcement de la consommation et l'envie de consommer le produit.

La naltrexone permet un rééquilibrage du système opioïde endogène avec une augmentation de la transmission mu (μ) dans le striatum.

Elle permet de réduire d'avantage le *craving* et le nombre de jours de fortes consommations que l'acamprosate, mais aurait un effet moindre sur le maintien de l'abstinence.(20)

Cependant seulement 20 à 30% des patients répondent à ce traitement.(38)

La naltrexone est plus efficace que l'acamprosate pour la réduction du *craving*, des rechutes et des jours de fortes consommations. Revers de la médaille, les nombreux effets indésirables tels que l'hépatotoxicité, les nausées, les vomissements et les céphalées peuvent limiter son utilisation.(38)

L'acamprosate comme la naltrexone sont généralement bien supportés.

c. Le disulfirame (ESPERAL®)

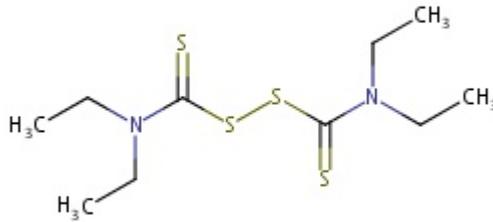


Figure 20 Structure chimique du disulfirame(45)

Ce médicament bloque la dégradation de l'acétaldéhyde par inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase ce qui entraîne lors de la consommation d'alcool un effet antabuse.(14)

L'effet antabuse se manifeste par plusieurs symptômes : nausées, rougeurs du visage (*flush*), hypotension artérielle, céphalées, augmentation de la transpiration, tachycardie, parfois vomissements.

C'est un traitement dit aversif : devant ces conséquences négatives liées à la consommation d'alcool sous traitement, le patient aura tendance à émettre des comportements d'évitement ou d'échappement à la situation susceptible de provoquer ces désagréments.

C'est le renforcement négatif : conditionnement d'échappement ou d'évitement des situations aversives.

L'association alcool-troubles pénibles entraîne un dégoût de l'alcool chez le grand buveur, qui est ainsi amené à modifier son comportement.(46)

Il s'administre 24h après la dernière consommation d'alcool, et peut être prescrit sur des périodes bien précises pouvant être considérées comme à risque par le patient.

Cette molécule est réservée au traitement de deuxième intention après l'acamprosate ou la naltrexone étant donné ses nombreuses contre-indications (rénales, hépatiques, neurologiques, cardiovasculaire et grossesse) et à la possible dangerosité de l'effet antabuse et des interactions médicamenteuses notamment avec l'isoniazide (troubles du comportement et de la coordination), le métronidazole (psychose aiguë ou état confusionnel) et la phénytoïne (augmentation importante et rapide des concentrations plasmatiques).

« Le disulfirame n'est plus guère utilisé de nos jours en raison de la crainte d'effets secondaires graves (risque de décès) et du fait que cette molécule apparaît obsolète en ce qu'elle était associée aux cures de dégoût » souligne Cottencin et al.(47)

Cependant le disulfirame garde un intérêt pour certains patients à condition d'avoir une surveillance régulière, d'informer le patient ainsi que ses proches des risques de l'effet antabuse lors de toute prise d'alcool et sur les complications qui peuvent en découler (hépatotoxiques et neuropathiques).

3.3. Traitement pour la réduction de la consommation : le nalméfène (SELINCRO®)

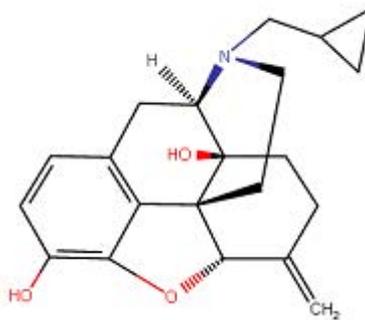


Figure 21 Structure chimique du nalméfène(50)

Le nalméfène est indiqué dans la dépendance à l'alcool avec consommation à risque élevé chez l'adulte sans signe de sevrage et ne nécessitant pas de sevrage immédiat.

Il est prescrit dans le cadre d'un accompagnement psychosocial centré sur la compliance au traitement et la réduction de la consommation d'alcool.

C'est le premier médicament qui dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour la réduction de la consommation d'alcool.

Il a une structure chimique proche à celle de la naltrexone, il antagonise les récepteurs mu (μ) et delta (δ), et partiellement les récepteurs kappa (κ) opioïdes qui sont responsables de l'état dysphorique du patient alcoolo-dépendant.

Lors de l'administration du nalméfène on observe une diminution des transmissions au niveau du système opioïdérique μ , une augmentation au niveau du système κ (responsable de la dysphorie par diminution de la dopamine).

Patient dépendant + Selincro

Walker et al. Alcohol 2012;46(4):359-370
Spanagel et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1992; 89(6):2046-2050;
Pan. Trends Pharmacol Sci 1998;19(3):94-98

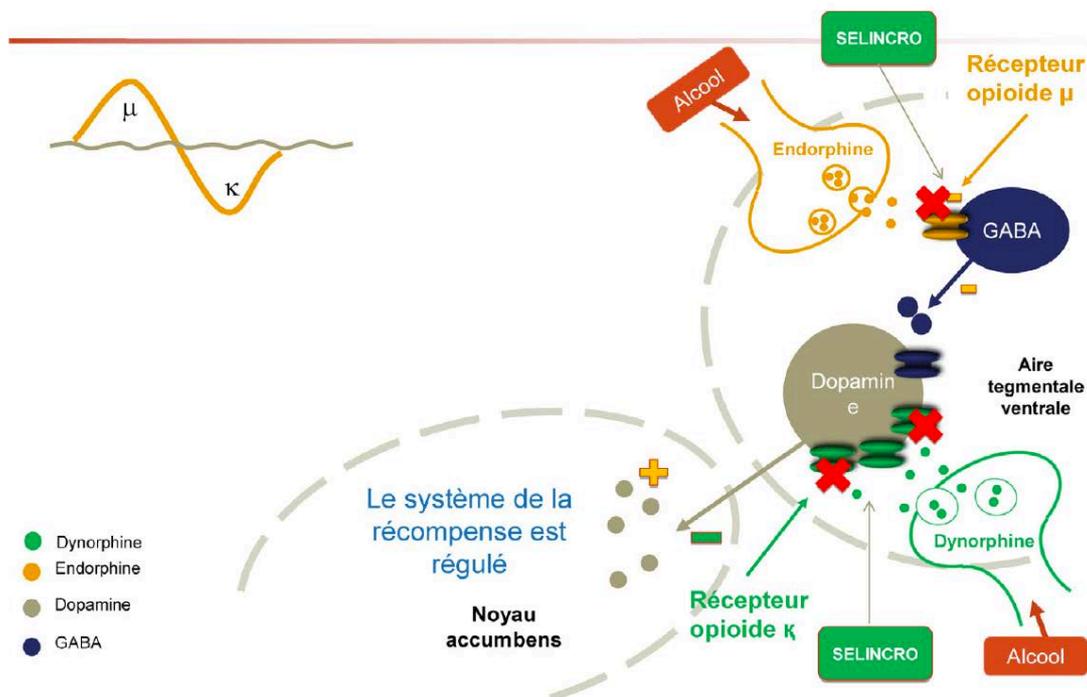


Figure 22 Mode d'action du nalméfène sur le système opioïdérique(20)

Le nalméfène agit à la fois sur le *craving* de récompense (transmission μ) et sur le *craving* de soulagement (transmission κ).

Le traitement permet de réduire les effets renforçant de l'alcool ce qui aiderait le patient à diminuer sa consommation.

La posologie usuelle est de un comprimé par jour, d'après son AMM en prise non systématique si le patient en ressent le besoin, suivant une approche de réduction des risques (dans l'idéal 1 à 2 heures avant le moment où le malade prévoit une consommation ou une envie d'alcool) sans dépasser un comprimé par jour.(20)

L'effet du nalméfène est plus important chez les patients alcoolodépendants avec un niveau de consommation élevé ou très élevé.

Les effets indésirables du traitement : nausées, sensations vertigineuses, insomnies et céphalées. La toxicité pour le foie est moindre.

Attention ce traitement est contre-indiqué chez les patients qui prennent des analgésiques opioïdes ou chez des patient qui ont des antécédents récents de dépendance aux opioïdes,

des symptômes aigus de sevrage aux opiacés ou pour les quels une consommation récente est suspectée.

Il est contre-indiqué également en cas d'insuffisance hépatique sévère et d'insuffisance rénale sévère (avec un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73m²).⁽³⁸⁾

3.4. La question du baclofène (LIORESAL®)

a. Historique

Le baclofène est une molécule ancienne datant de 1962 commercialisée initialement sous le nom de Lioresal® en 1972. Médicament à visée neurologique, dont les indications sont les suivantes :

- Contractures spastiques de la sclérose en plaques
- Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique)
- Contractures spastiques d'origine cérébrale⁽⁵¹⁾

Au début des années 2000, de façon empirique, le baclofène a été proposé dans le champ des addictions et plus particulièrement dans le cadre du mésusage d'alcool soit dans un objectif de réduction de consommation, soit dans le cadre d'aide au maintien à l'abstinence.⁽⁵²⁾

Cet intérêt dans le cadre des conduites addictives fait suite à la publication de 3 cas cliniques notamment celui du Dr Olivier Ameisen.

L'utilisation du baclofène hors AMM dans le cadre du mésusage d'alcool a concerné plus de 200 000 personnes en France entre 2009 et 2015. Ce produit suscite encore aujourd'hui bien des polémiques quant à son utilisation dans le cadre du mésusage d'alcool.

b. Le mécanisme d'action du baclofène

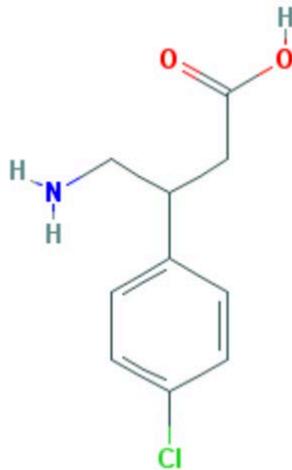


Figure 23 Structure chimique du baclofène(53)

Le mécanisme d'action du baclofène (nom chimique : acide 4-amino-3-(4-chlorophenyle)-butanoïque) n'est pas totalement élucidé. Le baclofène est une substance analogue au GABA, neurotransmetteur inhibiteur dans le système nerveux central. Son indication en neurologie est liée à son action au niveau médullaire sur les réflexes monosynaptiques et polysynaptiques.(52)

Deux hypothèses sont émises concernant son mécanisme d'action en alcoologie. Agoniste sélectif du récepteur GABA-B, « le baclofène pourrait diminuer la libération de dopamine (stimulée par la consommation d'alcool ou d'autres substances psychoactives) au niveau du striatum ventral et de ce fait diminuer le phénomène de renforcement positif permettant d'atteindre un état d'abstinence » précisent Imbert et Simon.(52)

La deuxième hypothèse est la suivante : « Le baclofène pourrait aussi, par le biais de l'activation des récepteurs GABA-B réduire la neurotransmission excitatrice N-méthyle-D-aspartate (NMDA) lors du sevrage alcoolique, diminuant ainsi les symptômes de sevrage et atténuant les symptômes anxieux qui apparaissent lors de sevrages éthyliques répétés et de stress. »(52)

c. Les effets secondaires du baclofène

Les effets secondaires du baclofène sont nombreux.

Les différents effets secondaires par ordre de fréquence sont : « fatigue, somnolence (64 %) ; insomnie (31 %) ; vertiges (21 %) ; troubles digestifs (21 %) ; paresthésies, syndrome des jambes sans repos (18 %) ; nausées et vomissements (17 %) ; altérations sensorielles (16 %) ; troubles sexuels (15 %) ; douleurs diverses (14 %) ; dépression (10 %) ; perte de poids (10 %). »(54)

Il est important de souligner que les risques de somnolence (dose-dépendants) sont majorés en cas de consommation associée à l'alcool ou tout autre traitement entraînant une dépression du système nerveux central et contre-indiquent la conduite automobile.

d. Recommandation temporaire d'utilisation

En mars 2014, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a accordé une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène dans l'alcoolodépendance permettant aux médecins de prescrire dans un cadre très réglementé hors AMM (autorisation de mise sur le marché) à des doses pouvant atteindre 300 mg/j dans un objectif d'abstinence ou la réduction de la consommation. Cette RTU a été proposée en attendant les résultats de deux études menés sur l'efficacité potentielle du baclofène en alcoologie.

Les résultats de ces deux études « Bacloville » et « Alpadir » ont été présentés en Mars 2017 au cours du congrès de la société française d'alcoologie (SFA) et publiés.

L'étude Alpadir n'a pas permis de montrer un intérêt du baclofène dans un objectif de d'abstinence. L'étude Bacloville montrerait un intérêt du baclofène à forte posologie notamment chez les patients à très fortes consommations.(55)

Le 03/07/2017, l'ANSM publiait les résultats de l'étude sur les usages et la sécurité du baclofène en France entre 2009 et 2015 conduisant à une révision de la RTU.

Dans son communiqué, l'ANSM écrit :

« Cette étude met en évidence une utilisation importante du baclofène en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Ceci principalement dans le traitement de la maladie alcoolique qui fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU). Elle montre également que l'utilisation du baclofène à haute dose est associée à un risque

accru d'hospitalisation et de décès par rapport aux traitements médicamenteux autorisés pour traiter la dépendance à l'alcool. »

La conclusion de ce communiqué est le suivant :

« Le profil de sécurité du baclofène utilisé en dehors de l'indication neurologique est préoccupant, notamment lorsqu'il est reçu à fortes doses. **Ces données amènent l'ANSM à engager dès à présent une révision de la RTU du baclofène dans l'alcoolodépendance, notamment en ce qui concerne les doses administrées.** Par ailleurs, les résultats de cette étude seront pris en compte dans le cadre du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance qui est actuellement en cours d'évaluation à l'ANSM. »(56)

Le 25/07/2017, l'ANSM publiait un nouveau communiqué concernant la « Réduction de la dose maximale de baclofène à 80mg par jour dans le cadre de la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) »

« Pour sécuriser l'utilisation du baclofène chez les patients alcoolodépendants dans le cadre de la RTU, l'ANSM en modifie le protocole en réduisant la dose maximale prescrite dans la prise en charge de ces patients. A compter du 24 juillet 2017, la RTU ne permet plus de prescrire du baclofène à des posologies supérieures à 80 mg/jour. »(57)

3.5. Perspectives thérapeutiques

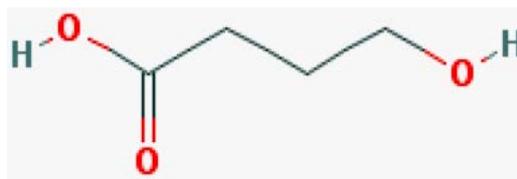


Figure 24 Structure chimique du GHB(58)

L'oxybate de sodium (acide gamma-hydroxybutyrique ou GHB) est un agoniste des récepteurs GHB, GABA-A et B ayant comme indication dans l'anesthésie mineure et dans la narcolepsie sous le nom de Xyrem®.(14)

Il est commercialisé depuis les années 90 en Autriche et en Italie pour le traitement de l'alcoolodépendance et du sevrage alcoolique sous le nom d'Alcover®.

A la dose de 50 mg/kg, le GHB a démontré une efficacité supérieure à celle du disulfirame et de la naltrexone dans le maintien de l'abstinence et la réduction du *craving* après sevrage, sans entraîner plus d'effets indésirables.

Il existe un risque addictif chez les patients ayant une comorbidité psychiatrique ou addictive.(12)

L'AMM n'a pas été obtenue lors du dernier comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) s'est réuni du 17 au 20 juillet 2017. En revanche l'ANSM précise que « un réexamen des avis négatifs prononcés par le CHMP lors de la réunion de juin 2017 a été demandé pour les médicaments suivants : Alcover 750 mg, 1250 mg, 1750 mg granules (sodium oxybate) dans le sevrage alcoolique. »(59)

D'autres médicaments sont en cours d'évaluation dans le traitement de l'alcoolodépendance :

- La gabapentine
- Le finastéride
- Le modafinil
- L'ondansétron

Les problèmes de mésusage d'alcool sont de plus en plus considérés comme des troubles hétérogènes et complexes qui nécessitent une prise en charge personnalisée qui doit être globale et médico psycho-sociale.

Le traitement médicamenteux n'est qu'une partie de la prise en charge qui doit être systématiquement associée à un accompagnement psychosocial. L'accompagnement des personnes souffrant d'un mésusage d'alcool repose sur des principes généraux rappelés dans les dernières recommandations de la SFA à savoir : favoriser l'alliance thérapeutique et favoriser le soutien de l'entourage.

L'objectif de soin établi avec le patient, le parcours de soins sera construit en partenariat avec le patient, en fonction de chaque situation singulière et en fonction de la gravité du mésusage.

C. Implication du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine de par sa grande accessibilité et de sa disponibilité auprès des patients peut mener des actions de prévention de manière efficace et de repérage de la consommation excessive d'alcool.

Le pharmacien d'officine intervient également dans l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient.

Il peut ainsi repérer, écouter, conseiller et orienter vers une structure adaptée qu'elle soit spécialisée ou non.(1) Classiquement, les soins ambulatoires sont privilégiés auprès du médecin traitant ou de structures spécialisées comme les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Les soins résidentiels sont indiqués dans certaines situations comme la présence de complications somatiques, des antécédents de délirium tremens, des consommations associées de substances psychoactives, des situations socio-familiales complexes...(12)

L'accompagnement d'un patient présentant un mésusage d'alcool, dans les formes graves notamment, nécessite une prise en charge pluridisciplinaire et il est essentiel de renforcer la coopération et l'implication des différents acteurs de santé et de privilégier un travail en réseau pour une meilleure prise en charge de la maladie.

Il est également important d'accompagner l'entourage socio-familial.

1. Les aspects réglementaires à connaître

Le pharmacien se doit de connaître les aspects réglementaires, en effet depuis le premier mars 2012 l'éthylotest a été rendu obligatoire dans les véhicules à moteur.

Cette mesure a pour but d'inciter les usagers à effectuer un autocontrôle au moment de prendre la route.(60) Depuis cette date on retrouve dans les pharmacies en vente libre des éthylotests à usage unique ou des éthylomètres électroniques.

Le pharmacien collabore avec les autorités compétentes en vue de la protection de la santé, il est important qu'il connaisse les aspects réglementaires afin d'exercer son devoir de conseil auprès du public.

En ce qui concerne la conduite automobile, pour pouvoir prendre le volant le taux d'alcoolémie doit être inférieur à **0,50 g/l de sang soit l'équivalent de 0,25 mg/l d'air expiré**. Ces taux correspondent à une consommation moyenne de deux verres.

Entre 0,50 et 0,80 g/l l'automobiliste commet une infraction et risque une amende forfaitaire de 135 euros et la perte de 6 points sur le permis de conduire (> 0,2 g/l pour les nouveaux conducteurs et conducteurs de transport en commun).

Au-delà de 0,80 g/l l'automobiliste commet un délit et risque jusqu'à 2 ans d'emprisonnement, 4500 euros d'amende, la suspension du permis jusqu'à 3 ans et la perte des 6 points sur le permis de conduire.(61)

Le taux d'alcoolémie peut varier en fonction de l'individu, de son état de santé général, de son état de fatigue ou de stress, du tabagisme, des caractéristiques individuelles (corpulence, sexe, âge).

Le pic maximal est atteint en 30 minutes si la personne est à jeun, 1 heure si la personne consomme pendant un repas.

Le taux diminue de 0,10 - 0,15 grammes d'alcool par litre de sang en une heure, et aucune « technique » sera efficace pour accélérer l'élimination.

En ce qui concerne l'affichage sur les boissons alcoolisées, depuis le 3 octobre 2007 un message sanitaire destiné aux femmes enceintes préconisant l'absence totale de consommation d'alcool est apposé sur tous les conditionnements d'alcool soit sous la forme d'un pictogramme soit par une phrase d'information « *La consommation de boissons alcoolisées pendant la grossesse, même en faible quantité, peut avoir des conséquences graves sur la santé de l'enfant* ».(62)

Les médicaments contenant de l'alcool dans leur composition peuvent être accompagnés du pictogramme de niveau 1 lorsque la quantité d'alcool contenue dans la dose maximale journalière dépasse 3 g et le pictogramme de niveau 2 si la quantité d'alcool contenue dans la dose maximale journalière dépasse 3 g et qui contiennent une autre substance susceptible d'avoir des effets sur la conduite.

Le pictogramme doit figurer sur l'emballage extérieur ou en l'absence de celui-ci sur le conditionnement primaire.(63)



Figure 25 Pictogrammes(64)

2. Médicaments et alcool

L'association médicaments-alcool est fortement déconseillée. En effet ils peuvent interagir avec des conséquences qui peuvent être dans certains cas dommageables, même lors d'une consommation modérée d'alcool.

La meilleure façon d'éviter ces risques c'est de ne pas consommer alcool et médicaments dans la mesure du possible.

En tant que spécialiste du médicament, le rôle du pharmacien est d'attirer l'attention de son patient lors de la délivrance du médicament sur les risques potentiels liés à la consommation d'alcool en association avec celui-ci.

En fonction du type de consommation (modérée, aiguë ou chronique) les interactions liées à la prise d'alcool et de médicaments seront différentes.

Il existe deux grands types d'interactions médicament-alcool :

L'interaction **pharmacodynamique** : elle résulte de l'association de deux substances qui agissent sur une même cible, ce qui conduit à une synergie ou un antagonisme d'action et ce sans influence sur la concentration de la substance(65).

L'interaction **pharmacocinétique** : influence la disponibilité de l'une ou l'autre substance, ce qui entraîne une modification de sa concentration au niveau de sa cible(65).

2.1. Les interactions pharmacodynamiques

a. L'alcool : un dépresseur du système nerveux central

D'un point de vue pharmacologique, l'éthanol est un dépresseur du système nerveux central donc il induit somnolence, sédation, et à forte dose le coma. Les conséquences peuvent être redoutables notamment caractérisées par une baisse de la vigilance et de l'attention avec un risque pour le patient (conduite automobile, travail, vie courante). A dose élevée le patient risque une détresse respiratoire.

Les principales classes médicamenteuses concernées sont :

Les psychotropes (médicaments sédatifs, anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, neuroleptiques) agissant sur le système nerveux central :

Les benzodiazépines comme les barbituriques agissent sur le même neuromédiateur au niveau du système nerveux central, l'acide gamma-amino-butyrique (GABA), leur consommation associée à une prise d'alcool majore les effets sédatifs. Il est important de souligner que la prise de benzodiazépines à demi-vie longue (donc à longue durée d'action) comme le diazépam et le nitrazépam peuvent induire une interaction même plusieurs heures après la prise de ces médicaments.

L'effet sédatif est majoré pour les neuroleptiques comme les antidépresseurs sédatifs et les antiépileptiques.

D'autres médicaments possèdent des effets sédatifs non recherchés comme certains antihistaminiques d'ancienne génération car les nouvelles générations (comme la cétirizine) ne potentialisent pas ou très peu l'effet de l'alcool.

Certains myorelaxants et antalgiques (paracétamol + codéine) possèdent également des effets sédatifs et contre-indiquent une consommation d'alcool.

b. Alcool et antidiabétiques oraux

L'alcool a des propriétés hypoglycémiantes : la consommation d'alcool au cours d'un traitement par insuline ou antidiabétiques oraux type sulfamides (glibenclamide, glipizide) ou glinides peut renforcer et prolonger cet effet hypoglycémiant.

Les signes d'hypoglycémie sont des tremblements, tachycardie, agitation, sensation de faim, céphalées, ces signes peuvent être masqués par les symptômes induits par une ivresse. La consommation d'alcool modérée sera autorisée mais pendant un repas seulement, car l'alcool passe plus facilement dans le sang lorsque l'estomac est vide.

c. Alcool et médicaments à visée cardiovasculaire

L'alcool peut également majorer l'effet hypotenseur des dérivés nitrés avec un risque d'hypotension orthostatique, de vertiges et au-delà des chutes. Le patient sous dérivés nitrés devra limiter sa consommation d'alcool en faibles quantités.

d. Alcool et anti ulcéreux

Les anti-inflammatoires et l'éthanol endommagent la muqueuse gastrique, ils inhibent également l'agrégation des plaquettes. Une consommation régulière d'alcool avec un AINS

(anti inflammatoire non stéroïdien) augmente le risque de saignements gastro-intestinaux, ce risque est proportionnel à la dose du médicament, à la durée de traitement et à l'âge du patient.

Les patients qui prennent des AINS doivent éviter une consommation régulière d'alcool, et privilégier une consommation occasionnelle et modérée.(66)(65)

En conclusion le tableau suivant illustre les principales interactions pharmacodynamiques entre alcool et médicaments :

Interactions pharmacodynamiques		
Effet	Médicament	Remarques – Mesures à prendre
Potentialisation des déresseurs du SNC	Analgésiques morphiniques Antidépresseurs tricycliques et apparentés (amitriptyline, clomipramine, doxépine) Antidépresseurs sédatifs (trazodone) Antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, topiramate) Antihistaminiques sédatifs (chlorphénamine, dexchlorphénamine, diphenhydramine, hydroxyzine, triprolidine, ...) Antitussifs Benzodiazépines et apparentés Métoclopramide Myorelaxants (baclofène, tizanidine) Neuroleptiques (halopéridol, flupenthixol, sulpiride, pimozide) ...	Diminution de la vigilance, de l'attention, de la concentration, même à faible dose. Potentialisation des effets sédatifs. Risque de dépression respiratoire. Prudence en cas de conduite ou de manipulations de machines, surtout en début de traitement. Risque accru de chutes pour les personnes âgées.
Hypoglycémie	Insuline Antidiabétiques oraux (glibenclamide, glipizide, répaglinide)	Renforcement et prolongation de l'effet hypoglycémiant. L'état d'ivresse peut masquer les symptômes d'hypoglycémie (tremblements, tachycardie, agitation, sensation de faim, céphalées). La consommation de quantités modérées d'éthanol (1 ou 2 verres) durant un repas riche en hydrates de carbone est autorisée.
Hypotension	Dérivés nitrés (nitroglycérine)	Augmentation de l'effet hypotenseur de la nitroglycérine, avec risque de vertige et d'hypotension orthostatique. Les patients sous dérivés nitrés ne peuvent consommer que de faibles quantités d'alcool. L'interaction peut également survenir après l'application rectale de dérivés nitrés, pour le traitement de fissures anales.
Risque d'hémorragies gastro - intestinales	Acide acétylsalicylique AINS (indométacine, piroxicam)	Augmentation du risque de saignements gastro - intestinaux. Les patients qui suivent un traitement chronique à base d'AINS doivent éviter de consommer régulièrement de l'alcool. Une consommation modérée et occasionnelle d'alcool est autorisée.
Augmentation de la tension artérielle (boissons riches en tyramine : vin rouge type chianti, bières au fût)	IMAO (phénelzine, moclobémide)	Risque de crise hypertensive avec la phénelzine. Proscrire la consommation d'alcool et d'aliments riches en tyramine. Risque moindre avec le moclobémide. Eviter la consommation de quantités importantes de tyramine, particulièrement chez les patients souffrant d'hypertension.

Tableau 8 Principales interactions pharmacodynamiques(65)

2.2. Les interactions pharmacocinétiques

La prise d'alcool peut influencer sur la concentration sanguine des médicaments par une action sur l'absorption du médicament ou par une modification au niveau du métabolisme.

a. Action sur l'absorption

L'alcool limite l'absorption de certains médicaments et/ou accélère leur élimination.

L'éthanol est une petite molécule qui passe facilement la muqueuse digestive (80% passe au niveau intestinal : duodénum et jéjunum). Les médicaments qui accélèrent la vidange gastrique comme le métoclopramide ou encore la dompéridone avancent l'apparition du pic d'éthanolémie, alors que les médicaments qui retardent la vidange gastrique (donc l'ouverture du pylore) comme les anticholinergiques atropiniques et antidépresseurs tricycliques retardent l'apparition du pic.

La plupart des médicaments anti-acides prolongent le délai de la vidange gastrique (mais il existe quelques exceptions comme la ranitidine qui augmente la fréquence de la vidange).

Un autre élément est à prendre en considération est le degré de la boisson consommée. Les alcools forts (concentration > 20°) entraînent un spasme pylorique qui retarde la vidange gastrique et peuvent ainsi favoriser l'absorption des médicaments au niveau de l'estomac (aspirine, barbituriques et certains anti-inflammatoires).(66)

b. Action sur le métabolisme

La prise concomitante aigue ou chronique de médicaments et alcool peut donner lieu à des interactions au niveau des voies enzymatiques impliquées dans le métabolisme de l'alcool : alcool déshydrogénase (ADH); aldéhyde déshydrogénase (ALDH), cytochrome P450 (CYP2E1), production d'acétate.

La consommation d'alcool avec un antihistaminique H2 (cimétidine, ranitidine) peut faire augmenter l'alcoolémie par l'inhibition de l'ADH gastrique même si la quantité d'alcool ingérée est relativement faible.

A des concentrations plus importantes l'éthanol est métabolisé par les iso-enzymes du cytochrome P450. Ces enzymes interviennent aussi dans le catabolisme de nombreux médicaments, l'éthanol peut éventuellement aussi inhiber leur catabolisme.

C'est le cas des benzodiazépines métabolisées par voie oxydative (alprazolam, diazépam, flunitrazépam, nitrazépam) avec une concentration plus importante de ceux-ci dans la circulation sanguine.

Les anticoagulants oraux dont la warfarine sont également concernés.

Certaines molécules comme l'isoniazide, le métoprolol ou le vérapamil renforcent l'effet de l'alcool. Le mécanisme le plus probable est l'inhibition du catabolisme de l'alcool par ces molécules.

Les consommateurs excessifs d'alcool ont un risque accru même aux doses usuelles de développer une hépatotoxicité au paracétamol.

La consommation d'alcool induit l'isoforme CYP2E1 du cytochrome P-450, ce qui entraîne une métabolisation plus grande de paracétamol ce qui aboutit à une augmentation du métabolite hépatotoxique. Cette consommation induit une déplétion du glutathion hépatique anti oxydant de l'organisme.

Les recommandations pour les consommateurs chroniques et excessifs d'alcool sont de ne pas dépasser la dose de 2g de paracétamol par jour.

D'autres médicaments provoquent un effet antabuse par l'inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH).

Sont concernés par cette interaction les antiparasitaires comme le métronidazole, les antifongiques comme le kétoconazole, les hypoglycémifiants comme le glibenclamide et le glipizide.

La prise d'alcool avec ce type de médicaments est à déconseiller.

En conclusion le tableau suivant illustre les principales interactions pharmacocinétiques entre alcool et médicaments :

Interactions pharmacocinétiques		
Effet	Médicament	Remarques – Mesures à prendre
Augmentation de l'éthanolémie	Antihistaminiques H2 (cimétidine, ranitidine) Isoniazide Métoclopramide Vérapamil	Augmentation de l'éthanolémie par inhibition du catabolisme de l'éthanol. La consommation de quantités d'alcool faibles à modérées peut provoquer une alcoolémie supérieure aux limites autorisées en cas de conduite automobile et / ou une diminution de la capacité de conduire un véhicule. Pour les antihistaminiques H2, cet effet est surtout visible après la prise de quantités relativement faibles d'alcool.
Inhibition du catabolisme	Benzodiazépines métabolisées par voie oxydative (alprazolam, diazépam, flunitrazépam, flurazépam, nitrazépam, triazolam) Anticoagulants oraux (warfarine)	La consommation d'importantes quantités d'alcool peut renforcer les effets des benzodiazépines et des anticoagulants oraux par inhibition de leur catabolisme par l'éthanol. Les patients sous anticoagulants oraux peuvent consommer des quantités faibles à modérées d'alcool (1 à 2 verres par jour). Les patients souffrant d'insuffisance hépatique sont surtout sensibles à cette interaction.
Effet antabuse	Disulfiram Antiparasitaires (métronidazole, nimorazole, ornidazole, tinidazole) Antifongiques (kétoconazole) Hypoglycémiantes (glibenclamide, glipizide).	Malaise général avec sensation de chaleur, rougeur du visage, nausées, vomissements, céphalées, asthénie, tachycardie, hypotension artérielle pouvant aller jusqu'au collapsus. Survient de manière très variable selon les individus. Cette interaction peut aussi survenir lors d'un traitement par voie systémique ou vaginale à base d'un dérivé de l'imidazole.
Rougeur du visage	Pimécrolimus, tacrolimus sous forme d'onguents	Rougeur du visage ou irritation cutanée (flush), exanthème, sensation de brûlure, démangeaisons ou gonflement (surtout au niveau du visage) (environ 1 à 10% des patients). Ces symptômes peuvent déjà apparaître après la consommation de faibles quantités d'alcool (par ex. moins d'1 dl de vin).

Tableau 9 Principales interactions pharmacocinétiques(65)

L'alcool peut donc retarder l'élimination d'autres médicaments avec une augmentation de leurs effets indésirables.

Les interactions entre éthanol et médicament sont complexes et mettent en jeu des mécanismes divers.

Il paraît important pour les professionnels de santé, le pharmacien et le patient de connaître ces différentes interactions afin que ces effets incitent à la plus grande prudence quant à la prescription chez des patients consommateurs et quant à la consommation aigue d'alcool lors de traitements médicamenteux particulièrement en début de traitement.(66)(67)

2.3. L'alcool : un excipient fréquent

L'alcool éthylique entre dans la composition de certains médicaments en vente dans les officines, il est utilisé comme excipient.

« Les excipients sont des éléments sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en

forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer le principe actif vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme. L'excipient devrait être bien toléré. Néanmoins, certains peuvent entraîner des intolérances individuelles : il s'agit des excipients à effet notoire.

L'alcool est contre-indiqué chez les femmes enceintes, les enfants de moins de 12 ans, les personnes abstinentes, les personnes épileptiques, les personnes atteintes de maladies du foie. »(68)

En pharmacie il existe plusieurs classes de médicaments pouvant contenir de l'alcool, notamment les toniques (vitamines et stimulants), les médicaments contre le rhume et la toux (sirops), les bains de bouches, les préparations homéopathiques (teintures mères, gemmothérapie), qui sont pour une grande partie en vente libre.

Il est du devoir du pharmacien d'être vigilant sur les produits qu'il dispense et d'avertir systématiquement ses patients en particuliers ceux ayant un problème avec la consommation d'alcool sur la présence ou non d'alcool dans ces médicaments.

La question se pose d'un pictogramme systématique pour tout médicament contenant de l'alcool même à faible quantité.

3. Les outils pour le repérage d'un mésusage d'alcool

En 2015, la HAS a proposé aux professionnels de santé des outils de repérage des consommations à risque, des modalités d'intervention et d'accompagnement des sujets. Cette démarche s'inscrit dans le cadre du plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives 2013-2017, coordonné par la mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (Midelca).(69)

Ces outils à disposition des professionnels de santé ont pour objectifs de :

- « Réduire la consommation d'alcool et dans le meilleur cas dans les limites des consommations qualifiées d'acceptables
- Limiter les complications (somatiques, socio-professionnelles, ...) liés à l'alcool
- Prévenir les interactions médicamenteuses liées à l'association médicament-alcool »(71)

La HAS précise différentes étapes à respecter à savoir : le repérage et l'évaluation du risque, l'intervention brève et l'accompagnement illustré dans le schéma suivant.



Figure 26 Les différentes étapes : le repérage précoce, l'intervention brève et l'accompagnement(70)

Si cette démarche s'applique au repérage du mésusage d'alcool, elle reste également pertinente pour le repérage précoce d'autres substances psychoactives notamment le tabac et le cannabis comme le précise la HAS.

a. Le repérage précoce

L'objectif du repérage précoce repose sur l'évaluation de la consommation d'alcool et l'évaluation des risques associés et doit avoir lieu idéalement au moins une fois par an, ainsi que pour des situations particulières : grossesse, précarité, conduite de véhicules, échec scolaire, examens, changement de travail, retraite, divorce, deuil, ...(69)

Le repérage précoce de la consommation d'alcool repose sur la CDA et/ou l'utilisation du questionnaire FACE selon les recommandations de l'HAS.

Questionnaire FACE (Formule pour approcher la consommation d'alcool par entretien)
<p>1. À quelle fréquence consommez-vous des boissons contenant de l'alcool ? Jamais = 0 ; Une fois par mois ou moins = 1 ; Deux à 4 fois par mois = 2 ; Deux à 3 fois par semaine = 3 ; Quatre fois par semaine ou plus = 4 ; Score :</p>
<p>2. Combien de verres standard buvez-vous, les jours 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 ; Score :</p>
<p>3. Est-ce que votre entourage vous a fait des remarques concernant votre consommation d'alcool ? Non = 0 ; Oui = 4 ; Score :</p>
<p>4. Vous est-il arrivé de consommer de l'alcool le matin pour vous sentir en forme ? Non = 0 ; Oui = 4 ; Score :</p>
<p>5. Vous est-il arrivé de boire et de ne plus vous souvenir le matin de ce que vous avez pu dire ou faire ? Non = 0 ; Oui = 4 ; Score :</p>
<p style="text-align: center;">Interprétation du score total ; hommes (H) / femmes (F) Risque faible ou nul : H moins de 5 ; F moins de 4 : renforcement des conduites favorables à la santé Consommation excessive probable : H 5 à 8 ; F : 4 à 8 : intervention brève Dépendance probable : H et F plus de 8 : proposer une consultation d'addictologie</p>

Figure 27 Le questionnaire FACE(70)

Il convient ensuite d'évaluer le risque en fonction de la quantité de consommation déclarée.

b. L'intervention brève

Cette intervention de nature partenariale a pour but de favoriser la confiance et les échanges entre le patient et le professionnel de santé. Le secret professionnel est fondamental pour établir cette relation de confiance.

Le tableau suivant présente les différentes étapes de l'intervention brève :

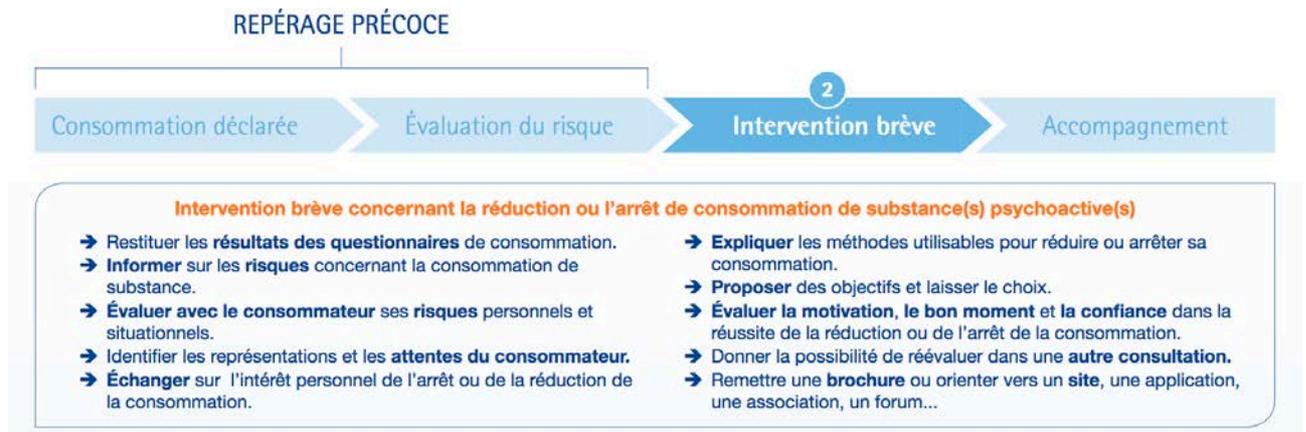


Figure 28 L'intervention brève(70)

En fonction de la gravité, le pharmacien orientera le patient vers son médecin traitant ou vers une structure spécialisée.

Conclusion

A l'aide de ce travail nous avons pu voir que la consommation excessive d'alcool est un véritable problème de santé publique.

Cette consommation excessive est l'une des premières causes de mortalité évitable en France et dans le monde (une des premières causes d'hospitalisation en France, accidents de la voie publique, complications iatrogènes...).

Malgré une diminution de la quantité d'alcool ingérée par habitant de nouveaux comportements apparaissent dans la population, surtout chez les jeunes comme les alcoolisations ponctuelles importantes (API) avec une tendance à la hausse notamment chez les femmes.

La prévention de la consommation excessive d'alcool et le repérage des sujets présentant un mésusage d'alcool concernent tous les acteurs de santé.

Le pharmacien d'officine, par ses connaissances et sa proximité avec les patients, joue un rôle clé dans la prévention, le repérage et l'accompagnement du sujet présentant un problème addictologique. En effet lors de la dispensation des médicaments au grand public, il a un devoir de conseil. Il se doit d'alerter le patient des risques d'une association alcool-médicament, de sédation notamment lors de l'association alcool-psychotropes ou de l'effet antabuse de nombreux médicaments.

Au-delà, cette information peut amener le sujet à se questionner sur sa propre consommation d'alcool et permettre au pharmacien une information brève ne serait-ce qu'en termes de repères sur les consommations qualifiées d'acceptables. La mise à disposition dans l'officine de documents proposés par de nombreux sites comme l'INPES est également un moyen non négligeable d'information et de sensibilisation des patients.

Par ailleurs, le pharmacien d'officine se doit de bien connaître les excipients utilisés notamment pour les médicaments en solution afin de ne pas dispenser ces traitements contenant de l'alcool à des patients abstinentes.

Un pictogramme spécifique sur tous les médicaments contenant de l'alcool et ce quelle que soit la quantité d'alcool présent dans le flacon mérite réflexion.

Enfin, le pharmacien a un rôle important de conseils et d'orientation auprès des sujets atteints d'une pathologie addictive et notamment un mésusage d'alcool et doit connaître les différentes approches médicamenteuses et non médicamenteuses possibles et les structures de soins ressources de proximité.

Bibliographie

1. CESPARM. Rôle du pharmacien. Site disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien> [En ligne, page consultée le 3 avr 2017]
2. BECK F, RICHARD J-B. La consommation d'alcool en France. Presse Médicale. oct 2014;43(10):1067-79.
3. OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES (OFDT). Alcool - Synthèse des connaissances. Site disponible sur : <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool> [En ligne, page consultée le 5 juin 2017]
4. INSTITUT NATIONAL DE PREVENTION ET D'EDUCATION POUR LA SANTE (INPES). Actualités 2015 - Les ivresses de plus en plus fréquentes chez les jeunes ; Site disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/30000/actus2015/020-alcool-donnees-barometre-2014.asp> [En ligne, page consultée le 5 juin 2017]
5. SOCIETE FRANCAISE D'ALCOOLOGIE (SFA). Recommandations-Seniors.pdf ; Site disponible sur : http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/SFA_R2013-SeniorsTC.pdf [En ligne, page consultée le 6 juin 2017]
6. STOP-ALCOOL.CH. En Suisse, en Europe et dans le monde - Site disponible sur : <https://www.stop-alcool.ch/statistiques-sur-la-consommation/en-suisse-en-europe-et-dans-le-monde> [En ligne, page consultée le 18 juin 2017]
7. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. L'addiction à l'alcool ; 24 nov 2015. Site disponible sur : <http://social-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/alcool> [En ligne, page consultée le 6 juin 2017]
8. OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES (OFDT). Le coût social des drogues en France - Site disponible sur : <http://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/le-cout-social-des-drogues-en-france/> [En ligne, page consultée le 6 juin 2017]

9. INSTITUT NATIONAL DE PREVENTION ET D'EDUCATION POUR LA SANTE (INPES). Guide pratique pour faire le point sur votre consommation d'alcool - 861.pdf ; Site disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/861.pdf> [En ligne, page consultée le 6 avr 2017].
10. INSTITUT NATIONAL DU CANCER (INCa). Alcool - Réduire les risques de cancer ; Site disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Alcool> [En ligne, page consultée le 8 juin 2017]
11. SOCIETE EUROPEENNE DE CARDIOLOGIE (ESC). Prevention in Clinical Practice (European Guidelines on) ; Site disponible sur : <http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-Prevention-in-clinical-practice-European-Guidelines-on> [En ligne, page consultée le 8 juin 2017]
12. SOCIETE FRANCAISE D'ALCOOLOGIE (SFA). Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement ; Site disponible sur : <https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/RBP2014-SFA-Mesusage-AA.pdf> [En ligne, page consultée le 6 avr 2017]
13. INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM). Alcool et santé ; Site disponible sur : <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alcool-et-sante> [En ligne, page consultée le 8 juin 2017]
14. DANO C, LE GEAY F, BRIERE M. Diagnostic et prise en charge des troubles de l'usage d'alcool : données récentes. L'Encéphale. juin 2014;40(3):276-85.
15. INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM). Addictions ; Site disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien> [En ligne, page consultée le 3 avr 2017]
16. GUILLIN O, KREBS MO, BOURDEL MC, OLIE JP, LOO H, POIRIER MF. [Validation of the French translation and factorial structure of the Tiffany and Drobes Smoking Urge Questionnaire]. L'Encephale. déc 2000;26(6):27-31.

17. INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM). Alcool et santé ; Site disponible sur : <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alcool-et-sante> [En ligne, page consultée le 8 juin 2017]
18. CHAVAGNAT J-J, LEVY-CHAVAGNAT D. Conduites d'alcoolisation. Actual Pharm. févr 2015;54(543):16-21.
19. LAMBERT G, KARILA L, LOWENSTEIN W. Neuro-imagerie et cocaïne : une cartographie de la dépendance. Presse Médicale. avr 2008;37(4):679-88.
20. NUBUKPO P. Système opioïde endogène et stratégies thérapeutiques dans la dépendance à l'alcool. L'Encéphale. déc 2014;40(6):457-67.
21. GOULLE J-P, GUERBET M. Ethanol : pharmacocinétique, métabolisme et méthodes analytiques. Ann Pharm Française. sept 2015;73(5):313-22.
22. ASSOCIATION NATIONALE DE PREVENTION EN ALCOOLOGIE ET ADDICTOLOGIE (ANPAA). L'essentiel sur l'alcool ; Site disponible sur : <http://www.anpaa.asso.fr/images/stories/201207telechargements/anpaa-essentiel-alcool.pdf> [En ligne, page consultée le 20 avr 2017].
23. BERR C, CLAVEL-CHAPELON F, DALLY S, DAVAL J-L, FUMERON F, GIRRE C, ET AL. Alcool : effets sur la santé 2001 ; Site disponible sur : <http://lara.inist.fr/handle/2332/1325> [En ligne, page consultée le 20 avr 2017]
24. ATTIGNON E, ROUACH H, BLANC E. Bases moléculaires des effets toxiques de l'alcool. Cah Nutr Diététique. avr 2015;50(2):84-93.
25. INSTITUT NATIONAL DE PREVENTION ET D'EDUCATION POUR LA SANTE (INPES). Alcool ; Site disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/alcool/index.asp> [En ligne, page consultée le 18 juin 2017]

26. SECURITE ROUTIERE. Les chiffres de l'alcool ; Site disponible sur : <http://www.securite-routiere.gouv.fr/medias/les-chiffres-de-la-route/les-chiffres-de-l-alcool> [En ligne, page consultée le 24 avr 2017]
27. INSTITUT NATIONAL DE PREVENTION ET D'EDUCATION POUR LA SANTE (INPES). Alcool et médecine générale - Recommandations cliniques pour le repérage précoce et les interventions brèves - 1146.pdf ; Site disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1146.pdf> [En ligne, page consultée le 18 juin 2017]
28. AUPERIN A, MELKANE A, LUCE D, TEMAM S. Epidémiologie des cancers des voies aéro-digestives supérieures. La lettre du cancérologue. fév 2011 ; vol. XX : 102-106.
29. BERNARDIN F, MAHEUT-BOSSER A, PAILLE F. - Troubles cognitifs du sujet alcoolodépendant ; Site disponible sur : http://ns226617.ovh.net/RDP/2014/4/RDP_2014_4_462.pdf [En ligne, page consultée le 18 juin 2017]
30. INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM). Alcool et santé ; Site disponible sur : <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alcool-et-sante> [En ligne, page consultée le 8 juin 2017]
31. OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES (OFDT). Impact des consommations de substances psychoactives sur le travail : le regard des dirigeants, des responsables RH et des représentants du personnel/syndicats - OFDT ; Site disponible sur : <http://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/impact-des-consommations-de-substances-psychoactives-sur-le-travail-le-regard-des-dirigeants-des-responsables-rh-et-des-represen/> [En ligne, page consultée le 18 juin 2017]
32. INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM). Alcool et santé ; Site disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alcool-et-sante> [En ligne, page consultée le 3 avr 2017]
33. CHAVAGNAT J-J, LEVY-CHAVAGNAT D. Conséquences de l'alcoolisation chronique. Actual Pharm. févr 2015;54(543):22-5.

34. HOUCHI H, PIERREFICHE O, NAASSILA M, DAOUST M. Effets de l'alcoolisation pendant la grossesse. Cah Nutr Diététique. avr 2015;50(2):103-8.
35. LA REVUE DU PRATICIEN. Alcool et grossesse : le généraliste en première ligne ; Site disponible sur : http://ns226617.ovh.net/MG/2010/833/MG_2010_833_32.pdf [En ligne, page consultée le 4 juill 2017]
36. SZYMANOWICZ A. À propos du dosage de la transferrine désialylée (CDT) et de ses indications. Immuno-Anal Biol Spéc. févr 2013;28(1):57-65.
37. INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM). Addictions ; Site disponible sur : <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/addictions> [En ligne, page consultée le 24 mai 2017]
38. GORSANE MA. Du nouveau dans le traitement de l'alcoolisme.
39. CHAVAGNAT J-J, LEVY-CHAVAGNAT D. Les médicaments du sevrage et de la réduction de la consommation. Actual Pharm. févr 2015;54(543):26-34.
40. VIDAL EVIDAL. VALIUM ROCHE 10 mg cp séc ; Site disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/valium_roche_10_mg_cp_sec-17214-pharmacocinetique.html [En ligne, page consultée le 1 oct 2017]
41. DRUGS.COM. Diazepam - brand name list from Drugs.com ; Site disponible sur : <https://www.drugs.com/ingredient/diazepam.html> [En ligne, page consultée le 10 juin 2017]
42. DRUGS.COM. Thiamine - brand name list from Drugs.com ; Site disponible sur : <https://www.drugs.com/ingredient/thiamine.html> [En ligne, page consultée le 10 juin 2017]
43. EUREKASANTE. Vitamine B1 (thiamine) - EurekaSanté par VIDAL ; Site disponible sur : <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b1-thiamine.html> [En ligne, page consultée le 4 juin 2017]

44. EVIDAL. Site disponible sur : <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=71257> [En ligne, page consultée le 4 juin 2017]
45. DRUGS.COM. Disulfiram - brand name list from Drugs.com ; Site disponible sur : <https://www.drugs.com/ingredient/disulfiram.html> [En ligne, page consultée le 10 juin 2017]
46. EUREKASANTE. ESPÉRAL - EurekaSanté par VIDAL ; Site disponible sur : <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-mesper01-ESPERAL.html> [En ligne, page consultée le 24 mai 2017]
47. COTTENCIN O, GUARDIA D, KARILA L, ROLLAND B. Alcoologie clinique. Presse Médicale. déc 2012;41(12):1248-58.
48. DRUGS.COM. Acamprosate - brand name list from Drugs.com ; Site disponible sur : <https://www.drugs.com/ingredient/acamprosate.html> [En ligne, page consultée le 10 juin 2017].
49. DRUGS.COM. Naltrexone - brand name list from Drugs.com ; Site disponible sur : <https://www.drugs.com/ingredient/naltrexone.html> [En ligne, page consultée le 10 juin 2017]
50. LIVERTOX.NIH.GOV Nalmefene ; Site disponible sur : <https://livertox.nih.gov/Nalmefene.htm#structure> [En ligne, page consultée le 10 juin 2017]
51. EVIDAL. Site disponible sur : <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=10148> [En ligne, page consultée le 3 juin 2017]
52. IMBERT B, SIMON N. Pharmacologie du baclofène et utilisation chez le patient alcoolodépendant. Une mise au point à l'usage du clinicien. Pharm Hosp Clin. sept 2016;51(3):189-96.
53. PUBCHEM. baclofen ; Site disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2284> [En ligne, page consultée le 8 oct 2017]

54. NGUYEN A, NOUGIER-RATEAU I, PILLON F, BUXERAUD J. Utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance. Actual Pharm. janv 2016;55(552):37-41.
55. REYNAUD M. Essai multicentrique en double aveugle versus placebo évaluant l'efficacité de baclofène à hautes doses chez des patients ayant une dépendance à l'alcool. Société française d'alcoologie. 2017 Mars.
56. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM). RTU-Baclofene-protocole-version3-juillet2017.pdf ; Site disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/103033/1306113/version/3/file/RTU-Baclofene-protocole-version3-juillet2017.pdf> [En ligne, page consultée le 1 oct 2017]
57. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM). DHPC_Baclofène_juillet+2017.pdf ; Site disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/108107/1369815/version/2/file/DHPC_Baclof%C3%A8ne_juillet+2017.pdf [En ligne, page consultée le 1 oct 2017]
58. PUBCHEM. 4-Hydroxybutyric acid | C4H8O3 - PubChem ; Site disponible sur : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Hydroxybutanoic_acid [En ligne, page consultée le 10 juin 2017]
59. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM). Avis favorable pour l'octroi d'une AMM pour 11 nouveaux médicaments : retour sur la réunion de juillet 2017 du CHMP - Point d'Information - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; Site disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Avis-favorable-pour-l-octroi-d-une-AMM-pour-11-nouveaux-medicaments-retour-sur-la-reunion-de-juillet-2017-du-CHMP-Point-d-Information> [En ligne, page consultée le 15 oct 2017]
60. SECURITE ROUTIERE. Questions fréquentes sur l'éthylotest ; Site disponible sur : <http://www.securite-routiere.gouv.fr/connaitre-les-regles/questions-frequentes/questions-frequentes-sur-l-ethylotest> [En ligne, page consultée le 8 oct 2017]
61. SECURITE ROUTIERE. Alcool ; Site disponible sur : <http://www.securite-routiere.gouv.fr/connaitre-les-regles/reglementation-et-sanctions/alcool> [En ligne, page consultée le 24 avr 2017]

62. INSTITUT NATIONAL DE PREVENTION ET D'EDUCATION POUR LA SANTE (INPES). La réglementation ; Site disponible sur :
<http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/alcool/reglementation.asp> [En ligne, page consultée le 4 juill 2017]
63. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM). Liste des Excipients à Effet Notoire - 29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf ; Site disponible sur :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf [En ligne, page consultée le 8 oct 2017]
64. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM). Questions/réponses - Informations sur les médicaments et la conduite automobile - 36fd6bd36152361b7a426456edabffce.pdf ; Site disponible sur :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/36fd6bd36152361b7a426456edabffce.pdf [En ligne, page consultée le 8 oct 2017]
65. APOTHEEKDEWEER.BE. Interactions entre l'alcool et les médicaments.pdf ; Site disponible sur :
<http://www.apotheekdeweer.be/folders/JdP%202008%204%20Interactions%20entre%20l%20alcool%20et%20les%20medicaments.pdf> [En ligne, page consultée le 11 juin 2017]
66. INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM). Interactions entre alcool et médicaments ; Site disponible sur :
<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/168/?sequence=19> [En ligne, page consultée le 11 juin 2017]
67. PHARMACIE.BE. Médicaments et alcool ; Site disponible sur :
http://www.pharmacie.be/sites/default/files/fichiers/medicamentalcool_fr_a5.pdf [En ligne, page consultée le 11 juin 2017]
68. EUREKASANTE. Les excipients à effet notoire - EurekaSanté par VIDAL ; Site disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html> [En ligne, page consultée le 5 oct 2017]

69. HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). Repérer précocement, intervenir et suivre les consommations addictives ; Site disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2005216/fr/reperer-precocement-intervenir-et-suivre-les-consommations-addictives [En ligne, page consultée le 11 juin 2017]
70. HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). Outil d'aide au RPIB ; Site disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/outil_rpib_v2.pdf [En ligne, page consultée le 5 oct 2017]
71. RESPADD.ORG. Guide de l'addictologie en pharmacie.pdf ; Site disponible sur : <http://www.respadd.org/wp-content/uploads/2015/08/Guide-addictologie.pdf> [En ligne, page consultée le 11 juin 2017]

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire AUDIT

Questions :

Score :

1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?

Jamais	0
Une fois par mois ou moins	1
2 à 4 fois par mois	2
2 à 3 fois par semaine	3
Au moins 4 fois par semaine	4

2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?

3 ou 4	1
5 ou 6	2
7 ou 8	3
10 ou plus	4

3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

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	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

9. Avez-vous été blessé ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?

Non	0
Oui, mais pas au cours de l'année écoulée	2
Oui, au cours de l'année	4

10. Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?

Non	0
Oui, mais pas au cours de l'année écoulée	2
Oui, au cours de l'année	4

Annexe 2 : Questionnaire AUDIT-C

1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?

- | | |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> Jamais | 0 point |
| <input type="checkbox"/> 1 fois/mois ou moins | 1 points |
| <input type="checkbox"/> 2 à 4 fois/mois | 2 points |
| <input type="checkbox"/> 2 à 3 fois par semaine | 3 points |
| <input type="checkbox"/> 4 fois/semaine | 4 points |

2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?

- | | |
|-------------------------------------|----------|
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 | 0 point |
| <input type="checkbox"/> 3 ou 4 | 1 points |
| <input type="checkbox"/> 5 ou 6 | 2 points |
| <input type="checkbox"/> 7 à 9 | 3 points |
| <input type="checkbox"/> 10 ou plus | 4 points |

3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?

- | | |
|--|----------|
| <input type="checkbox"/> Jamais | 0 point |
| <input type="checkbox"/> Moins d'une fois par mois | 1 points |
| <input type="checkbox"/> Une fois par mois | 2 points |
| <input type="checkbox"/> Une fois par semaine | 3 points |
| <input type="checkbox"/> Chaque jour ou presque | 4 points |

Figure 5 Questionnaire AUDIT-C.

Annexe 3 : Index de Cushman

	0	1	2	3
Fréquence cardiaque	< 80	81-100	101-120	> 120
Pression artérielle systolique				
18 à 30 ans	< 125	126-135	136-145	> 145
31 à 50 ans	< 135	136-145	146-155	> 155
> 50 ans	< 145	146-155	156-165	> 165
Fréquence respiratoire	< 16	16-25	26-35	> 35
Tremblements	0	Main	Membre supérieur	Généralisés
Sueurs	0	Paumes	Paumes et front	Généralisées
Agitation	0	Discrète	Généralisée et contrôlable	Généralisée et incontrôlable
Troubles sensoriels	0	Phonophobie, photophobie, prurit	Hallucinations critiquées	Hallucinations non critiquées

Index de Cushman. – Index de gravité du syndrome de sevrage alcoolique.

Score < 7 : état clinique contrôlé – Score de 7 à 14 : sevrage modéré – Score > 14 : sevrage sévère.

N° d'identification :

TITRE :

**DE LA DÉPENDANCE ALCOOLIQUE AU SEVRAGE :
THÉRAPEUTIQUE ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

Thèse soutenue le 24/11/2017

Par Alessandro TERRANA

RESUME :

Le mésusage d'alcool est une pathologie fréquente qui induit de multiples complications (somatiques, sociales et familiales). Les interactions potentielles avec la prise concomitante d'alcool et de médicaments imposent au pharmacien d'officine de connaître cette pathologie, de la repérer et d'accompagner le sujet dans une démarche de soins.

Dans la première partie de ce travail nous allons aborder l'aspect épidémiologique de la consommation d'alcool en France et dans le monde, ensuite définir les différents types de consommations puis traiter le métabolisme de l'éthanol.

Ensuite dans la deuxième partie nous allons aborder l'approche thérapeutique avec les différents traitements qui existent actuellement sur le marché (les traitements du sevrage, d'aide au maintien de l'abstinence, pour la réduction de la consommation) et également les perspectives d'avenir.

La troisième et dernière partie sera consacrée au rôle du pharmacien d'officine de conseil, d'alerte sur les contre-indications médicamenteuses et également sur le repérage précoce d'un mésusage d'alcool.

MOTS CLES : ALCOOLISME, SEVRAGE, TRAITEMENTS, OFFICINE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Docteur ANNE MAHEUT-BOSSER	Médecin - addictologue	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes 1 – Sciences
fondamentales
③ – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
⑥ – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 24 novembre 2017

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par :</p> <p>Alessandro TERRANA</p> <p><u>Sujet</u> : DE LA DEPENDANCE ALCOOLIQUE AU SEVRAGE : THERAPEUTIQUE ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Luc FERRARI, Professeur Directeur : Mme. Anne MAHEUT-BOSSER, Médecin Juges : Mme Florence MESSEIN, Pharmacien Mme Véronique MEYER, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 25.10.2017</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. FERRARI M. A. MAHEUT-B  </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 26.10.2017</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Francine PAULUS </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 20.11.2017</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pierre MUTZENHARDT </p> <p>N° d'enregistrement : 10104.</p>