



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre:

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

Troubles liés à l'usage d'alcool, prise en charge et place du pharmacien
d'officine

Présenté par

Manon JOCHUM

Soutenu le 29 novembre 2024 devant le jury constitué de

Professeure Matz-Westphal Rachel, Présidente
Professeur Boucher Philippe, Directeur de thèse
Docteur Morel Nicolas, Autre membre du jury
Docteur Gaugler Elise, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX
Responsable administrative	Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT**Professeurs :**

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WEHLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOO	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Félicie	COTTARD	Biotechnologie pharmaceutique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Pierre	COLIAT	Production de méd. anticancéreux
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie
Damien	REITA	Biochimie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BENDJAMA	Production de méd. anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie



SERMENT DE GALIEN

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 dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



Remerciements

La rédaction de cette thèse d'exercice n'aurait jamais été possible sans le soutien et l'accompagnement de plusieurs personnes auxquelles je souhaite exprimer ma profonde gratitude.

Je tiens plus particulièrement à exprimer mes sincères remerciements à mon directeur de thèse, Professeur Philippe Boucher, pour son encadrement, sa disponibilité permanente et sa confiance tout au long de ce travail.

Je souhaite remercier le docteur Elise Gaugler, le docteur Stéphane Robinet ainsi que Madame Francine Gatto et toute l'équipe de l'association Ithaque Strasbourg pour m'avoir aidée dans l'écriture de ce travail et pour leurs bons conseils. Leurs remarques et suggestions ont été précieuses et m'ont permis d'en améliorer la qualité.

Merci également aux membres du jury de ma soutenance de thèse pour avoir accepté de faire partie du jury, Professeure Rachel Matz-Westphal, Professeur Philippe Boucher, docteur Nicolas Morel et docteur Elise Gaugler.

Je tiens à remercier ma grand-mère, Joséphine, qui a été ma source d'inspiration pour écrire ce travail et sans qui rien de tout cela n'aurait été possible.

Je ne saurais oublier mes parents, Jean-Marc et Marie-Rose, pour m'avoir soutenue, encouragée et pour avoir toujours cru en moi. Vous avez été ma source de motivation lorsque j'étais face à des difficultés et grâce à vous j'y suis arrivée.

Je remercie également ma marraine, Fabienne, pour son soutien sans faille et pour m'avoir toujours soutenue dans mes choix.

Un merci spécial à mes camarades et amis, Killian, Noémie, Lucrèce, Laurie, Anaïs, Benoît et Laura, pour leurs encouragements et tous les moments partagés.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de cette thèse d'exercice.

Cette thèse est le fruit d'un travail collectif autant que personnel, et je suis profondément reconnaissante envers tous ceux qui m'ont accompagnée.

SOMMAIRE

I. Introduction.....	10
I. Consommation d'alcool et conséquences physiologiques	11
A. Point sur la consommation	11
a. La situation en France et dans le monde	11
b. Impact de la fiscalité comportementale	15
c. Recommandations de consommation.....	16
d. Niveaux de consommation.....	17
B. Impact sur la santé	18
a. Consommation ponctuelle.....	19
i. Manifestations cliniques à court terme.....	19
ii. Risques psychosociaux.....	20
iii. Alcool et sécurité routière	20
iv. Interactions médicamenteuses.....	20
v. Coma éthylique	21
vi. Dangers du « Binge Drinking ».....	22
b. Consommation régulière	23
i. Manifestations cliniques à long terme.....	24
1. Troubles cardio-vasculaires.....	24
2. Système digestif	26
3. Système hépatique	27
4. Troubles cognitifs.....	29
5. Troubles psychiques	31
6. Cancer.....	31
c. Manifestations biologiques	32
i. Paramètres biochimiques d'une insuffisance hépatocellulaire.....	32
ii. Paramètres biochimiques de détection spécifique de la consommation d'alcool	33
C. Quantification de l'éthanol.....	34
a. Estimation de l'alcoolémie.....	34
b. Analyse dans l'air expiré.....	34
II. Développement d'une alcoolo-dépendance et approches de traitement	35
A. Pharmacocinétique de l'éthanol.....	35
a. Absorption et élimination.....	35
b. Métabolisme et élimination.....	36
i. Voies métaboliques oxydatives.....	37
ii. Voies métaboliques non oxydatives.....	39
c. Polymorphisme génétique.....	40

B.	Développement d'une addiction à l'alcool et diagnostic.....	40
a.	Facteurs de risque de développement d'une alcoolo-dépendance	40
b.	Processus neurobiologique d'une addiction à l'alcool.....	42
c.	Facteurs génétiques et biologiques prédisposants d'une alcoolo-dépendance	43
d.	Critères diagnostic selon le DSM-5 – Évolution des critères diagnostic	44
e.	Syndrome de sevrage	45
C.	Prise en charge pluridisciplinaire d'une alcoolo-dépendance.....	47
a.	Prise en charge médicamenteuse.....	47
i.	Traitements médicamenteux préventifs des symptômes du sevrage.....	47
ii.	Traitements ayant pour objectifs le maintien de l'abstinence	49
iii.	Traitement ayant pour objectif une réduction de la consommation d'alcool.....	50
b.	Prise en charge psychologique	51
c.	Centres d'accueil et d'aide.....	51
i.	Le parcours de soin	51
1.	Association Ithaque Strasbourg	51
2.	CAARUD	52
3.	CSAPA	52
4.	ELSA.....	52
5.	Association ALT Strasbourg	53
ii.	Associations en ligne.....	53
III.	Prévention des usagers et réduction des consommations excessives	54
A.	Campagnes de sensibilisation.....	54
a.	Évolution des modes de consommation.....	54
b.	Actions de santé publique	54
c.	Dry January et Damp January	55
d.	Campagnes de sécurité routière	56
B.	Politiques nationales de réduction des consommations excessives	57
a.	Limitation de l'alcoolémie au volant	57
b.	Vente, consommation et accessibilité de l'alcool	58
c.	Publicité et marketing	59
d.	Agir sur les prix.....	59
C.	A l'officine.....	60
a.	Repérage précoce et intervention brève (RPIB)	60
i.	Objectifs	60
ii.	Méthode.....	60
b.	Éduquer, sensibiliser et orienter.....	62
IV.	Conclusion.....	64
V.	Annexes	65
VI.	Sources.....	68

Liste des abréviations

ADH : alcool déshydrogénase
ALAT : alanine amino-transférase
ALDH : acétaldéhyde déshydrogénase
API : alcoolisation ponctuelle importante
ASAT : aspartate amino-transférase
ATV : aire tegmentale ventrale
AVC : accident vasculaire cérébral
AUDIT-C : alcohol use disorders identification Test Consumption version courte
CAARUD : Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues
CDT : carbohydrate deficiency transferrine
CIRC : centre international de recherche sur le cancer
CSAPA : Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
CSSRA : Centre de soins de suite et de réadaptation en addictologie
ELSA : Équipe de liaison et de soins en addictologie
ESCAPAD : Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation A la Défense
EtG : éthylglucuronide
FAEE : fatty acide
GABA: acide gamma-aminobutyrique
HCC : carcinoma hépatocellulaire
HDL : high density lipoprotein
INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques
LDL : low density lipoprotein
MEOS : Microsomal ethanol oxidizing system
MFB : medial forebrain bundle
Nac : noyau accumbens
NAD : nicotinamide adenine dinucleotide
NADH : nicotinamide adenine dinucleotide hydrogéné
OFDT : Observatoire français des drogues et des tendances addictives
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAEJ : Points d'accueil et d'écoute pour les jeunes
PEth : phospholipides dérivés
ROS: espèce réactive de l'oxygène
SEA : sevrage éthylique aigu

SHA : stéatohépatite alcoolique

SNC : système nerveux central

SULT : sulfo-transférase

TUA : troubles de l'usage de l'alcool

TCC : thérapies cognitivo-comportementale

TIP : thérapies interpersonnelles

UGT : uridine diphospho-glucoronyl transférase

VGM : volume globulaire moyen

Liste des figures et tableaux

Tableau 1 : Évolution des prix des boissons alcoolisées en France en 2021.....	11
Graphique 1 : Évolution de la consommation d'alcool au sein de la population française depuis 1992 chez les 18-75 ans.....	12
Graphique 2 : Évolution de la consommation d'alcool à 17 ans depuis 2000.....	12
Graphique 3 : Consommation d'alcool chez les élèves de 3 ^{ème} en 2021.....	13
Figure 1 : Recommandations de consommations.....	15
Figure 2 : Pyramide des niveaux de consommation d'alcool.....	16
Tableau 2 : Évolution de la symptomatologie en fonction de l'éthanolémie.....	18
Tableau 3 : Récapitulatif des effets d'une consommation rapide et excessive d'alcool sur les fonctions cognitives et sur la structure cérébrale.....	21
Graphique 4 : Courbe en J entre le risque de mortalité et la quantité quotidienne d'alcool consommé..	24
Schéma 1 : Aspect du tissu hépatique de différentes maladies hépatiques.....	29
Figure 3 : Principaux facteurs de risque imputables à l'apparition de cancer.....	31
Graphique 5 : Représentation de l'éthanolémie chez un homme directement au réveil (•) et après le petit déjeuner (o). (A review of alcohol clearance in Humans, Lands, 1998).....	35
Schéma 2 : Oxydation de l'éthanol par les voies métaboliques.....	38
Schéma 3 : Oxydation de l'acétaldéhyde par les voies métaboliques.....	39
Schéma 4 : résumé des voies non oxydatives d'élimination de l'éthanol.....	40
Schéma 5 : Relation entre les facteurs de risques liés au produit, les facteurs de vulnérabilité et les facteurs environnementaux par Claude Olievenstein.....	42
Schéma 6 : Comparaison du DSM-IV et du DSM-5 dans le diagnostic d'une addiction à l'alcool.....	44
Tableau 2 : Critères du DSM-IV et du DSM-5 dans le diagnostic d'une addiction à l'alcool.....	45
Tableau 3 : Benzodiazépines à longue demi-vie et benzodiazépine à courte demi-vie.....	48
Image 1 : Structure chimique de la naltrexone.....	49
Image 2 : Structure chimique de l'acamprosate.....	49
Image 3 : Structure chimique du disulfirame.....	50
Image 4 : Structure chimique du nalméfène.....	50
Image 5 : Structure chimique du baclofène.....	51
Image 6 : Affiches publicitaires de la campagne de sécurité routière SAM.....	56
Image 7 : Interface internet de la plateforme « Trouve ton SAM ».....	57
Graphique 6 : Évolution du nombre de personnes tuées avec alcoolémie depuis les années 2000.....	58

I. Introduction

Les produits que l'on appelle « alcool » sont des produits contenant de l'éthanol. La composition, la fabrication et le degré alcoolique sont différents selon les produits. L'alcool, substance psychoactive très ancienne, occupe une place importante dans la société occidentale et en particulier lors d'évènements, principalement pour ses vertus relaxantes et socialisatrices.

La consommation d'alcool en France, parmi toutes les classes d'âge, est un problème de santé publique car elle est à l'origine de 41 000 décès par an et provoquerait plus de 200 000 maladies. L'alcool est considéré comme le troisième facteur de risque de morbidité évitable. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a par ailleurs classé l'alcool comme un composé cancérigène avéré depuis 1988 et comme une substance à haut potentiel addictif pouvant entraîner une dépendance physique et psychique.

L'alcool, substance facilement accessible et massivement consommée occupe une place importante parmi les produits addictifs. Cette substance aux propriétés psychotropes a vu son utilisation se développer largement jusqu'à induire des usages massifs aux conséquences potentiellement néfastes, allant des pertes de contrôle aiguës à l'alcoolisme. Tout consommateur n'est évidemment pas addict à l'alcool mais il peut, dans certains cas, évoluer vers une dépendance. L'alcool procure du plaisir et du bien-être mais reste un produit dangereux. Il est à la fois à l'origine de délinquance et de violence, d'insécurité routière, mais est aussi à l'origine de maladie, comme l'addiction, et parfois le facteur déclenchant de beaucoup d'autres pathologies plus graves comme les cancers.

Dans cette thèse seront abordés dans un premier temps la consommation d'alcool en France et les conséquences physiologiques liées à celle-ci, puis dans un second temps le développement d'une alcoolo-dépendance ainsi que les différentes approches de traitement, et pour terminer la prévention des usagers et la place du pharmacien d'officine dans le dépistage et la réduction des consommations excessives.

I. Consommation d'alcool et conséquences physiologiques

A. Point sur la consommation

a. La situation en France et dans le monde

Il est difficile de faire des comparaisons sur la consommation d'alcool selon les pays car il existe un certain nombre de biais notamment culturels. Un modèle d'étude proposé par Room (Room 1988; Room and Mäkelä 2000) scinde le monde en deux parties : les « dry culture » et les « wet culture ». Les pays européens limitrophes à la méditerranée sont qualifiés de « wet culture ». L'alcool est partie intégrante de la vie courante et des activités (consommation lors d'un repas notamment) et facilement accessible. Les taux d'abstinence sont faibles et le vin est l'alcool le plus largement consommé. Les pays scandinaves, les Etats-Unis d'Amérique et le Canada sont qualifiés de « dry culture ». La consommation d'alcool ne fait pas partie des activités (largement moins consommé lors des repas), et l'accès à l'alcool est beaucoup plus restreint. L'abstinence est plus élevée et lorsqu'il y a consommation d'alcool, le risque d'intoxication à l'alcool est plus élevé.

La taille des verres consommés et le degré en alcool sont des paramètres à prendre en compte et qui posent un problème car ils peuvent fortement faire varier les statistiques. La consommation d'alcool se mesure en alcool pur et un verre standard correspond à 10 grammes d'alcool pur. La question de la quantité ne se pose pas dans la restauration car elle correspond à 10 grammes d'alcool pur, cependant lors des événements privés les quantités ne sont pas forcément respectées, ce qui apporte un biais dans le recueil des données concernant les quantités d'alcool consommées par verre ¹.

En 2018, l'INSEE a analysé la part des dépenses accordée aux boissons alcoolisées dans les ménages français sur les 60 dernières années. Les résultats ont montré que 2,6 % du budget des français en 2018 était destiné à l'achat de boissons alcoolisées contre 6,4 % en 1960, soit une forte baisse. Une disparité selon les régions est observée car le poids des vins, cidres et champagnes est plus élevé dans les territoires qui couvrent les régions viticoles contrairement aux régions du Nord ou dans les départements d'outre-mer. L'âge a aussi un impact, le foyer dont la personne de référence a plus de 65 ans montre une part de dépense plus conséquente qu'un foyer où la personne de référence a entre 26 et 35 ans. Le type d'alcool est aussi variable selon le critère de l'âge. En effet, le foyer dont la personne de référence a plus de 65 ans aura des dépenses plus élevées en vin, cidre et champagne contrairement au foyer dont la personne de référence a moins de 26 ans et où les dépenses sont plus élevées en alcool de type bière. La France se situe à la 8^{ème} place en terme de consommation d'alcool pur en Europe avec 12,6 litres d'alcool pur consommés par personne de plus de 15 ans. La Lituanie est le pays d'Europe le plus consommateur

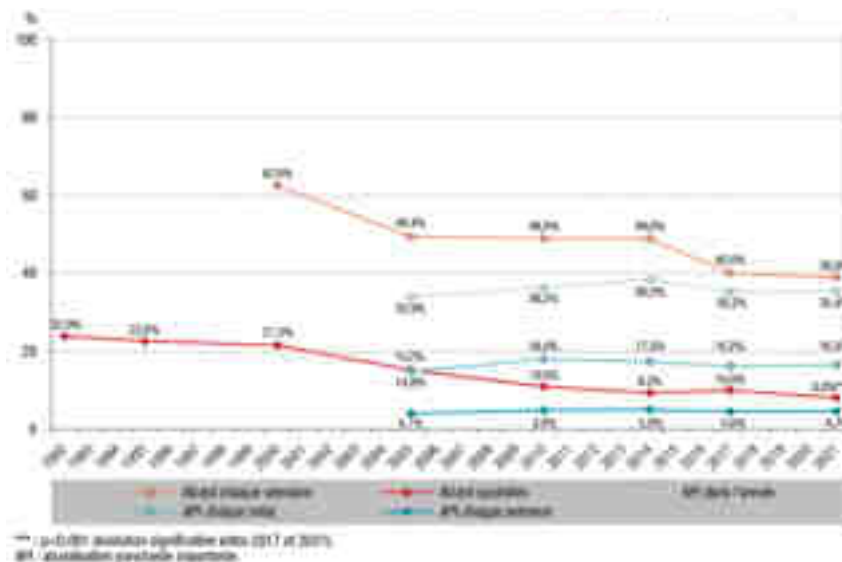
d'alcool pur avec une consommation de 15 litres par personne de plus de 15 ans ². Au niveau mondial, la France se situe au 19^{ème} rang des pays les plus consommateurs d'alcool.

A propos de la consommation d'alcool dans la population adulte, l'observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT) a analysé la consommation d'alcool et ses conséquences en France en 2021. Les résultats ont montré une baisse générale de 8 % des volumes d'alcool vendus entre 2019 et 2021 par habitant âgé de 15 ans et plus, soit l'équivalent de 2,3 verres standards d'alcool par jour, malgré une augmentation des volumes d'alcool pur mis en vente sur le territoire français (+1,9 % en 2022 contrairement à 2021). Ce chiffre ne rend pas compte des disparités entre consommateurs et non consommateurs. De manière générale en France la vente de bière est plus importante que la vente de vin ou de spiritueux. Les volumes d'alcool vendus sont à la baisse pour les vins (-11 %), les bières (-5 %) et les spiritueux (-2 %) en 2021. Ceci pourrait être imputé à l'augmentation des prix, où les spiritueux et le vin sont davantage concernés par une augmentation que la bière.

	2019	2020	2021	Évolution 2019/2021
Spiritueux	104,1	105,8	104,7	+ 2,5 %
Vin	107,5	108,2	109,4	+ 2,1 %
Bières	104	104,1	104,6	+ 0,6 %
Boissons alcoolisées	105,3	106,6	107,3	+ 1,9 %

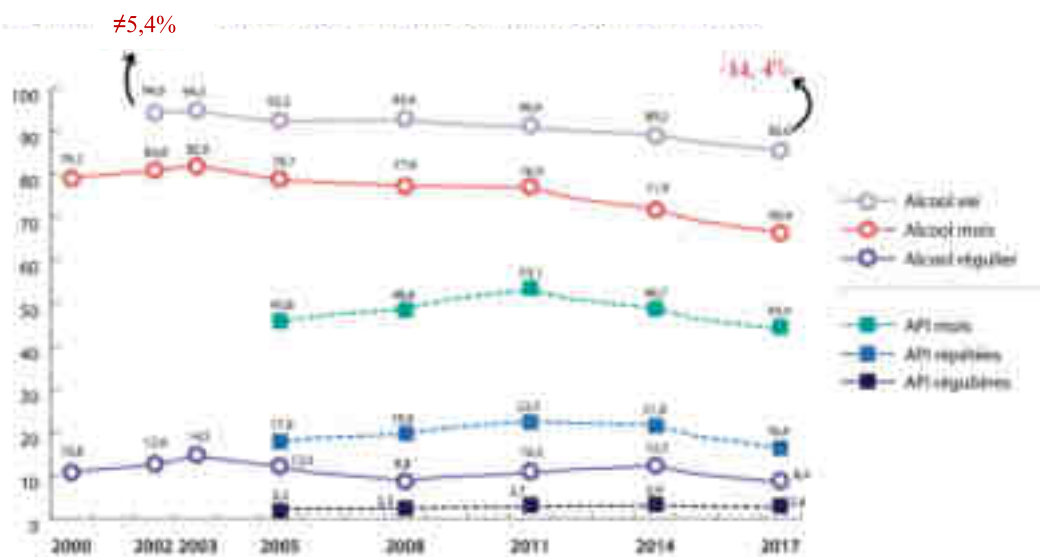
Tableau 1 : Évolution des prix des boissons alcoolisées en France

En 2021 Santé Publique France a mené sa dernière enquête téléphonique sur des échantillons aléatoires auprès d'adultes âgés entre 18 et 75 ans basés sur le test AUDIT-C (annexe 1). Cette enquête a analysé plusieurs paramètres permettant d'observer la consommation des français depuis les années 1992. En observant le graphique suivant, qui rend compte de la consommation d'alcool au sein de la population française depuis 1992 chez les adultes, la consommation hebdomadaire a diminué passant de 62,6 % en 1992 à 39% en 2021, tout comme la consommation quotidienne d'alcool passant de 23,9 % à 8 %. Cette baisse notable de la consommation régulière d'alcool est à contraster avec les comportements d'alcoolisation ponctuelle importants qui restent stables, voire en légère augmentation, depuis les années 1992 ³.



Graphique 1 : Évolution de la consommation d’alcool au sein de la population française depuis 1992 chez les 18-75 ans

Concernant l’usage de l’alcool chez les jeunes, l’OFDT a également mené plusieurs enquêtes. L’enquête ESCAPAD, débutée en mai 2000, a recensé pendant 20 ans les réponses de 14 000 jeunes adolescents âgés de 17-18 ans pendant la journée de la citoyenneté sur leur niveau de consommation d’alcool et d’autres substances. Elle a révélé une **baisse des expérimentations** : en effet une augmentation du nombre d’adolescents qui n’ont jamais expérimenté l’alcool a été constaté passant de 5,4 % en 2002 à 14,4 % en 2017. D’autre part une **persistance** des alcoolisations ponctuelles importante chez les consommateurs où un peu moins de la moitié des adolescents interrogés ont présenté une API au cours du mois ⁴.

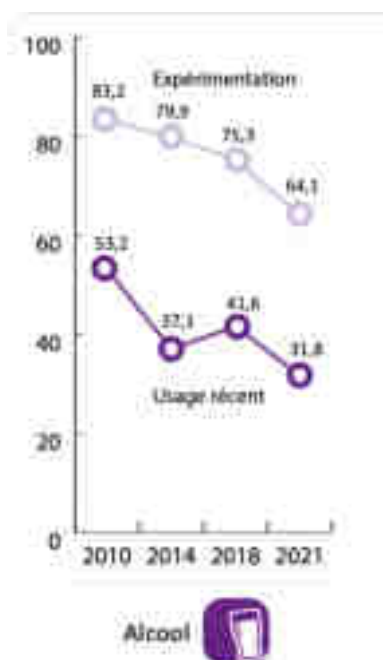


Graphique 2 : évolution de la consommation d’alcool à 17 ans depuis 2000

En 2018 l'OFDT a mené la première enquête EnCLASS sur 20 000 collégiens et lycéens âgés de 11 à 18 ans concernant l'usage d'alcool, de tabac et de cannabis. Au collège, 6 collégiens sur 10 déclarent avoir déjà bu de l'alcool au moins une fois dans leur vie et trois quarts des adolescents de 3^{ème} ont déjà expérimenté l'alcool. Le passage du collège au lycée montre une augmentation des expérimentations de l'alcool. En effet, le taux d'ivresse déclaré en 3^{ème} au collège passe de 9 % à 50 % en seconde au lycée. Les taux d'API augmentent aussi avec l'âge : 52 % des élèves de terminale indiquent avoir eu un épisode d'API dans le mois précédant l'enquête contre 36 % en classe de seconde. Les comportements d'alcoolisations révélés dans cette étude sont en majorité masculin et les circonstances de consommation sont très différenciées selon le milieu social ⁵. Malgré une baisse des expérimentations recensée lors de l'étude ESCAPAD, les résultats de cette enquête montrent finalement que l'expérimentation d'alcool chez les jeunes est bien présente et augmente lors du passage du collège au lycée.

En 2021, la seconde enquête EnCLASS menée sur près de 2000 élèves de 3^{ème}, a révélé que :

- L'alcool est à la première place des substances psychoactives expérimentée par les adolescents. En 2021, 64 % des élèves de 3^e interrogés ont indiqué avoir déjà expérimenté l'usage de l'alcool
- Malgré sa première place en terme de consommation, le nombre total d'élèves de 3^{ème} ayant expérimenté cette substance est en diminution depuis 2010 passant de 83,2 % à 64,1 %



Graphique 3 : consommation d'alcool chez les élèves de 3^{ème} en 2021

Toutes ces données semblent marquer un recul de la consommation d'alcool chez les plus jeunes malgré une utilisation répandue, mais elles restent à confirmer avec un échantillon de population plus élevé. Une troisième enquête EnCLASS a interrogé 15 000 élèves de la 6^e à la terminale au printemps 2022 mais les résultats n'ont pas encore été publiés ⁶.

Concernant la consommation d'alcool chez les adolescents en France en comparaison à d'autres pays Européens, les jeunes adolescents Français ont un usage plus élevé, bien que leur consommation soit en baisse depuis une vingtaine d'années. Les adolescents de 16 ans se situent dans la moyenne européenne

avec une expérimentation estimée à 79 % mais les plus jeunes (11 ans) ont un niveau d'expérimentation deux fois plus élevé que dans le reste des pays européens ⁷.

L'OFDT a également enquêté sur les contextes de consommations d'alcool en soirée chez les adolescents et jeunes adultes entre 17 et 25 ans. L'enquête ARAMIS 2, menée chez 133 personnes, a montré que l'alcool a une place très importante dans la sociabilité. Cette population montre des comportements d'alcoolisations ponctuelles importantes et notamment le week-end, l'alcool est généralement absent la semaine. Ce mode de consommation élevé, en nette augmentation depuis plusieurs années, se nomme le Binge Drinking ⁸.

b. Impact de la fiscalité comportementale

La fiscalité comportementale est un ensemble de taxes ayant pour but d'influencer le comportement des consommateurs dans un objectif de les détourner de pratiques nocives pour leur bien-être. L'une des taxes principales est celle concernant l'alcool.

Plusieurs méta-analyses ont analysé l'effet du prix et des taxes sur la consommation de boissons alcoolisées. Wagenaar et al. (2009) ont réalisés une méta-analyse de 112 études qui a révélé que l'augmentation des taxes sur, respectivement la bière, le vin et les spiritueux, a engendré une baisse des ventes de -0,17 ; -0,30 ; -0,29. De même, Elder et al. (2010) ont analysé 72 études qui ont révélé une baisse des ventes de -0,50 pour la bière et de -0,79 pour les spiritueux après une augmentation de la taxation.

Les consommateurs ayant des épisodes de consommations excessives sont plus sensibles à l'augmentation des prix des boissons alcoolisées contrairement aux consommateurs réguliers pour qui l'augmentation des prix impacte peu leur consommation, notamment à cause du caractère addictogène de l'alcool. Il y a donc un comportement qui vise à une baisse de la consommation après une augmentation de la taxation mais qui ne concerne pas tous les consommateurs.

c. Recommandations de consommation

Les repères de consommation sont définis sur la base de verres standardisés où un verre standard contient 10 g d'alcool pur quel que soit le type d'alcool. Ainsi un verre de vin standard contient la même quantité qu'un verre de pastis standard et qu'un verre de whisky standard.



Figure 1 : recommandations de consommation

Peu importe la quantité d'alcool consommée, elle présente toujours des risques pour la santé. En 2017 Santé Publique France et l'Institut National du Cancer ont fixé de nouveaux repères de consommation à moindre risque :

- Maximum 2 verres standard par jour
- Maximum 10 verres par semaine
- Avoir au moins deux jours dans la semaine sans consommation

En résumé : « L'alcool c'est maximum 2 verres par jour et pas tous les jours ».

Ces repères sont pour des femmes et hommes en bonne santé. Il est également conseillé pour chaque occasion de :

- Réduire sa consommation d'alcool et boire lentement
- Manger en même temps et d'alterner sa consommation d'alcool avec de l'eau

L'alcoolisation fœtale est la première cause de handicap non génétique en France. La consommation d'alcool lors de la grossesse entraîne des risques pour le fœtus : retards de croissance, anomalies physiques, troubles de la mémoire, syndrome d'alcoolisation fœtale. Il n'existe pas de consommation sans risque. Ainsi pendant la grossesse, il est conseillé de ne pas consommer d'alcool.

Chez les personnes âgées, les recommandations sont vues à la baisse : ne pas dépasser 2 verres par occasion, avoir au moins 2 jours sans consommation dans la semaine et ne pas dépasser 7 verres par semaine.

d. Niveaux de consommation

Il existe différents niveaux de consommation de l'alcool qui sont associés à des répercussions sur la santé plus ou moins importantes. Par niveau de risque croissant on peut distinguer : le non-usage, aussi appelé abstinence, l'usage à faible risque et l'usage à risque qui sont associés à un niveau de risque faible. Puis par continuum de sévérité, l'usage nocif et la dépendance font suite à l'usage à risque, et sont deux catégories pour lesquelles les répercussions sur le plan social, psychologique ou médical sont majeures.

La Pyramide de Skinner répertorie la consommation d'alcool en cinq catégories :

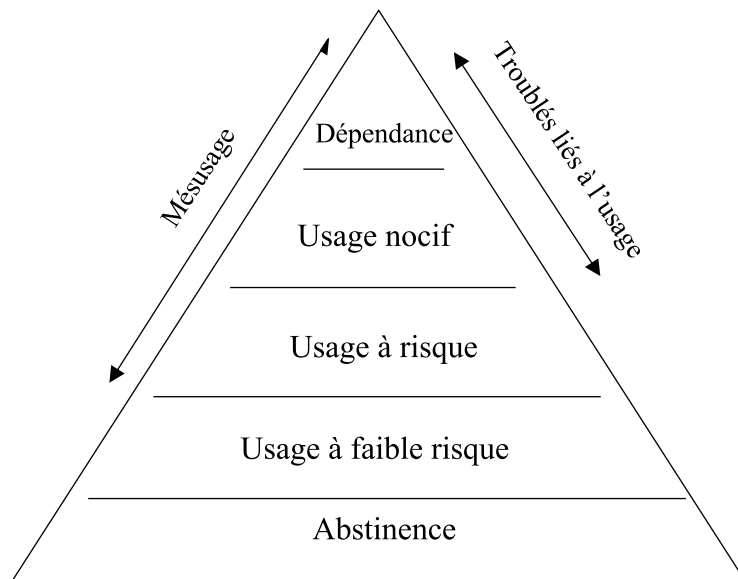


Figure 2 : pyramide des niveaux de consommation d'alcool

Les 3 prochaines catégories sont définies sur la base de quantités d'alcool consommées :

- **L'abstinence**, aussi appelé non-usage, est définie par l'absence de consommation. Cette absence de consommation peut être primaire quand il s'agit d'une non-consommation initiale chez une personne, ou secondaire quand elle apparaît après une période de mésusage.
- **L'usage à faible risque** est défini par une consommation se situant dans les repères de Santé Publique France et est considéré comme une forme d'usage asymptotique.

- **L'usage à risque** correspond au premier stade du mésusage. Elle définit une consommation qui dépasse les repères de consommation définis par Santé Publique France et peut provoquer à plus ou moins long terme des dommages sur la santé. C'est un mode de consommation défini comme un « facteur de risque » qui peut engendrer un surrisque de maladies évitables et de décès prématurés.

Les deux prochaines catégories font partie des troubles liés à l'usage d'alcool qui, contrairement aux catégories précédentes, ne sont pas définies à partir des quantités d'alcool consommées mais en fonction des dommages provoqués par la consommation. Ce mode de consommation provoque des symptômes divers allant des troubles cognitifs, comportementaux, aux troubles psychologiques.

- **L'usage nocif** est un mode de consommation entraînant des dommages sur la santé physique ou mentale d'un individu et fait partie des troubles liés à l'usage de l'alcool.
- **La dépendance** est un trouble du contrôle de la consommation d'alcool chez un individu et provient d'une consommation régulière ou continue d'alcool. A ce stade, la consommation d'alcool entraîne des dommages sur la santé physique ou mentale d'un individu et fait également parti des troubles liés à l'usage d'alcool ^{9,10}.

L'analyse des troubles liés à l'usage d'alcool, depuis l'apparition du DSM-5 en 2013, est moins catégorielle et s'inscrit dans un continuum.

B. Impact sur la santé

La consommation d'alcool provoque des effets immédiats et premièrement au niveau du cerveau. Ces effets varient d'une personne à une autre en fonction du poids, de l'état de nutrition, du sexe, de l'âge, de l'état de fatigue, du mélange d'alcool, de la vitesse de consommation et de la quantité consommée. Ces effets peuvent durer plusieurs heures et peuvent dans certains cas s'installer dans le temps en altérant l'état de santé des patients, et ce de manière silencieuse. La consommation d'alcool, qu'elle soit faible ou élevée, présente des risques pour la santé à différentes échelles. On observe d'une part une toxicité fonctionnelle résultant d'une consommation occasionnelle qui persiste tant que l'alcoolémie reste élevée et pouvant engendrer des conséquences graves à court terme. D'autre part une toxicité lésionnelle qui résulte d'une consommation régulière d'alcool avec des effets qui vont persister au-delà de l'arrêt de la consommation.

a. Consommation ponctuelle

i. Manifestations cliniques à court terme

Une consommation ponctuelle d'alcool se caractérise par un état d'ivresse regroupant plusieurs symptômes apparaissant selon le taux d'alcool présent dans le sang. A faible dose l'alcool a un effet excitant et provoque une désinhibition du comportement, tandis qu'à des doses élevées, l'effet provoqué sera sédatif. Les manifestations cliniques pouvant apparaître en fonction de l'état d'alcoolémie de l'individu sont répertoriées dans le tableau suivant ^{11,12} :

Alcoolémie	Effets de l'intoxication
<50 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Relaxation, plaisir, bien-être • Euphorie • Facilité d'élocution
>50 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Sensations altérées • Incoordination motrice
>100 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Incoordination motrice marquée • Ataxie • Difficultés cognitives • Troubles de la mémoire • Perception altérée de l'environnement • Jugement altéré • Augmentation du temps de réaction
>200 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Amnésie • Diplopie • Dysarthrie • Nausées • Vomissements • Nystagmus
>300 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoventilation • Hypothermie • Arythmies cardiaques
>400 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Coma • Arrêt respiratoire • Mort

Tableau 2 : Évolution de la symptomatologie en fonction de l'éthanolémie

ii. Risques psychosociaux

L'alcool peut être associé à des comportements violents et peut particulièrement modifier les réactions face à une situation : une personne ne réagira pas de la même manière sous emprise de l'alcool et aura tendance à réagir de manière excessive et agressive. De la même manière qu'une personne sous l'emprise de l'alcool est moins capable de se défendre face aux agressions et de ce fait devient plus vulnérable. Il entraîne également un impact sur la sexualité en perturbant l'érection chez les hommes, en diminuant le plaisir chez les femmes et peut provoquer des effets négatifs sur la fertilité. Le libre arbitre peut aussi être altéré, les personnes n'ayant plus les capacités cognitives pour prendre des décisions. Le risque étant d'avoir des relations sexuelles non consenties, ou l'oubli d'usage d'un préservatif, augmentant ainsi le risque de transmission de maladies sexuellement transmissibles ou de grossesse non désirée.

iii. Alcool et sécurité routière

La consommation d'alcool a des conséquences sur l'aptitude à conduire : elle entraîne une diminution des réflexes et de la vigilance, une augmentation du temps de réaction, une baisse de la vision, une sensibilité à l'éblouissement plus élevée, une perception des distances altérée, une sous-évaluation des dangers associée à une prise de risque augmentée. Il est estimé qu'en France l'alcool est responsable de près de 30% de la mortalité routière et le risque d'être responsable d'un accident mortel de la route est augmenté par environ 20% chez un conducteur alcoolisé ¹³.

iv. Interactions médicamenteuses

La consommation d'alcool parallèlement à la prise de certains médicaments entraîne des interactions comme une modification de l'absorption ou de l'élimination du médicament, une perte d'efficacité du médicament et également une augmentation des effets indésirables pouvant être parfois fatal.

Absorption et élimination du médicament

L'alcool, via son métabolisme, agit sur plusieurs enzymes et peut dans certains cas interagir avec des enzymes responsables de la métabolisation du médicament. L'effet dépend de la manière de consommer l'alcool, c'est-à-dire si la consommation est ponctuelle ou chronique. Prenons pour exemple les anticoagulants type antivitamine K. Une consommation ponctuelle entraînera une augmentation de l'activité de l'antivitamine K et donc un surrisque hémorragique. Parallèlement à cela, une consommation chronique d'alcool entraînera une diminution de l'activité de l'antivitamine K provoquant ainsi un surrisque thromboembolique de type AVC ou thrombose. La consommation

d'alcool provoque également une déshydratation responsable d'une augmentation de la concentration de certains médicaments dans le sang, or certains médicaments sont à marge thérapeutique étroite tels que la digoxine et le lithium, ainsi la prise de ces médicaments parallèlement à une consommation d'alcool pourrait conduire à un surdosage toxique pouvant être fatal.

La consommation de paracétamol chez une personne consommant de manière chronique de l'alcool est plus rapidement toxique que chez une personne ne consommant pas d'alcool. Il est d'ailleurs préconisé de réduire la posologie du paracétamol dans ce cas. Les médicaments ralentisseurs de la vidange gastrique type anticholinergiques ou imipramine provoqueront un retard du passage de l'alcool dans le sang et donc des effets enivrants. A l'inverse, certains médicaments comme l'érythromycine ou le métoprolol diminuent la dégradation de l'alcool dans l'estomac et provoquent un passage plus rapide dans le sang.

Augmentation des effets indésirables

L'alcool provoque un effet sédatif qui vient s'ajouter à la prise de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines, les décontractants musculaires, les antalgiques opioïdes provoquant une augmentation de la somnolence et une baisse de la vigilance. Outre l'effet sédatif augmenté, d'autres effets indésirables peuvent être augmentés et notamment les effets indésirables digestifs de la classe médicamenteuse des anti-inflammatoires non stéroïdiens (ulcère, hémorragie digestive) qui sont augmentés avec la consommation d'alcool.

Effet antabuse

L'effet antabuse provoque des symptômes type céphalées, rougeurs, bouffées de chaleur, nausées, vomissements, palpitations, vertiges et une perte de conscience. Certains médicaments sont capables d'inactiver les enzymes nécessaires à la métabolisation de l'alcool, provoquant une accumulation d'acétaldéhyde à l'origine de cet effet antabuse et pouvant être fatal pour le patient.

v. Coma éthylique

Le coma éthylique est un stade sévère de l'intoxication aiguë à l'alcool et apparaît généralement pour une quantité d'alcool supérieure à 3 grammes par litre de sang, mais ce chiffre varie en fonction des individus. Il est caractérisé par un état d'anesthésie avec un sommeil profond, une respiration irrégulière, une peau froide et une perte de réponse aux stimuli. Plus les quantités d'alcool consommées sont rapides et élevées, plus le risque de voir apparaître un coma éthylique est élevé. Il présente plusieurs risques notamment l'étouffement avec ses propres vomissements ainsi que « l'avalement de la langue », le risque étant d'obstruer les voies respiratoires. A un stade ultime de profonde inconscience la personne

peut cesser de respirer. Il s'agit d'une situation d'urgence qui nécessite l'intervention des secours car le risque mortel est présent. Lors d'un coma, le syndrome de Mendelson peut également survenir mettant en jeu le pronostic vital du patient. Dans une situation d'extrême alcoolémie, le sphincter cardiaque, qui physiologiquement empêche le contenu de l'estomac de remonter dans l'œsophage, peut s'ouvrir ou mal se fermer, et le contenu de l'estomac peut remonter. Si l'épiglotte est relevée, le contenu de l'estomac vient remplir petit à petit les poumons et empêche l'arrivée d'air dans les alvéoles provoquant un étouffement chez la personne avec son propre contenu gastrique.

vi. Dangers du « Binge Drinking »

Le « Binge Drinking » aussi appelé « beuverie express » est un phénomène qui consiste à boire le plus possible et cela le plus rapidement possible afin de trouver un état d'ivresse en un laps de temps très court. Il peut être défini comme la consommation d'au moins 6 verres d'alcool (soit 60 grammes d'alcool pur) par occasion et cette manière de consommer entraîne des alcoolisations ponctuelles importantes (API) ¹⁴. Ce phénomène concerne principalement les jeunes âgés entre 15 et 25 ans et a lieu généralement le week-end avec des périodes d'abstinence de plusieurs jours la semaine, or la consommation d'alcool à ces âges perturbe les processus de maturation du cerveau qui est encore en développement ^{4,16}.

Le Binge Drinking provoquerait des conséquences néfastes et notamment au niveau cognitif. Des études sur des rongeurs ont montré qu'une telle consommation d'alcool à l'adolescence est associée à une perturbation des fonctions cognitives. Cependant, l'effet provoqué par l'alcool sur les fonctions neuronales semblent dépendre du moment de l'exposition, de la dose et de la chronicité de la consommation. D'autres études, sur les humains cette fois, ont montré qu'une telle consommation provoquait des déficits neuropsychologiques associés à des altérations de la structure cérébrale et de son fonctionnement¹⁷. En effet cette manière de consommer aurait un effet toxique très supérieur sur le cerveau contrairement à une même quantité d'alcool ingérée sur une période plus longue.

Fonctions cognitives	Structure cérébrale
<ul style="list-style-type: none"> ◇ Diminution de la mémoire à court terme ◇ Diminution de la mémoire à long terme ◇ Diminution des capacités d'apprentissage ◇ Diminution des fonctions visuo-spatiales ◇ Diminution de la mémoire de travail ◇ Déficit émotionnel ◇ Diminution des fonctions exécutives 	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Diminution de la substance grise, particulièrement frontale et temporale ◇ Augmentation du volume et de la densité de la substance blanche ◇ Diminution de l'intégrité de la substance blanche ◇ Diminution de l'activation du cerveau dans le circuit de la récompense

Tableau 3 : récapitulatif des effets d'une consommation rapide et excessive d'alcool sur les fonctions cognitives et sur la structure cérébrale

Plusieurs méta-analyses ont été menées sur des cohortes de patients et les résultats sont contrastés. L'étude Avon, menée sur 3141 adolescents a montré que les adolescents consommant régulièrement et en quantité élevée de l'alcool avaient une mémoire plus faible contrairement aux adolescents ne consommant pas d'alcool. A l'inverse, une étude menée sur 234 adolescents pendant 4 ans a révélé que les adolescents consommateurs d'alcool avaient une meilleure mémoire que les non-consommateurs. Enfin, l'enquête TRAILS menée sur 2226 jeunes pendant 8 ans a révélé qu'une consommation légère à élevée d'alcool chez les adolescents n'avait pas de conséquences néfastes sur les fonctions exécutives. En plus de la toxicité supposée très supérieure sur le cerveau, cette manière de consommer rapidement et en grande quantité de l'alcool impliquerait un risque élevé de développer une dépendance à l'alcool à l'âge adulte ¹⁸.

Ces alcoolisations ponctuelles sont souvent perçues par les jeunes comme inoffensives et très loin de l'addiction et des conséquences qui peuvent découler d'une consommation chronique, or la consommation d'alcool pendant l'adolescence est un des facteurs de risque principaux de l'apparition de troubles liés à l'usage d'alcool à l'âge adulte.

b. Consommation régulière

L'intoxication chronique à l'alcool est définie par le passage de la consommation ponctuelle à la consommation régulière et ce, même pour des quantités faibles à chacune des prises. Cette manière de consommer de l'alcool entraîne des conséquences sur plusieurs organes. Les risques sont souvent minimisés car ils n'arrivent pas de manière directe comme lors d'une consommation ponctuelle, ils

s'installent de manière silencieuse dans le temps jusqu'au moment où les conséquences ont un impact sur la qualité de vie du patient.

i. Manifestations cliniques à long terme

1. Troubles cardio-vasculaires

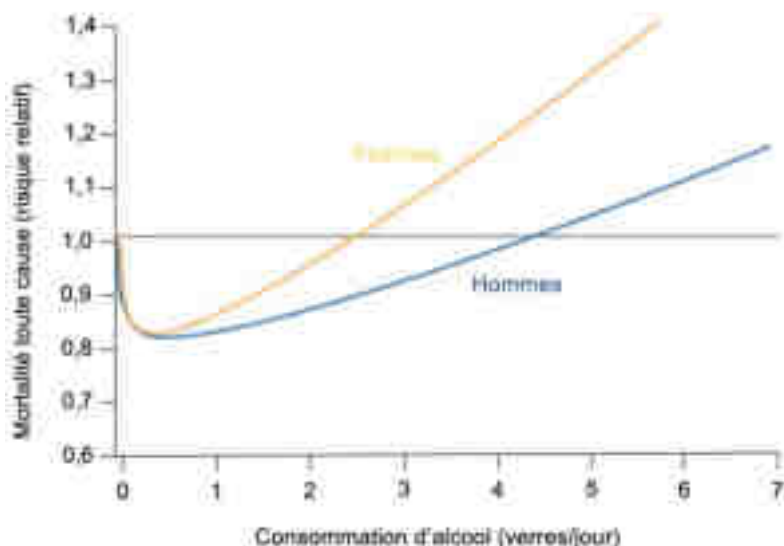
Une consommation d'alcool de manière chronique provoque des conséquences sur le système cardiovasculaire mais les effets sont doses dépendants. Il est remis en cause qu'une consommation légère et régulière d'alcool ait un effet positif sur le système cardiovasculaire tandis qu'une consommation élevée et régulière provoquerait des effets néfastes.

Une récente étude de Newcastle a analysé la consommation d'alcool de 11 511 personnes ayant eu un infarctus du myocarde ou étant décédé d'un accident coronaire. Les participants ont été interrogés sur la quantité d'alcool qu'ils consomment habituellement. Les résultats ont montré que les hommes consommant entre 1 et 4 verres par jour sur 5 à 6 jours dans la semaine, et les femmes consommant entre 1 et 2 verres par jour sur 3 à 4 jours dans la semaine, avaient un risque réduit de contracter une maladie coronarienne. Inversement les hommes consommant 9 verres ou plus par jour sur 1 à 2 jours dans la semaine ont un risque 2,4 fois plus élevé de contracter une maladie coronarienne. De même les femmes consommant 5 verres d'alcool par jour ont un risque 2,8 fois plus élevé de contracter une maladie coronarienne ¹⁹.

Les quantités d'alcool consommées sont un facteur important dans le développement d'une hypertension artérielle et donc d'un facteur de risque d'apparition de maladies cardiovasculaires. Plusieurs études ont montré une différence de pression artérielle chez les consommateurs réguliers contrairement à des non-consommateurs. De plus, les consommateurs où l'alcool n'est présent que 2 à 3 jours par semaine et ce généralement le week-end, autrement dit chez les consommateurs ayant des habitudes de « Binge Drinking », la pression artérielle est plus élevée le lundi que le vendredi ¹⁹. De manière générale, la consommation chronique d'alcool à des doses élevées entraîne une augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique par opposition à des non-consommateurs et la persistance d'une pression artérielle élevée peut entraîner la formation de plaques d'athéromes à l'origine d'une maladie coronarienne. Cependant, le risque d'apparition est le même pour des abstinents que pour des anciens buveurs, ce risque est donc réversible.

Depuis plusieurs dizaines d'années, de nombreuses études épidémiologiques ont montré un taux de mortalité cardiovasculaire plus faible au sein de la population française, comparativement à d'autres pays, et ce malgré une consommation riche en acides gras saturés et à des taux de cholestérol élevés.

Cette observation a été nommée le « French paradox » et mettrait en évidence une protection cardiovasculaire liée à une consommation modérée et régulière d'alcool, en particulier de vin rouge, bien qu'il soit clair qu'il est impossible d'imputer totalement cette mortalité cardiovasculaire plus faible en France à la consommation régulière et faible d'alcool. Mais comment définir une consommation modérée d'alcool ? Elle a été définie par le Dietary Guidelines for Americans 2015-2020 comme une consommation d'un verre d'alcool pour une femme et jusqu'à deux verres d'alcool pour un homme par jour. Les données épidémiologiques ont montré qu'il existe une relation entre l'incidence de maladies cardiovasculaires et la consommation d'alcool suivant une courbe en J qui varie selon le sexe.



Graphique 4 : courbe en J entre le risque de mortalité et la quantité quotidienne

D'après le graphique 3, la consommation modérée et chronique d'alcool entraînerait donc des mécanismes cardioprotecteurs divers. En effet, une amélioration du profil lipidique est constatée chez ces consommateurs avec une augmentation du cholestérol HDL et une élévation nette de la fraction HDL3 la plus protectrice. Les études ont observé systématiquement une augmentation d'environ 10% des taux de HDL. Pour rappel, le HDL-cholestérol est impliqué dans le transport du cholestérol des artères vers le foie permettant ainsi la réduction du risque athéromatose.

Pourquoi le vin rouge est particulièrement imputé à cette protection cardiovasculaire ? Le vin rouge est riche en polyphénols et en particulier ceux de la classe des flavonoïdes, or il est bien établi qu'une alimentation riche en polyphénols est associée à une réduction du risque d'accident cardiovasculaire. Les composants polyphénoliques ont la propriété de piéger les radicaux libres, ce qui leur confère un rôle d'agents anti-oxydants, permettant ainsi la diminution de l'oxydation des LDL-cholestérol augmentant la protection cardiovasculaire et diminuant davantage le risque athéromatose. Le vin rouge est également composé de resvératrol, un composé ayant de nombreux effets bénéfiques tels qu'une augmentation de la synthèse de monoxyde d'azote (NO) provoquant une vasorelaxation, une réduction du stress oxydatif et une baisse de l'inflammation.

En plus d'une amélioration du profil lipidique, l'alcool aurait également un effet sur la coagulation. Plusieurs études randomisées ont montré qu'une faible dose d'alcool provoque une baisse des taux sanguins de fibrinogène, protéine nécessaire à la formation d'un thrombus, et parallèlement provoque une augmentation du tissu Plasminogen Activator (tPA), enzyme nécessaire à la dissolution du thrombus²⁰.

Bien que l'ensemble de ces données suggère un bénéfice émanant d'une consommation chronique faible d'alcool, il n'est pas exclu que l'alcool provoque des effets délétères comme ceux sur la coagulation et sur l'hypertension artérielle. De plus, les boissons alcoolisées contiennent beaucoup de calories pouvant générer un surpoids qui est lui-même un facteur de risque de maladies cardio-vasculaires, il ne faut donc pas minimiser les risques sur la santé cardiovasculaire d'une consommation chronique d'alcool.

2. Système digestif

L'alcool, peu importe le type, est un irritant et provoque des effets néfastes au niveau de tout le système digestif. Au **niveau buccal** il provoque une usure dentaire généralisée ainsi qu'une inflammation des gencives. En effet l'alcool provoque une hyposialorrhée ainsi qu'une sécheresse buccale, or la salive exerce une action protectrice. Un manque de salive augmente la présence de plaque, la sensibilité dentaire et provoque une coloration jaune des dents. L'alcool contient aussi un fort taux de sucre qui favorise le développement de caries et les alcools forts favorisent l'érosion dentaire et la perte de l'émail.

Au niveau de l'œsophage l'alcool peut entraîner des brûlures lors d'une consommation ponctuelle et à long terme provoquer une inflammation appelé œsophagite. D'autres symptômes peuvent apparaître comme un reflux gastro-œsophagien, le risque étant de voir l'inflammation de l'œsophage se transformer en ulcère. Au **niveau de l'estomac**, l'alcool peut entraîner des brûlures, des nausées et des vomissements. La consommation d'alcool à long terme peut provoquer une gastrite qui est une inflammation de la muqueuse gastrique pouvant interférer avec l'absorption de vitamines dont la B12.

Au niveau intestinal la consommation chronique d'alcool entraîne une augmentation de la perméabilité intestinale au foie, laissant passer les endotoxines et les LPS dans la circulation portale et systémique. Les mécanismes à l'origine de l'augmentation de la perméabilité intestinale au niveau de la diminution des jonctions serrées n'est pas encore tout à fait compris. Diverses études ont montré que la consommation chronique d'alcool entraîne une dysbiose²¹ avec le développement des bactéries Proteobacteria, Enterobacteriaceae, Streptococcus et diminue l'abondance de Bacteroides, Akkermansia, Faecalibacterium. Le mécanisme de cette dysbiose n'est pas encore totalement compris, mais il

semblerait qu'il y ait induction d'un stress oxydatif qui soit peu toléré par les bactéries anaérobies comme Bacteroides.

3. Système hépatique

Le foie est le premier organe touché lors d'une consommation chronique d'alcool car il est majoritairement responsable de la transformation de l'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées. Plusieurs facteurs semblent impliqués dans le développement des maladies hépatiques liées à l'alcool : le sexe, le genre, l'obésité, mais la manière dont ils l'affectent n'est pas tout à fait claire. Parmi les consommateurs réguliers d'alcool, on estime à 90 % ceux qui vont développer une stéatose. Cependant, 30% d'entre eux vont développer des stades plus évolués.

La première conséquence d'une consommation chronique d'alcool est le développement d'une **stéatose hépatique**. Elle correspond à une accumulation de lipides, particulièrement de triglycérides, de phospholipides et d'esters de cholestérol, au niveau des hépatocytes provenant de plusieurs mécanismes :

- ◇ Augmentation du rapport NADH/NAD^+ qui entraîne une inhibition de la β -oxydation mitochondriale, via une inhibition des enzymes, et favorise l'accumulation de lipides dans le foie.
- ◇ Diminution de l'expression des récepteurs alpha activés par les proliférateurs de peroxyosome (PPARalpha) entraînant une diminution de la β -oxydation et par conséquent favorise l'accumulation de lipides au niveau du foie ²².
- ◇ Augmentation de la captation des lipides par augmentation des transporteurs d'acide gras : FAT, FATP et FA-binding protéine.
- ◇ Induction de l'expression de la protéine SREBP-1, impliquée dans la lipogenèse, entraînant la synthèse d'acide gras ²³.
- ◇ L'activité des inhibiteurs de SREBP1c est diminuée comme l'AMPK et l'adiponectine. L'inhibition de l'AMPK provoque la lipogenèse, la synthèse de cholestérol et diminue la β -oxydation ²⁴.
- ◇ Augmentation de la lipogenèse hépatique et diminution de la lipolyse hépatique ²¹.

La stéatose hépatique est généralement réversible, c'est-à-dire qu'à l'arrêt ou la diminution de la consommation d'alcool, le foie devrait récupérer ses capacités initiales.

La **stéatohépatite alcoolique** (SHA) combine une stéatose et une inflammation. La consommation chronique d'alcool provoque un dysfonctionnement de la perméabilité intestinale entraînant la translocation d'endotoxines et de lipopolysaccharide des intestins vers le foie. Ces PAMPS ont la capacité d'activer les Toll-like récepteurs et les Nod-like récepteurs présents sur les monocytes, les macrophages et les cellules de Kuppfer, entraînant une augmentation de la transcription de facteurs pro-inflammatoires tels que NFκB, des cytokines et des chimiokines, principalement le TNF α. Cela entraîne l'afflux de monocytes, LT, neutrophiles et la libération de médiateurs qui provoquent la mort cellulaire des hépatocytes et l'activation des cellules stellaires hépatiques, source de matrice fibreuse. Le diagnostic de SHA se fait chez les consommateurs chroniques d'alcool présentant un ictère et des signes cliniques et biologiques en faveur d'une altération de la fonction hépatique ²⁵. La SHA sévère est de mauvais pronostic.

Si la consommation d'alcool ne diminue pas ou ne s'arrête pas, la stéatose hépatique peut se transformer en **fibrose**. La fibrose est caractérisée par un dépôt excessif de matrice extra cellulaire qui se développe à la suite de l'activation des cellules stellaires hépatiques en un phénotype myofibroblastique, et en particulier le dépôt excessif de collagène fibrillaire de type I et III. Cette accumulation de collagène forme un tissu cicatriciel non fonctionnel. Il a toujours été pensé que la fibrose était irréversible mais des traitements ont montré qu'il était possible de faire régresser les lésions fibreuses ²⁶.

La troisième atteinte est l'évolution de la fibrose en **cirrhose** qui se caractérise par un tissu hépatique totalement modifié ne permettant plus au foie d'assurer ses fonctions notamment celle d'épuration du sang. Le foie va devenir dur et finit par rétrécir. Ce stade est irréversible et la cirrhose peut provoquer des complications graves telles qu'une ascite, des varices œsophagiennes, une hypertension portale et une encéphalopathie hépatique. L'hypertension portale est une augmentation de la pression sanguine au niveau de la veine porte, une veine de gros calibre, transportant le sang des intestins en passant par la rate, le pancréas et la vésicule biliaire jusqu'au foie. Dès lors qu'il y a apparition d'un obstacle à l'écoulement du sang, qui peut être de plusieurs types (cirrhose, thrombose), il y aura apparition d'une hypertension portale. Du fait de cet obstacle au niveau de la veine porte de nouvelles veines vont se développer qui vont court-circuiter le foie. Les zones de développement les plus dangereuses sont au niveau de la partie inférieure de l'œsophage et dans la partie supérieure de l'estomac. On les appelle des varices, elles peuvent se rompre et produire des saignements au niveau du tube digestif. Enfin la cirrhose est un des facteurs de risque principal de développement d'un carcinome hépatocellulaire (HCC).

Schéma 1 : Aspect du tissu hépatique de différentes maladies hépatiques ²⁷



FIG. 1. Natural history of alcohol-associated liver disease. (Image courtesy of Dr. M. Taha, F10)

4. Troubles cognitifs

La consommation régulière d'alcool peut causer des troubles cognitifs comme des troubles de la mémorisation et de la concentration. Les patients consommant de manière régulière de l'alcool sont susceptibles de développer une déficience cognitive. La déficience cognitive serait associée à une inhibition des transmissions GABAergiques, due à l'alcool, et entraînant par conséquent une excitation glutamatergique neurotoxique qui entraînerait une perte neuronale hippocampique et néocorticale. L'intensité de ces troubles cognitifs est personne-dépendante et dépend de l'âge de la première consommation, l'âge d'apparition de la dépendance, de la quantité d'alcool consommée ainsi que la sévérité des carences nutritionnelles provoquée par la consommation d'alcool ⁹.

L'encéphalopathie hépatique, une des complications de la cirrhose, est provoquée par un défaut de fonctionnement du système nerveux central dû à une accumulation d'ammoniac dans le sang, le foie n'étant plus capable d'assurer ses fonctions de détoxification. L'ammoniac qui s'accumule affecte les neurotransmissions cérébrales provoquant des symptômes comme une confusion mentale pouvant aller jusqu'au coma ¹¹. Il existe 3 stades de gravité :

- Stade 1 : conscience intacte, asterixis et parfois hypertonie extrapyramidale
- Stade 2 : s'ajoutent aux symptômes du stade 1 des troubles de la conscience et du comportement
- Stade 3 : coma léger, Babinski bilatéral, crises convulsives au stade ultime

Cette maladie est généralement réversible avec un traitement qui nécessite d'être continué à vie.

La complication neurologique la plus commune chez les consommateurs chroniques d'alcool et affectant l'encéphale sont les neuropathies alcooliques. L'effet toxique de l'alcool provoque des dommages au niveau des nerfs entraînant des symptômes types paresthésies, douleurs, faiblesses surtout au niveau des pieds qui peuvent être tellement intenses qu'elles empêchent la marche. Les dommages causés par les effets toxiques de l'alcool sur les nerfs peuvent aussi provoquer des troubles de la marche et de l'équilibre ²⁸.

Les carences nutritionnelles citées plus haut et causées par une consommation chronique d'alcool concernent généralement la vitamine B1. Cette carence peut être causée par une malnutrition, une mauvaise absorption intestinale ou une diminution du stockage hépatique²⁸. Une déficience de cette vitamine est susceptible de causer trois principaux syndromes :

- **L'encéphalopathie de Wernicke** : les symptômes sont divers, on note une confusion globale caractérisée par une profonde désorientation associée à une somnolence et une inattention. Des anomalies oculomotrices tel qu'un nystagmus sont fréquentes et la présence de troubles vestibulaires sans perte auditive est fréquente. Une ataxie est aussi associée ainsi qu'une diminution de la parole spontanée. L'encéphalopathie de Wernicke est une urgence médicale, le diagnostic est essentiel car le traitement peut corriger en majorité les symptômes associés. C'est un syndrome qui peut être traité en partie ou en totalité selon son délai de prise en charge et en cas d'absence de prise en charge, la mortalité est de 10 à 20 %. Un arrêt total de la consommation d'alcool doit être envisagé et associé à une vitaminothérapie ²⁹.

- **Le Syndrome de Korsakoff** est une complication tardive de l'encéphalopathie de Wernicke chez des patients qui n'ont pas reçu un traitement adéquat. Cette démence se produit chez 80% des patients atteints d'une encéphalopathie de Wernicke et induit une amnésie antérograde et rétrograde qui peut être très profonde. Une supplémentation vitaminique est aussi indiquée dans le traitement de ce syndrome.

- **Le syndrome de Marchiafava-Bignami** se caractérise par un état mental altéré, une perte de conscience, une dysarthrie, une amnésie, et un syndrome de déconnexion corticale qui sont tous liés à une atteinte spécifique du corps calleux avec une atteinte particulière de la rate ²⁹.

5. Troubles psychiques

En plus des troubles cognitifs, l'alcool est susceptible d'aggraver des troubles psychiques déjà existants comme des troubles de la personnalité, des troubles anxieux, des troubles du sommeil, une dépression voire une envie de suicide.

6. Cancer

La consommation d'alcool augmente le risque de survenue de cancer. Il s'agit du deuxième facteur évitable dans l'apparition de cancer après le tabac. A partir de 10 grammes purs d'alcool par jour, l'équivalent d'un verre standard, le risque augmente significativement. L'alcool est un cancérogène avéré (groupe 1 du CIRC) tout comme l'acétaldéhyde (groupe 1 du CIRC), et est responsable chaque année de 8% de nouveaux cancers diagnostiqués en France⁹. Les cancers dont le lien avec l'alcool est avéré sont les suivants : les cancers du sein (plus de 8000 cas par an), les cancers du côlon et du rectum (plus de 6600 cas par an), les cancers de la bouche et du pharynx (plus de 5600 cas), le cancer du foie (plus de 4300 cas), le cancer de l'œsophage (plus de 1800 cas) et le cancer de l'estomac.

Aucun type d'alcool n'est plus risqué qu'un autre mais c'est la quantité d'alcool consommée qui augmente le risque de développer un cancer. A titre indicatif le risque de développer un cancer du sein augmente dès une consommation de moins d'un verre par jour, et pour le cancer du foie le risque apparaît à partir d'une consommation supérieure à 4 verres par jour.

Il est estimé en France que 11% des cancers apparus chez les hommes et 4,5% des cancers apparus chez les femmes sont attribuables à l'alcool. En effet, après le tabac, l'alcool se situe en seconde place des facteurs risques de survenue de cancer. L'alcool représente la 2^e cause évitable de mortalité par cancer et est responsable chaque année de 15000 nouveaux cas.



Figure 3 : principaux facteurs de risque imputables à l'apparition de cancer

c. Manifestations biologiques

i. Paramètres biochimiques d'une insuffisance hépatocellulaire

La souffrance cellulaire hépatique implique une perméabilité accrue de la membrane plasmique hépatocytaire se traduisant par la circulation dans le plasma des principales enzymes de l'hépatocyte, du fer et de la vitamine B12. Cette nécrose cellulaire peut évoluer en insuffisance hépatocellulaire entraînant un véritable désordre métabolique avec présence d'hypoglycémie, une chute du cholestérol total, un effondrement des protéines synthétisées par l'hépatocyte, une accumulation d'ammoniac, des acides aminés, des sels biliaires et de la bilirubine.

L'analyse des marqueurs biologiques du sang permet de mettre en évidence une insuffisance hépatocellulaire. Les principaux marqueurs utilisés sont les suivants :

- Analyse des **transaminases ALAT** et **ASAT** : Séparées, leurs valeurs ne sont pas très spécifiques d'un alcoolisme chronique, cependant le rapport ASAT/ALAT permet d'apprécier une éventuelle surconsommation d'alcool. Un ratio ASAT/ALAT > 1 est généralement le reflet d'une pathologie hépatique liée à l'alcool.
- Taux de **Gamma-Glutamyl Transférase (GGT)** : Ces enzymes sont principalement retrouvées dans le foie. Ces enzymes ne sont pas spécifiques d'une alcoolisation chronique, d'autres pathologies telle qu'une atteinte biliaire peuvent induire une augmentation de la valeur des GGT. Il est donc un bon marqueur du reflet du mauvais fonctionnement du foie mais pas spécifique d'une alcoolisation chronique. Les valeurs cibles se situent entre 0 et 30 UI/L.
- Le **volume globulaire moyen (VGM)**. Ce paramètre permet d'apprécier la taille des globules rouges. Lors d'une alcoolisation chronique le VGM aura tendance à être trop élevé.
- Le taux de **Carbohydre Deficiency Transferrine (CDT)**. La transferrine est une molécule glycoprotéique qui transporte des atomes de fer. Normalement la quasi-totalité de la transferrine contient au moins quatre résidus d'acide sialique. Lorsqu'il y a une consommation chronique d'alcool cela conduit à la production de transferrine pauvre en acide sialique et donc une augmentation de CDT dans le sang. Un taux normal de CDT chez une personne abstinente est inférieur à 1,3 %. La mesure du taux de CDT a une sensibilité proche de 90 % ce qui signifie que 90 % des patients ayant une consommation d'alcool excessive ont des valeurs de CDT supérieures à 1,3 %. Quant à la spécificité elle est proche des 95 % c'est-à-dire que pour les patients qui n'ont pas une consommation excessive d'alcool les valeurs de CDT seront

inférieures à 1,3 %. Lors d'un sevrage ces valeurs se normaliseront après 2 à 4 semaines d'abstinence.

- Fonction de **synthèse diminuée** : baisse de l'albumine, du cholestérol et des facteurs de coagulation entraînant un risque hémorragique pour le patient.
- Fonction **d'épuration diminuée** : hyperammoniémie pouvant entraîner une encéphalopathie hépatique
- Fonction **biliaire** ralentie : diminution de l'excrétion de la bilirubine

Ces marqueurs reflètent une diminution globale des fonctions de l'hépatocyte et sont à rechercher systématiquement devant un tableau clinique parfois parlant mais inconstant et infidèle. Ils permettent d'évaluer la sévérité d'une atteinte d'un/plusieurs organes et/ou d'une intoxication et ne permettent en aucun cas de mettre en évidence une consommation aiguë⁶⁰.

ii. Paramètres biochimiques de détection spécifique de la consommation d'alcool

L'élimination de l'éthanol se fait également via des voies d'élimination non oxydatives, totalement minoritaires dans l'élimination de l'éthanol, qui conduisent à la formation de 4 métabolites dosables dans différents milieux biologiques (sang, urine, cheveux), et qui permettent de détecter spécifiquement une consommation d'alcool :

- **L'éthylglucuronide (EtG)** est un métabolite de l'éthanol qui a une longue demi-vie dans le sang tandis que l'éthanol a déjà disparu. Ce métabolite peut être dosé dans le sang, les urines, les cheveux et les ongles. Il s'agit d'un marqueur d'abstinence et d'usage récent. Sa présence peut être détectée jusqu'à 70 heures après la consommation d'alcool dans le sang par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (GC-MS) et 90 heures dans les urines, il est également le reflet d'un alcoolisme chronique par dosage capillaire en GC-MS si les valeurs dépassent 7 pg/mg.³⁰
- **L'éthylsulfate (EtS)** est un métabolite de l'éthanol qui peut être recherché dans les milieux biologiques et les ongles. Il a une demi-vie plus longue que l'éthanol.

- **Phosphatidyléthanol (PEth)** est un métabolite quantifiable dans les globules rouges. Ce marqueur est un marqueur d'abstinence et d'usage ancien. Dans le sang, il apparaît au bout de 90 à 120 minutes et peut être détecté jusqu'à 30 jours après consommation²⁷.
- **Les esters éthyliques d'acide gras (FAEE)** sont produits lorsque l'éthanol estérifie des acides gras. Ils peuvent être dosés dans le sang et les cheveux afin de marquer une consommation excessive d'alcool pour des valeurs supérieures à 0,2 ng/mg sur un segment de 2 à 3cm³¹.

Ces différents paramètres quantifiables permettent de diagnostiquer une consommation excessive d'alcool et sont de bons marqueurs de suivi de la consommation.

C. Quantification de l'éthanol

a. Estimation de l'alcoolémie

L'alcoolémie peut être estimée avec la formule de Widmark en tenant compte de la quantité d'alcool pur ingérée, du poids et du sexe de l'individu. Le résultat obtenu est en g/L.

$$\text{Alcoolémie} = \frac{A}{P \times k}$$

Avec : k = le coefficient de diffusion (0,651 chez l'homme et 0,50 chez la femme)

P = le poids de l'individu en kg

A = la quantité d'alcool pur dans l'organisme en g (soit le nombre de verre x 10g)

Cette formule est valable uniquement sur le principe qu'un verre d'alcool contient 10 grammes d'alcool pur.

b. Analyse dans l'air expiré

L'estimation de l'éthanolémie peut aussi se faire à partir de l'air expiré et est utilisé dans des situations ponctuelles pour quantifier une alcoolisation aiguë. Ces dispositifs sont principalement utilisés pour la sécurité routière. Il existe des éthylotests chimiques avec et sans ballon et des éthylotests électroniques. Les éthylotests chimiques sans ballon sont les plus répandus aujourd'hui car ils diminuent la quantité de plastique utilisée. Le réactif chimique présent est le dichromate de potassium ayant pour formule $K_2Cr_2O_7$ qui est de couleur jaune initialement. En présence d'alcool ce réactif passe du jaune au vert. La couleur verte indique un taux d'alcool supérieur à 0,25 mg/L d'air expiré soit 0,5 g/L dans le sang, ces valeurs étant le maximum autorisé pour prendre le volant. L'éthylotest électronique quant à lui indique une valeur du taux d'alcool dans le sang à l'instant t. Cet appareil donne un chiffre et pas seulement une limite dépassée. Différents capteurs sont utilisés pour mesurer ce taux : des capteurs électrochimiques,

semi-conducteurs, ou de détection par infrarouge. Ce sont généralement ces types d'éthylotest qui sont utilisés lors des contrôles routiers.

II. Développement d'une alcoolo-dépendance et approches de traitement

A. Pharmacocinétique de l'éthanol

a. Absorption et élimination

L'éthanol est absorbé par différentes voies : la voie digestive, la voie pulmonaire et la voie cutanée. La voie digestive sera uniquement présentée. L'éthanol n'est pas digéré, il passe de l'œsophage à l'estomac où son absorption est minime puis arrive au niveau intestinal. On estime à 2 % la quantité d'éthanol absorbée par la bouche et l'œsophage, et à 22 % l'absorption dans l'estomac. La majeure partie de l'éthanol ingéré sera absorbée dans l'intestin grêle et particulièrement au niveau du duodénum et du jéjunum, à hauteur de 75 %. Une faible proportion d'éthanol n'est pas absorbée et est excrétée sous forme inchangée dans les urines ³².

L'absorption varie selon plusieurs facteurs :

- **Ingestion de nourriture** : lors d'un repas la vidange gastrique est ralentie entraînant la fermeture du pyllore. L'alcool ingéré aura alors un temps de présence plus long au niveau de l'estomac, en conséquence on observe que la concentration maximale d'alcool chez une personne ayant ingéré de la nourriture est obtenue plus tardivement que chez une personne à jeun ³³.



Graphique 5: Représentation de l'éthanolémie chez un homme directement au réveil (•) et après le petit déjeuner (o). (A review of alcohol clearance in Humans, Lands, 1998)

- **Facteurs individuels :**

- **Le genre :** Les femmes présentent une sensibilité plus élevée à l'alcool. Pour une même quantité d'alcool ingéré, les femmes auront une concentration en éthanol dans le sang plus élevée qu'un homme. Il semblerait aussi que les enzymes responsables de la dégradation de l'alcool, notamment l'ADH, aient une activité plus faible chez les femmes ^{34,35}. Le volume de distribution est plus faible et la quantité de tissus adipeux est plus importante or l'alcool ne s'y diffuse pas ³⁶.

- **L'âge :** chez une personne âgée la quantité d'eau présente dans le corps diminue ce qui entraîne une augmentation plus rapide de l'alcoolémie ³⁷. Chez une personne jeune le poids est généralement inférieur donc l'alcool diffuse dans une quantité de liquide corporel plus faible. Ainsi la concentration d'alcool dans le sang augmente plus rapidement.

- **La vitesse de consommation :** boire beaucoup d'alcool en peu de temps augmente plus rapidement l'alcoolémie.

- **Le poids** de l'individu.

- **Les variations génétiques** au sein des populations.

- **La consommation de médicaments** inhibant le métabolisme de l'alcool ³⁸.

- **La composition :** les alcools contenant beaucoup de sucre, les boissons alcooliques chaudes ou celles contenant du gaz carbonique stimulent la circulation sanguine et accélèrent le passage de l'alcool dans le sang.

- **Le titre de l'alcool :** l'absorption augmente plus le titre est élevé ³⁹.

La petite taille et l'hydrophilie de l'éthanol lui permettent d'être absorbé par une simple diffusion passive au niveau des muqueuses digestives pour rejoindre le sang pour ensuite diffuser dans différents organes ⁴⁰. Sa distribution est rapide, de l'ordre de 7 à 8 minutes, dans les tissus richement vascularisés tels que les poumons, le cerveau et le foie. Sa pénétration dans les graisses et dans les os est négligeable.

La concentration maximale en éthanol dans le sang est atteinte au bout d'environ 45 minutes si l'individu est à jeun et ce temps est doublé s'il y a eu ingestion d'un repas pendant la prise d'alcool. Le volume de distribution de l'éthanol est en moyenne de 0,50 L/kg chez une femme et 0,65 L/Kg chez un homme, ce qui reflète une distribution plus importante chez les hommes.

b. Métabolisme et élimination

L'éthanol absorbé peut être éliminé de deux manières :

- Par excrétion sous forme inchangée dans les urines, la sueur, la salive et l'air expiré ce qui représente 2 à 4 % de l'éthanol absorbé
- Par métabolisation par différentes voies métaboliques oxydatives ou non oxydatives, 90 à 95 % de l'éthanol absorbé sera métabolisé

i. Voies métaboliques oxydatives

Les voies métaboliques oxydatives ont majoritairement lieu au niveau hépatique. L'éthanol, dès lors qu'il est métabolisé par les voies métaboliques oxydatives, sera détoxifié en trois grandes étapes. La première est l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde via trois voies enzymatiques possibles qui sont activées selon le taux d'alcool présent dans le sang : la voie principale, la voie MEOS et la voie catalase. Chacune de ces trois voies s'effectue dans un compartiment cellulaire différent.

Oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde

La voie principale fait intervenir une enzyme protéique de type déshydrogénase appelée alcool déshydrogénase (ADH) au niveau du cytosol des hépatocytes et en particulier par ADH1. Quand la concentration d'éthanol est faible dans le sang, il est métabolisé en grande partie par la voie ADH. Dès que la concentration dépasse 10 mol/l, les deux autres systèmes entrent en jeu dans la métabolisation de l'éthanol ²². Les enzymes ADH sont principalement présentes au niveau du foie mais peuvent aussi se situer dans le tractus gastro-intestinal, l'utérus, les testicules ainsi que la muqueuse nasale et permettent d'oxyder l'éthanol en acétaldéhyde. L'ADH est dépendante du NAD⁺, saturable et non spécifique c'est-à-dire qu'elle peut dégrader aussi bien l'éthanol qu'un autre alcool. Lorsque le taux d'alcool dans le sang est trop élevé ou que la consommation d'alcool devient chronique, l'organisme va utiliser d'autres voies, dites accessoires, pour dégrader l'éthanol.

La voie du MEOS est une des voies accessoires qui permet d'oxyder l'éthanol en acétaldéhyde. Elle utilise le CYP2E1, un cytochrome de la famille des cytochromes P450, ainsi que de l'eau et du NADPH comme co-facteurs. Cette voie est non spécifique à l'éthanol et peut être activée par d'autres substances comme certains médicaments. Elle a lieu dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes et est inductible. Dans des conditions physiologiques, seulement 10% de l'éthanol est oxydé en acétaldéhyde par la voie MEOS, mais dans le cas d'une consommation chronique cette voie devient saturée et provoque l'induction du CYP2E1, faisant passer la métabolisation de l'éthanol de 10 à 20 % par cette voie.

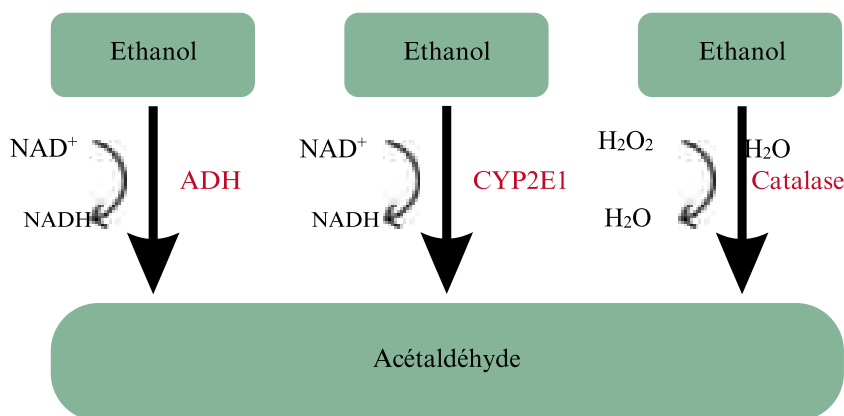
Elle entraîne la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) tels que O₂⁻, H₂O₂, OH⁻ entraînant des effets toxiques tel que la peroxydation lipidique en produisant du 4-hydroxynonanal (4-HNE) ou du

malondialdéhyde (MDA) qui génèrent des adduits d'ADN fortement carcinogènes. Ces ROS peuvent aussi se lier aux protéines provoquant des changements dans leur structure et fonction ⁴¹, et provoquent aussi la dénaturation d'enzyme. Ces ROS sont donc responsables d'une partie de la toxicité hépatique de l'alcool ²⁴.

La deuxième voie accessoire de la détoxification de l'éthanol fait appel à une hémoprotéine de type catalase. Elle n'entre en jeu que lorsque les voies ADH et MEOS sont saturées et permet d'oxyder l'éthanol en acétaldéhyde ²⁴.

Schéma 2 :

Oxydation de l'éthanol par les voies métaboliques



Acétaldéhyde et cycle de Krebs

Le produit de ces trois voies métaboliques est l'acétaldéhyde et il s'agit d'un métabolite toxique de l'éthanol. Sa nature électrophile lui permet de faire des liaisons avec des protéines, des lipides et l'ADN en formant des adduits pouvant provoquer des dommages hépatocellulaires ainsi qu'une inflammation ²¹.

L'acétaldéhyde est responsable, lors d'une accumulation dans l'organisme, du « flush syndrom ». Ce syndrome est caractérisé par une dilatation des vaisseaux sanguins, des céphalées, des nausées, une somnolence et des palpitations. L'acétaldéhyde a des effets toxiques sur le foie en causant des dommages sur la mitochondrie et les microtubules des hépatocytes ²⁴.

La dernière étape de la métabolisation consiste en la transformation de l'acétaldéhyde par l'enzyme aldéhyde déshydrogénase (ALDH) en acétate. Une fois formé, l'acétate sera à son tour transformé en Acétyl-CoA grâce au Coenzyme A et pourra entrer dans le cycle de Krebs pour participer entre autres à la gluconéogenèse et la lipogenèse.

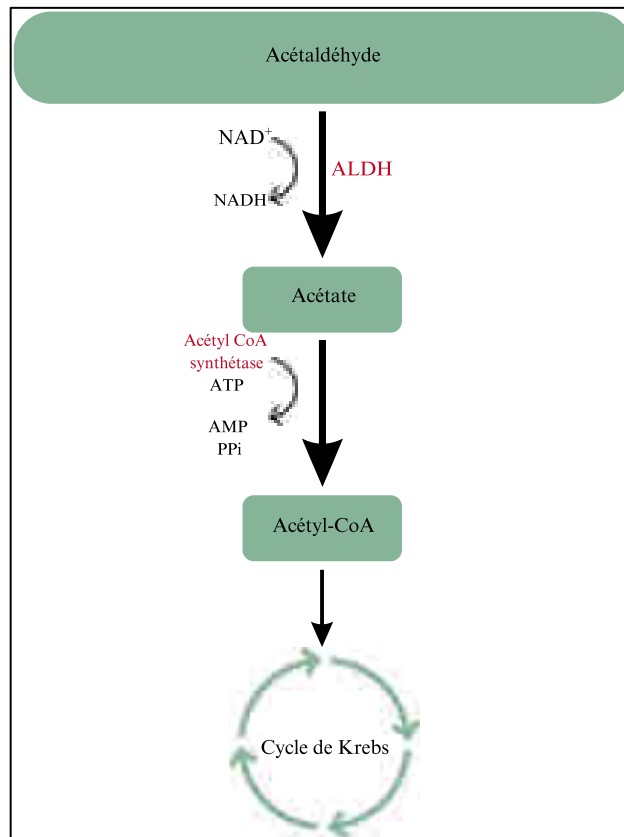


Schéma 3 : Oxydation de l'acétaldéhyde par les voies métaboliques

L'élimination de l'alcool est lente, il faut au corps au moins une heure pour éliminer un verre d'alcool (à dose standard). Il n'existe aucun moyen de faire passer les effets de l'alcool plus rapidement, il faut attendre que le corps l'élimine par lui-même.

ii. Voies métaboliques non oxydatives

Dans une très faible proportion l'éthanol peut subir un métabolisme via des voies non oxydatives. Elles sont au nombre de quatre et sont utilisées en routine pour suivre ou détecter une consommation chronique d'éthanol, récente ou ancienne.

Une réaction d'estérification entre les acides gras et l'éthanol peut avoir lieu. Cette réaction est catalysée par la fatty acid ethyl ester (FAEE) synthase localisée dans le cytosol et le réticulum endoplasmique de divers organes : le foie, le pancréas, le cerveau et le cœur. Lorsque ces FAEE s'accumulent ils peuvent provoquer des dégâts tissulaires. L'éthanol peut aussi former des phospholipides dérivés (PEth) grâce à l'action de la phospholipase D. Après ingestion d'alcool, des résidus de PEth sont retrouvés dans les hépatocytes et les entérocytes. Il peut aussi se former des réactions de conjugaison entre l'éthanol et l'acide sulfurique grâce à une sulfo-transférase (SULT) donnant lieu à de l'éthyl-sulphate (Ets). Enfin

l'éthanol peut être conjugué avec l'acide glucuronique par l'uridine diphospho-glucuronosyl transférase (UGT) pour former de l'éthylglucuronide (EtG) ^{35,38}.

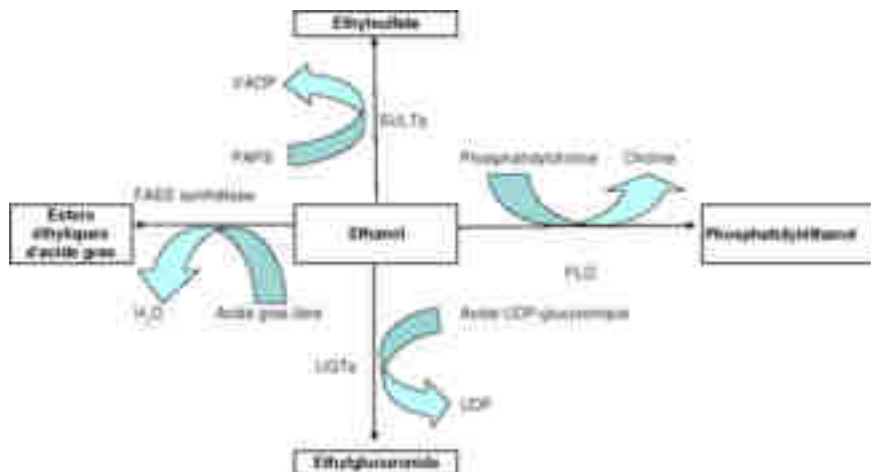


Schéma 4 : résumé des voies non oxydatives d'élimination de l'éthanol

c. Polymorphisme génétique

Les enzymes ADH et ALDH existent sous différentes formes ayant des affinités et des vitesses d'activité maximales différentes. Les enzymes ADH sont regroupées en 5 classes (ADH1 à 5) et diffèrent selon leurs caractéristiques structurales et cinétiques ²⁴. L'ADH2 et l'ADH3 ont trois allèles différents et la fréquence de ces allèles dépend de la population étudiée. Les polymorphismes ADH2*2 et ADH3*1 sont associés à une plus grande activité enzymatique de l'ADH. Ainsi les polymorphismes génétiques de l'ADH peuvent expliquer des différences individuelles de tolérance à l'alcool après consommation d'une même quantité ⁴².

Certaines populations ont une enzyme ALDH moins active entraînant une accumulation d'acétaldéhyde qui est toxique pour l'organisme. Cette accumulation d'acétaldéhyde provoque des céphalées, une congestion faciale appelée « flush », une tachycardie, des nausées et des vomissements. Ces symptômes sont appelés l'effet « antabuse », effet qui peut aussi être provoqué par certains médicaments car ils interfèrent avec les enzymes responsables de la dégradation de l'alcool. En effet l'enzyme ALDH2*2 code pour une enzyme ALDH inactive et on la retrouve chez près de 50 % des asiatiques tandis qu'elle est quasiment inexistante chez les caucasiens ⁴³.

B. Développement d'une addiction à l'alcool et diagnostic

a. Facteurs de risque de développement d'une alcoolodépendance

L'alcool est une substance psychoactive qui modifie l'état de conscience. D'après l'Organisation mondiale de la Santé les substances psychoactives sont définies comme « toutes substances psychotropes ou psychoactives qui, en raison de leur nature chimique, perturbent le fonctionnement du système nerveux central (sensations, perceptions, humeurs, sentiments, motricité) ou qui modifie les états de conscience ».

Une addiction est une pathologie liée à une dépendance à une substance entraînant des conséquences délétères. L'institut Nord-Américain des drogues donne la définition suivante de l'addiction : « L'addiction est une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsif de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives. »

Aviel Goodman a défini l'addiction, dans les années 1990, comme « Un processus par lequel un comportement, qui peut fonctionner à la fois pour produire du plaisir et pour soulager un malaise intérieur, est utilisé sous un mode caractérisé par l'échec répété dans le contrôle de ce comportement (impuissance) et la persistance de ce comportement en dépit de conséquences négatives significatives (défaut de gestion) »⁴⁴.

L'installation d'une addiction dépend de l'interaction entre trois facteurs qui ne sont pas figés dans le temps :

- Les facteurs de risques liés au produit.
- Les facteurs individuel de vulnérabilité, autrement dit l'individu.
- Les facteurs de risque environnementaux.

Et plus particulièrement dans le cas de l'alcool, il existe d'autres facteurs qui jouent un rôle dans le développement d'une dépendance :

- L'âge des premières consommations
- La présence de troubles de l'usage de l'alcool chez un parent
- Le sexe de l'individu

Les critères d'une addiction montrent bien qu'elle n'est pas seulement liée au produit mais qu'il existe un rapport qu'entretient une personne avec ce produit dans un contexte socio-environnemental. Claude Olievenstein a proposé le modèle trivarié, soit l'interaction entre « une personne, un produit et un moment socioculturel ».

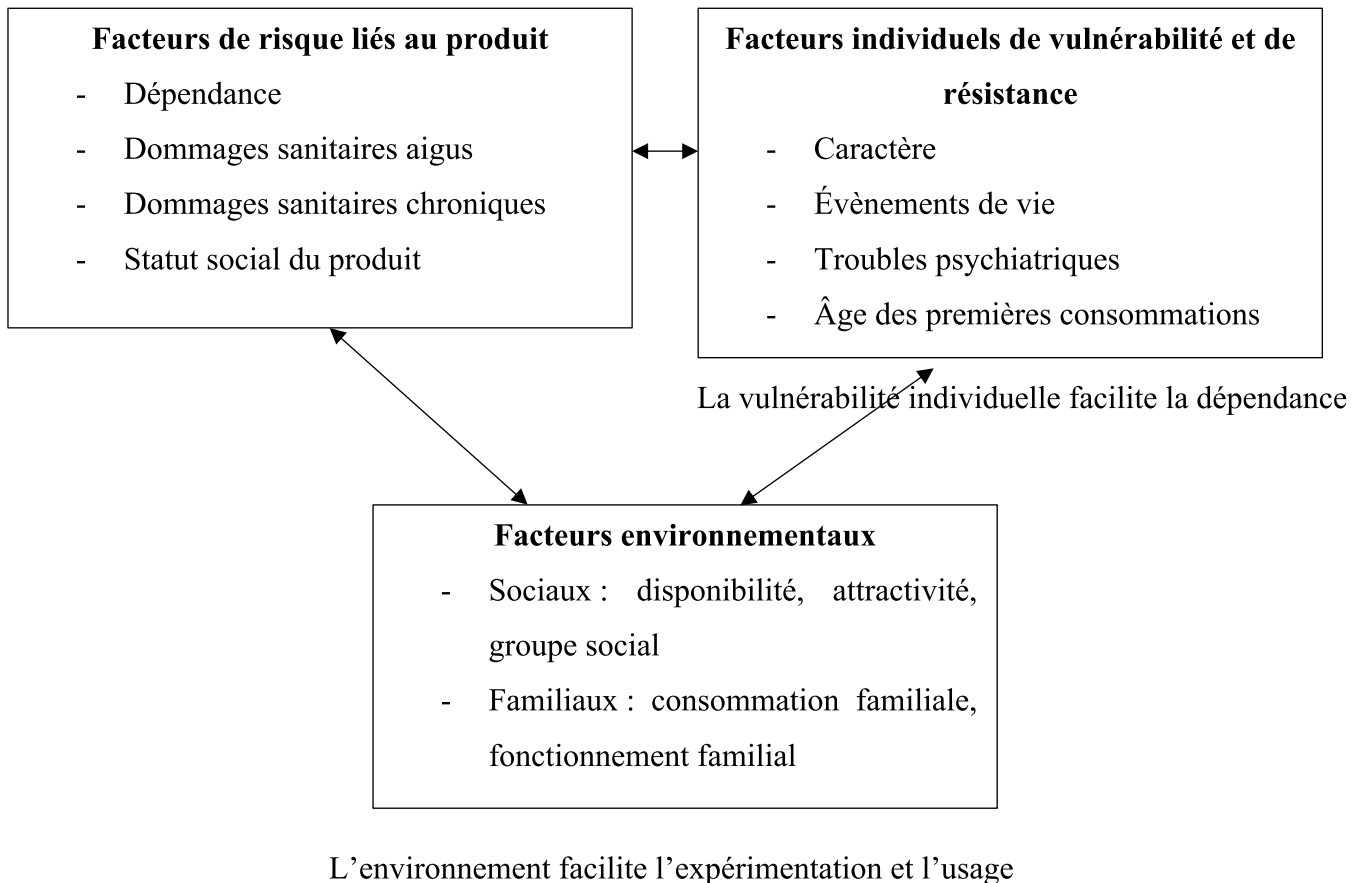


Schéma 5 : Relation entre les facteurs de risques liés au produit, les facteurs de vulnérabilité et les facteurs environnementaux par Claude Olievenstein

b. Processus neurobiologique d'une addiction à l'alcool

Les mécanismes d'addiction sont étroitement liés au système de récompense, découvert par Olds et Milner en 1954, ayant pour éléments essentiels les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) ainsi que le Medial Forebrain Bundle (MFB) reliant l'ATV au Noyau Accumbens (Nac). La consommation chronique de drogue, et en particulier d'alcool, perturbe les systèmes de neurotransmission et affecte aussi bien les neurotransmissions excitatrices et inhibitrices que les canaux ioniques, les récepteurs membranaires et de nombreuses protéines intracellulaires.

En dehors de l'addiction, les effets plaisants liés à une consommation d'alcool sont provoqués par une libération de dopamine dans le Nac provenant des neurones de l'ATV. À la suite d'une consommation d'alcool la concentration de dopamine extracellulaire augmente de 25 à 50 % et ceci est dû à différents mécanismes : diminution de l'inhibition exercée par les neurones gabaergiques sur les neurones dopaminergiques, libération d'opioïdes endogènes ainsi qu'une action directe mais encore non identifiée sur les neurones dopaminergiques augmentant leur fréquence de décharge dopaminergique. Les effets

plaisants de l'alcool sont ainsi imputables à la quantité de dopamine libérée et la consommation d'un seul verre standard (10 grammes d'alcool pur) suffit pour augmenter l'activité de ce récepteur.

Le rôle clé du récepteur GABA, et en particulier du récepteur GABA_B, a été mis en évidence dans la dépendance alcoolique. Ces récepteurs sont présents dans le système de récompense et leur activation entraîne une baisse de la quantité de dopamine dans les aires cérébrales du cerveau. La réponse ainsi normalement provoquée par certaines drogues, et notamment l'alcool, se trouve diminuée. De ce fait, la consommation chronique d'alcool provoque une augmentation de la valeur du seuil d'activation du circuit de la récompense, autrement dit il faut consommer plus pour ressentir des effets plaisants.

La quantité de dopamine libérée dans le Nac, dans le striatum dorsal et dans le cortex frontal constitue un rôle majeur dans le développement d'une addiction ainsi qu'à l'effet récompensant de l'alcool. La perte de contrôle de la consommation d'alcool, un des critères importants du diagnostic d'une addiction à l'alcool, est caractérisée par un déséquilibre favorisant la suractivation des circuits de la récompense, de la motivation et de la mémoire entraînant une exagération de la valeur attendue de l'alcool ^{45,46}.

c. Facteurs génétiques et biologiques prédisposants d'une alcoolodépendance

Il n'existe pas de gène de l'alcoolisme mais il existe des gènes de vulnérabilité qui augmentent le risque de développer une addiction à l'alcool. Des études pangénomiques ont été réalisées, aussi appelées des études GWAS (genome-wide association study), permettant d'identifier des polymorphismes nucléotidiques au sein de gènes pouvant expliquer certains traits de caractère, et notamment l'alcoolodépendance. Ces études sont réalisées sur un nombre de patients important pour éviter les faux positifs.

Des études sur des familles recomposées, d'enfants adoptés, des jumeaux ont permis de statuer sur l'héritabilité. L'héritabilité est la proportion, entre 0 et 1, de l'implication du génotype dans le phénotype d'une population. Elles ont donc montré que dans des familles avec un parent alcoolodépendant, le risque que la descendance soit alcoolodépendante est de 46 à 50% (40 à 60% dans d'autres études) versus 8 à 14% dans des familles sans lien avec un parent alcoolodépendant. Il semble donc qu'il y ait une forte composante génétique de la vulnérabilité à l'alcool.

Plusieurs gènes seraient impliqués dans l'alcoolodépendance :

- **Le gène DRD2** qui code le récepteur D2 de la dopamine et en particulier le polymorphisme Taq1A avec ses allèles A1 et A2. Il semblerait que les patients porteurs de l'allèle A1 ait une vulnérabilité accrue à l'alcoolodépendance. Ce variant est localisé dans un nouveau gène nommé ANKK1 qui code pour une protéine x-kinase qui régule potentiellement le récepteur D2.

- **Le gène SLC6A3/DT1** qui code le récepteur de recapture de la dopamine. Il présente un allèle de 9 répétitions de son variant VNTR en 3' qui est associé à l'alcoolodépendance avec des complications sévères de sevrage.
- **Le variant rs6943555 du gène AUT2**, en particulier l'allèle mineur A, serait associée à une réduction de 5,5 % de la consommation journalière d'alcool ⁴².
- **Les variants ADH1B et ADH1C** au sein des enzymes métabolisant l'éthanol ⁴⁷.

D'autres études menées dans des familles ayant un membre présentant une alcoolodépendance ont montré qu'une plus forte densité de récepteur D2 dans le striatum est associée chez les sujets non-alcoolodépendant. Ainsi un déficit en récepteur D2 pourrait avoir un rôle majeur dans la vulnérabilité à devenir alcoolodépendant.

d. Critères diagnostic selon le DSM-5 – Évolution des critères diagnostic

L'association psychiatrique américaine a sorti en mai 2013 une nouvelle édition du « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5 » remplaçant l'abus et la dépendance alcoolique du DSM-IV par un « trouble de l'usage de substance » avec un continuum de degrés de sévérité. Maintenant pour les addictions le terme troubles de l'usage est préféré, ainsi pour l'alcoolisme, on parlera du trouble de l'usage d'alcool.

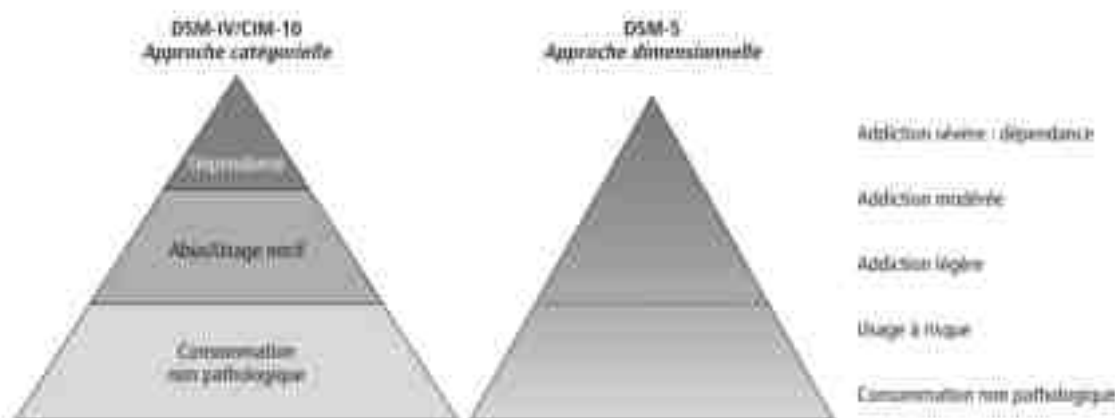


Schéma 6 : comparaison du DSM-IV et du DSM-5 dans le diagnostic d'une addiction à l'alcool

Les critères associés au diagnostic d'un trouble liés à l'usage d'alcool sont au nombre de 11. La présence d'au moins deux critères sur les douze derniers mois affirme la présence d'un trouble lié à l'usage

neurotransmissions excitatrices et les neurotransmissions inhibitrices. En temps normal il y a un équilibre entre les transmissions gabaergiques inhibitrices et les transmissions glutamatergiques excitatrices.

L'alcool entraîne un effet dépresseur du SNC. Il provoque d'une part une augmentation des transmissions GABAergiques inhibitrices en agissant sur les récepteurs GABA et d'autre part une diminution des transmissions glutamatergiques excitatrices en agissant sur les récepteurs NMDA. Lors d'une consommation chronique d'alcool, l'organisme va tenter de contrer les effets de la présence continue d'alcool : on observe une diminution des taux de GABA couplé à une diminution du nombre, de la sensibilité et de l'affinité des récepteurs GABA et parallèlement une augmentation du nombre, de la sensibilité et de l'affinité des récepteurs NMDA avec une majoration des taux de glutamate. C'est là qu'un arrêt de la consommation peut entraîner un phénomène de sevrage car ces changements adaptatifs dus à la consommation chronique d'alcool seront toujours présents. Le sevrage est donc induit par une suractivation des neurotransmissions glutamatergiques excitatrices et parallèlement une diminution des neurotransmissions gabaergiques inhibitrices et se manifeste alors par un état d'agitation et de surexcitation, due à une hyperexcitabilité du SNC ⁴⁹.

Le syndrome de sevrage apparaît généralement 6 à 24 heures après un arrêt de la consommation d'alcool mais peut durer jusqu'à 3 jours. Il est caractérisé par une hyperactivité du système nerveux sympathique provoquant divers symptômes allant d'une forme mineure, généralement automédiquée par les patients et pouvant être prise en charge en ambulatoire, à des formes plus graves nécessitant une hospitalisation et un traitement.

On peut regrouper le sevrage éthylique aigu (SEA) en différentes classes :

- Le SEA léger, caractérisé par un tremblement des extrémités associé ou non à des nausées, des vomissements, une sudation, des palpitations, de l'hypertension ou une hyperthermie, des maux de tête, une insomnie, des tremblements et de l'anxiété.

Vient ensuite le SEA modéré à sévère, provoquant selon un degré croissant de gravité :

- Des hallucinations alcooliques
- Des crises convulsives : surviennent généralement dans les 6 à 48h après la dernière prise d'alcool. Elles peuvent être partielles, tonico-cloniques, isolées, répétées et peuvent évoluer vers le mal épileptique dans 5% des cas et précède, dans un tiers des cas, un delirium tremens.
- Delirium tremens : c'est la forme la plus grave potentiellement mortelle qui représente une urgence médicale. Caractérisé par un syndrome confusionnel et une labilité neurovégétative, le

delirium tremens peut être fatal et nécessite une prise en charge rapide. Le syndrome confusionnel se définit par un état anxieux, des troubles du sommeil, des hallucinations, une désorientation, une confusion, des crises convulsives et la labilité neurovégétative se caractérise par une transpiration excessive, un pouls accéléré et une hyperthermie ^{50,51}.

Pour éviter le développement d'un syndrome de sevrage et en particulier l'apparition d'un delirium tremens, il est nécessaire d'accompagner le patient dans sa démarche de soin via une prise en charge pluridisciplinaire.

C. Prise en charge pluridisciplinaire d'une alcoolo-dépendance

Les objectifs de la prise en charge d'un patient alcoolodépendant sont les suivants :

- Arrêt ou diminution de l'alcool.
- Prévention des complications dues à une consommation excessive d'alcool.
- Amélioration de la qualité de vie du patient.
- Prévention des rechutes.

L'alcoolodépendance nécessite une prise en charge pluridisciplinaire, incluant une aide psychologique, sociale ainsi qu'une prise en charge pharmacologique si la situation le nécessite. Bien souvent le sevrage à l'alcool ne nécessite pas de traitement pharmacologique et le syndrome de sevrage n'est pas systématique à l'arrêt de la consommation. Un mésusage d'intensité modérée sera traité uniquement avec des interventions psychosociales, seules les situations de consommation modérée à sévère seront traitées en plus avec une prise en charge médicamenteuse.

a. Prise en charge médicamenteuse

Bien que l'alcool ne se fixe pas sur un récepteur particulier, sa consommation de manière chronique peut engendrer des perturbations du système nerveux et notamment les systèmes GABAergiques, glutaminergiques, sérotoninergiques et opioïdes.

i. Traitements médicamenteux préventifs des symptômes du sevrage

Les benzodiazépines sont le traitement classique utilisé pour prévenir le syndrome de sevrage. Les benzodiazépines ont un effet « alcool mimétique » en se liant aux récepteurs GABA_A permettant d'augmenter l'inhibition dans ce système hyper-excité. Il existe des benzodiazépines à longue durée

d'action et des benzodiazépines à courte durée d'action. Le choix d'une molécule à demi-vie longue ou courte dépend de la fonction hépatique du patient. Les patients ayant des fonctions hépatiques altérées se verront proposer une benzodiazépine à courte demi-vie pour éviter tout risque de dépression respiratoire ou de sédation excessive. Les benzodiazépines à longue demi-vie sont considérées comme très efficaces car en plus d'avoir elles-mêmes une action sur les récepteurs GABA_A, leurs métabolites disposent également d'une action sur ces récepteurs ⁵².

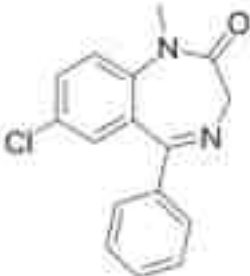
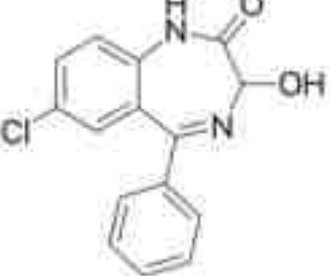
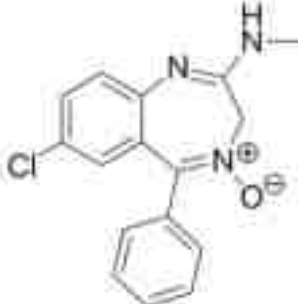
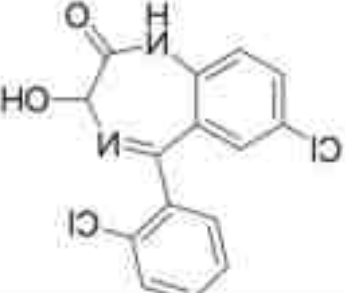
Benzodiazépines à longue demi-vie	Benzodiazépines à courte demi-vie
⁵⁶  <p style="text-align: right;">Diazépam</p>	 <p style="text-align: right;">Oxazépam</p>
 <p style="text-align: right;">Chlordiazépoxyde</p>	 <p style="text-align: right;">Lorazépam</p>

Tableau 3 : benzodiazépines à longue demi-vie et benzodiazépine à courte demi-vie

Il est important de noter l'interaction qui existe entre les benzodiazépines et l'alcool car leurs effets s'ajoutent. Lorsque ces deux molécules sont associées elles peuvent causer une dépression respiratoire et donc la mort du patient, il est donc important d'encourager le patient à stopper sa consommation d'alcool lors de la prise de benzodiazépines. De plus, ces molécules ne sont généralement pas prescrites sur une longue période en raison du risque addictif qu'elles représentent ¹⁰.

Les agonistes adrénergiques, comme la clonidine, sont également utilisés. Elle se lie aux récepteurs pré-synaptiques du SNC et entraîne une action sympatholytique. Ces molécules ne sont pas utilisées pour traiter le sevrage en lui-même mais pour traiter les effets de l'hyperactivité sympathique provoquée lors du sevrage. La clonidine est efficace pour traiter la tachycardie, l'hypertension et l'anxiété liée au sevrage. Elle n'est jamais prescrite seule, toujours en association.

Cette phase dure 7 à 10 jours et les traitements médicamenteux pour le maintien de l'abstinence ou réduction de la consommation sont initiés en fonction du stade motivationnel du patient et de son passé. Le patient peut décider de vouloir diminuer sa consommation tout en continuant de boire de l'alcool, mais il peut aussi décider de l'arrêter totalement. Le passage d'une branche de traitement à l'autre peut également se faire en cours de parcours.

ii. Traitements ayant pour objectifs le maintien de l'abstinence

En première intention sont utilisés la **naltrexone** et **l'acamprosate**. La naltrexone est un antagoniste opioïde compétitif ayant une AMM dans le maintien de l'abstinence. Elle permet de réduire l'activation du circuit de la récompense en provoquant une moindre libération de dopamine dans le NAC ce qui module les effets gratifiants liés à la prise d'alcool⁵³. Elle semblerait atténuer les effets de renforcement positif de l'alcool, en effet ceux qui ont consommé de l'alcool en prenant ce traitement ont déclaré sentir moins d'effets positifs avec l'alcool et en avoir moins envie.

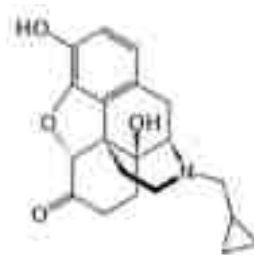


Image 1 : structure chimique du naltrexone

Cependant cette molécule ne peut pas être donnée aux patients consommant des opioïdes au risque de créer un syndrome de sevrage aux opioïdes. Elle présente également une hépatotoxicité pour certaines doses mais à des doses bien supérieures à celles utilisées dans le traitement de l'alcool-dépendance. Elle est également contre-indiquée chez des patients présentant d'une atteinte du foie. En raison de son hépatotoxicité, des contrôles de l'atteinte du foie doivent être réalisés les trois premiers mois de traitement et tous les 3 mois ensuite⁵³. Les principaux effets indésirables associés sont les nausées, des céphalées et une somnolence⁵⁴. Ce médicament est pris tous les jours pendant une durée de 3 mois, cette durée peut être prolongée au-delà à 6 mois, l'effet bénéfique disparaissant peu à peu.

L'acamprosate est une molécule qui a une structure similaire au neurotransmetteur GABA et dispose également d'une AMM dans le maintien de l'abstinence. Ce n'est ni une molécule sédatrice ni une molécule anxiolytique. Son mécanisme d'action n'est pas bien compris mais se lie préférentiellement au récepteur GABA_B. L'acamprosate dispose d'une faible biodisponibilité par voie orale. Il est

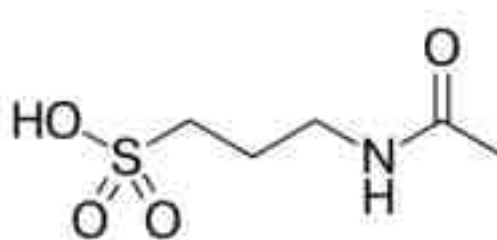


Image 2 : structure chimique de l'acamprosate

nécessaire que les patients soient abstinents à l'initiation du traitement⁵³. Les principaux effets indésirables de ce traitement sont les nausées, les vomissements, et des céphalées. Il n'y a pas de différence notable entre l'utilisation de l'acamprosate et de la naltrexone au niveau de l'efficacité.

Le disulfirame est la molécule utilisée en seconde intention ayant une AMM dans le maintien de l'abstinence. Elle est indiquée en prévention des rechutes essentiellement. Cette molécule inhibe de manière irréversible l'enzyme ADH responsable de la dégradation de l'éthanol et provoque un effet antabuse. Une consommation d'alcool concomitante à la prise

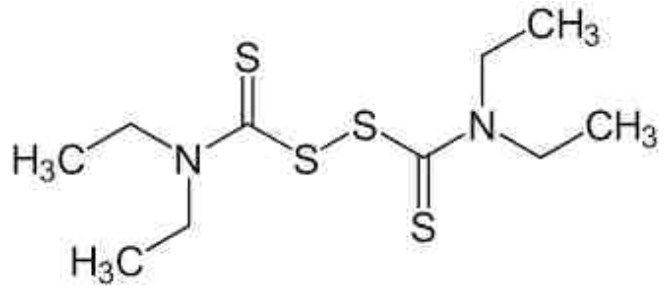


Image 3 : structure chimique du disulfirame

de ce traitement provoquera une accumulation d'acétaldéhyde à l'origine d'un flush syndrome chez le patient et provoquera ainsi une sensation très désagréable d'inconfort. Si la consommation d'alcool est excessive malgré la prise de ce traitement les symptômes peuvent aller plus loin et causer des arythmies cardiaques, une dépression respiratoire, des convulsions et possiblement la mort.

iii. Traitement ayant pour objectif une réduction de la consommation d'alcool

A l'époque les traitements médicamenteux utilisés pour traiter le sevrage alcoolique étaient des thérapies qui avaient pour objectif l'arrêt total de la consommation d'alcool. Dans les années 2010 de nouveaux traitements sont apparus visant à aider le patient à diminuer sa consommation mais pas forcément à l'arrêter totalement, et ce car la réduction de la consommation d'alcool entraîne déjà des effets bénéfiques pour la santé du patient.

Les molécules indiquées dans la réduction de la consommation d'alcool ont pour effet de réduire l'envie irrésistible de consommer de l'alcool, qu'on appelle le « craving ». Le **nalméfène** est la première molécule ayant eu une AMM dans la réduction de la consommation d'alcool et est utilisé en première intention. Il s'agit d'un antagoniste opioïde. Cette molécule ne présente pas d'effets toxiques pour le foie, dispose d'une bonne biodisponibilité par voie orale ainsi qu'une longue durée d'action. Les effets secondaires du nalméfène et de la naltrexone sont similaires. Une méta-analyse a indiqué que le nalméfène était plus efficace que la naltrexone pour réduire la consommation d'alcool ⁵⁴. C'est un médicament qui se prend à la demande et non de manière continue, un jour où le patient anticipe un risque de consommation d'alcool.

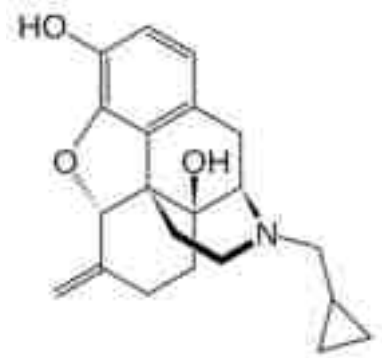


Image 4 : structure chimique du nalméfène

Deux essais cliniques (ESENSE 1 et ESENSE 2) ont examiné l'efficacité du nalméfène pendant 6 mois de traitement. Les résultats ont montré qu'une réduction de la consommation d'alcool était plus importante chez les patients traités par nalméfène que par placebo, avec une réduction de respectivement

11 et 5 g/jour d'alcool dans chaque essai. Le nalméfène provoque de nombreux effets indésirables pour les patients notamment des insomnies, une dépression, qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement et le basculement sur une autre molécule : le baclofène ⁵⁹.

Le **baclofène** est un agoniste des récepteurs GABA_B utilisé en seconde intention, disposant également d'une AMM dans la réduction de la consommation d'alcool depuis 2018, et après échec du traitement par le nalméfène. Il diminuerait les propriétés renforçantes de l'alcool en provoquant une moindre libération de dopamine dans le NAC. Ce traitement induit de nombreux effets indésirables principalement sédatifs.

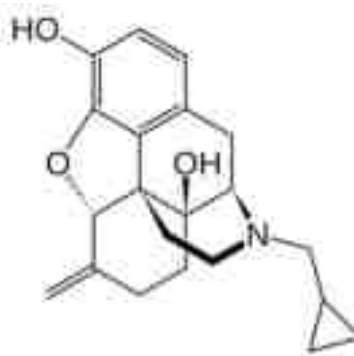


Image 5 : structure chimique du baclofène

b. Prise en charge psychologique

La prise en charge psychologique est très importante et obligatoire dans le processus d'arrêt de consommation d'alcool, les traitements médicamenteux ne sont jamais prescrits seuls. La motivation du patient est essentielle lors de l'établissement d'un projet de soins visant à réduire, ou à arrêter, sa consommation, le patient étant l'acteur principal de son projet. Les interventions psychologiques sont là pour l'aider, à comprendre avec lui la place qu'a l'alcool dans sa vie, pour identifier les situations à risque susceptibles de provoquer un craving, ainsi qu'à chercher des moyens pour le remplacer. La prise en charge du contexte environnemental et social du patient est également importante, autrement dit l'éducation de la famille et de l'entourage. Le traitement d'une addiction à l'alcool débute toujours par un entretien motivationnel. S'en suit ensuite la prise en charge psychothérapeutique à proprement dite, où la thérapie interpersonnelle (TIP) et la thérapie cognitivo-comportementale TCC sont les plus efficaces, mais il en existe de nombreuses : l'hypnose, la thérapie familiale, la thérapie intégration du cycle de la vie... Pour exemples, la TIP consiste à relier les dysfonctionnements interpersonnels avec la consommation (conflit, deuil...) et la TCC repose entre-autres sur le principe que la consommation d'alcool est liée à des erreurs cognitives entraînant une tension ou banalisant la consommation d'alcool.

c. Centres d'accueil et d'aide

i. Le parcours de soin

1. Association Ithaque Strasbourg

L'association Ithaque est une structure d'accueil, de prévention et de soins concernant l'ensemble des addictions et intervenant auprès de personnes addictes en difficultés. Elle dispose de plusieurs structures en Alsace : des CAARUD (Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues), des CSAPA (Centre de soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), des consultations Détours et Avancées, des salles de consommation à moindre risque (Strasbourg et Haguenau) et une antenne mobile. La prise en charge est totalement gratuite et anonyme, si le patient le souhaite.

2. CAARUD

Le CAARUD est un centre d'accueil où une équipe pluridisciplinaire est présente. Il est possible d'avoir accès à du matériel de prévention et d'injection stérile, prendre une douche et laver son linge. Le CAARUD est fréquenté, pour une majorité, par des personnes venant chercher du matériel d'injection propre. En ce qui concerne l'addiction à l'alcool, le personnel est présent pour orienter vers le CSAPA dès lors qu'une personne souhaite construire un projet de soins pour traiter son addiction.

3. CSAPA

Plus de 50 % des patients reçus au CSAPA viennent pour des problèmes de consommation d'alcool, qu'il y ait une poly-consommation ou non. Le patient sera reçu par une équipe pluridisciplinaire comprenant un médecin, un psychologue, un infirmier et un travailleur social. Un premier rendez-vous sera organisé pour que l'équipe puisse faire un état des lieux du projet et voir si la personne se trouve au bon endroit, et dans le cas échéant l'envoyer vers une autre structure de soin. Des examens médicaux pourront être prescrits pour analyser l'atteinte des organes, une prise en charge des problèmes sociaux peut aussi être envisagé si cela est nécessaire. Le patient peut également être envoyé faire une cure de désintoxication, il existe différents centres. Tout au long du parcours de soins avec le patient, construit selon sa volonté, des rendez-vous seront organisés avec l'équipe afin de voir comment le patient évolue dans son projet. Les prises en charge sont toujours individualisées en fonction de la demande du patient.

4. ELSA

ELSA est l'acronyme des « Équipes de Liaison et de Soins en Addictologie », créées en 1996, elles sont aujourd'hui au nombre de 250 en France. Il s'agit de structures de première ligne dans le suivi ambulatoire hospitalier spécialisées en addictologie et font partie des acteurs clés dans la prise en charge de patients souffrant d'addictions.

L'ELSA dispose au minimum d'un médecin, d'infirmiers, de psychologues, d'assistant social et d'un diététicien. Leurs missions sont les suivantes :

- Former, assister et conseiller les soignants de différents services ou structures de soins non addictologiques sur des questions de dépistage, de repérage précoce, de diagnostic, de prise en charge et d'orientation des patients ayant une conduite addictive.
- Intervenir auprès de patients aux urgences et pendant l'hospitalisation en appui des équipes soignantes.
- Aider les équipes soignantes lors de la réalisation de sevrage et de la mise en place de traitements de substitution.
- Développer des liens avec les acteurs intra et extra- hospitalier pour améliorer la qualité de la prise en charge des patients.
- Préparer la sortie d'hospitalisation des patients⁵⁵.

5. Association ALT Strasbourg

L'association ALT, présente à Strasbourg depuis 50 ans, est une association qui s'inscrit dans la réduction des risques, des consommations et des dépendances liées aux addictions. Elle dispose d'un réseau de Points d'accueil et d'écoute pour les jeunes (PAEJ), anonyme et confidentiel, pour les jeunes âgés de 11 à 25 ans. Sur leur site internet sont référencés les différents points d'accueil en Alsace.

ii. Associations en ligne

D'autres associations sont disponibles en ligne, par téléphone, et par réunion sur le territoire nationale.

Les alcooliques anonymes

Le mouvement des alcooliques anonymes est né en France en 1960 à la suite d'un reportage de Joseph Kessel sur les Alcooliques anonymes de New-York. Il s'agit d'une association de personnes qui partagent entre elles leurs expériences, leurs forces et leurs espoirs dans le but d'aider toute personne à résoudre ses problèmes d'alcool. Sur leur site en ligne il est possible de retrouver les différentes dates et heures de réunion en salle dans la ville la plus proche. Il existe également des réunions en ligne pour les patients où les réunions présentiels ne conviennent pas, quelle que soit la raison, ainsi qu'une permanence téléphonique disponible sur une large plage horaire tous les jours de l'année (appel anonyme et non surtaxé).

Alcool info service

Alcool info service est un service de Santé publique France, sous tutelle du ministère chargé de la Santé et de la prévention. Il s'adresse à toutes les personnes se questionnant sur leur consommation d'alcool ou celle d'un proche. Sur le site internet il est possible de chatter avec un professionnel d'Alcool info service, de participer à des forums de discussion. Ils disposent également d'une permanence téléphonique disponible sur une large plage horaire tous les jours de l'année (appel anonyme et non surtaxé).

De nombreuses autres associations existent : Entraid'addict, Association Baclofène, Alcool Alsace Addictions, Vie libre...

III. Prévention des usagers et réduction des consommations excessives

A. Campagnes de sensibilisation

a. Évolution des modes de consommation.

L'alcool est aujourd'hui interdit au mineur mais seulement depuis 1956. Cette année-là, Pierre Mendès a fait interdire la distribution d'alcool et plus particulièrement de vin dans les cantines scolaires aux moins de 14 ans. Puis en 1981, sous le mandat de François Mitterrand, cette interdiction a été prolongé jusque dans les lycées. Ce n'est que depuis 2009 que la vente d'alcool aux mineurs est interdite en France.

b. Actions de santé publique

Santé Publique France a lancé une première campagne de sensibilisation sur les dangers de l'alcool et des substances psychoactives entre 2019 et 2022 appelées « Amis aussi la nuit ». Cette campagne s'appuie sur les comportements protecteurs entre amis et consiste à replacer l'amitié au cœur des bonnes pratiques. La campagne s'est déclinée sous plusieurs formats et sur plusieurs canaux : plateformes audios digitales, réseaux sociaux, YouTube, à la radio avec des témoignages dans l'émission C'Cauet, campagnes d'affichage dans des lieux festifs et des affiches ont également été mises à disposition dans les bureaux des Élèves au sein des écoles supérieures et des universités. Elle met en scène deux moments d'une soirée : le début lorsque tout se passe bien car les consommations sont encore maîtrisées et le moment où ça tourne mal à cause d'une consommation excessive. Un des slogans que l'on retrouve concernant la consommation d'alcool est le suivant :

« Être son pote c'est lui lâcher des « frérots » ... ou savoir lui dire « c'est le verre de trop ? » »

De septembre à novembre 2023 Santé Publique France a lancé une nouvelle campagne de sensibilisation sur les dangers de l'alcool et des substances psychoactives, à destination des jeunes de 17 à 25 ans appelée « C'est la base ». Cette campagne s'appuie sur 8 messages :

« Ne pas insister si tes potes ne veulent pas consommer, c'est la base »

« Motiver ses potes à moins consommer, c'est la base »

« Garder un œil sur tes potes en soirée, c'est la base »

« Raccompagner tes potes s'ils ont trop bu, c'est la base »

« Penser à manger avant de boire, c'est la base »

« Boire aussi de l'eau si on consomme de l'alcool, c'est la base »

« Appeler direct les secours si ton pote est en bad, c'est la base »

« Inviter ton pote à dormir chez toi s'il est plus en état, c'est la base »

Cette campagne a été jugée, par les principaux intéressés, comme non moralisatrice, marquante et adaptée au contexte festif. Les adolescents retiennent de cette campagne « faites des soirées, mais faites le bien ».

c. Dry January et Damp January

Le Dry January, d'origine britannique, est le défi de janvier. Il est inscrit dans la politique de réduction des risques et consiste à faire une pause d'un mois dans sa consommation d'alcool. Pour inciter les consommateurs à relever le défi, les effets positifs de l'arrêt de la consommation d'alcool sont mis en avant et notamment :

- Un sommeil de meilleure qualité et donc plus d'énergie.
- Une économie d'argent.
- Une meilleure santé.

Ce défi n'est pas uniquement présent en France mais dans beaucoup de pays, on peut citer le Royaume-Uni qui est à l'initiative de ce projet, mais aussi la Belgique, le Luxembourg et le Canada comme exemples. Les personnes souhaitant relever le défi peuvent s'inscrire gratuitement et recevoir durant le mois de janvier des astuces pour éviter la consommation d'alcool, des retours d'expérience, des recettes de cocktails sans alcool appelés des « Mocktails » et participer à des conférences.

Un nouveau défi a fait son apparition en janvier 2024, le Damp January, qui consiste à réduire sa consommation d'alcool et à ne pas la stopper totalement, mais elle n'a pas fait l'unanimité auprès des pouvoirs publics.

d. Campagnes de sécurité routière

En 2004, la Sécurité Routière en France, pour sensibiliser et responsabiliser la population contre les dangers de l'alcool au volant, a lancé une première campagne de sensibilisation basée sur des images fortes sous formes de spots radio et de courts-métrages diffusés à la télévision. Ce n'est que fin 2005, à l'approche des fêtes de fin d'année, que la campagne de sécurité routière a décidé de baptiser le conducteur désigné « SAM », qui n'est autre qu'un acronyme de « sans accident mortel ». Le principe est simple : Sam, c'est celui qui conduit et celui qui ne boit pas.

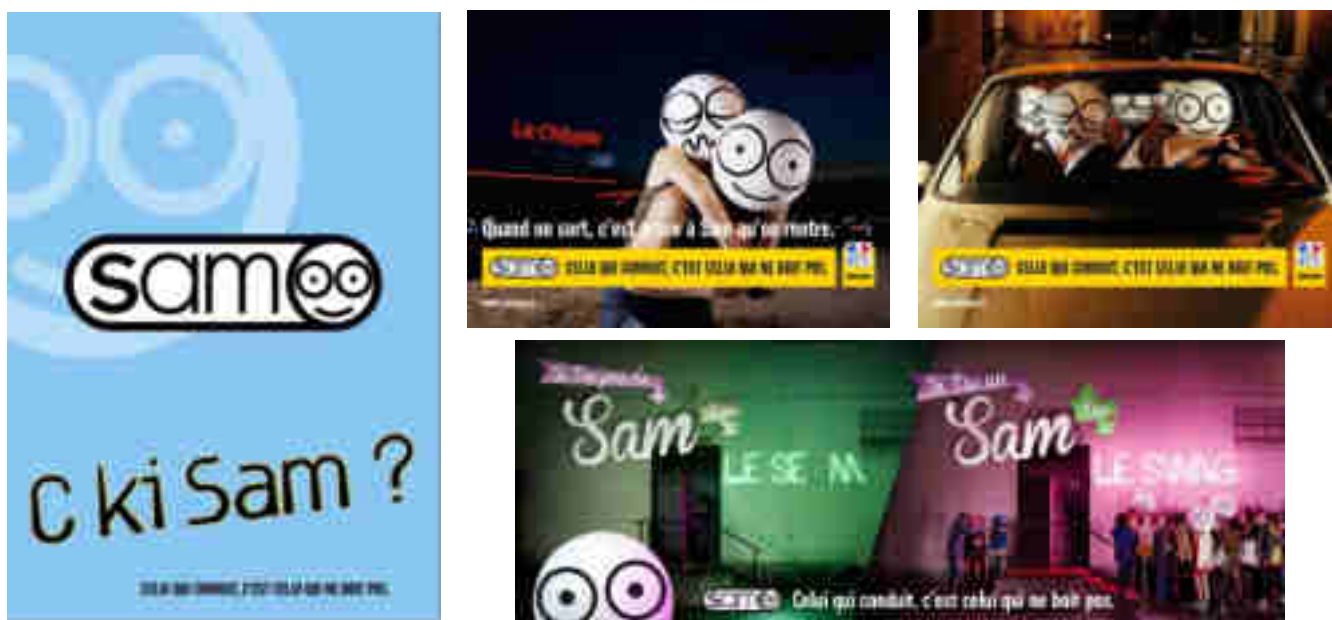


Image 6 : affiches publicitaires de la campagne de sécurité routière SAM

La France s'est inspirée de la Belgique avec la campagne de sensibilisation BOB lancée en 1995, où BOB signifie en flammand « Bewust Onbeschonken Bestuurder », autrement dit : conducteur non alcoolisé et conscient.

En Août 2024, la Préfecture de la Loire a lancé une nouvelle opération « Je suis SAM » qui consiste à distribuer des bracelets « Je suis SAM » en échange de verres sans alcool gratuits distribués par les bars partenaires. La Préfecture de Nouvelle-Aquitaine propose une plateforme gratuite « Trouve ton SAM » pour mettre en relation les conducteurs sobres et des passagers ayant consommé de l'alcool.



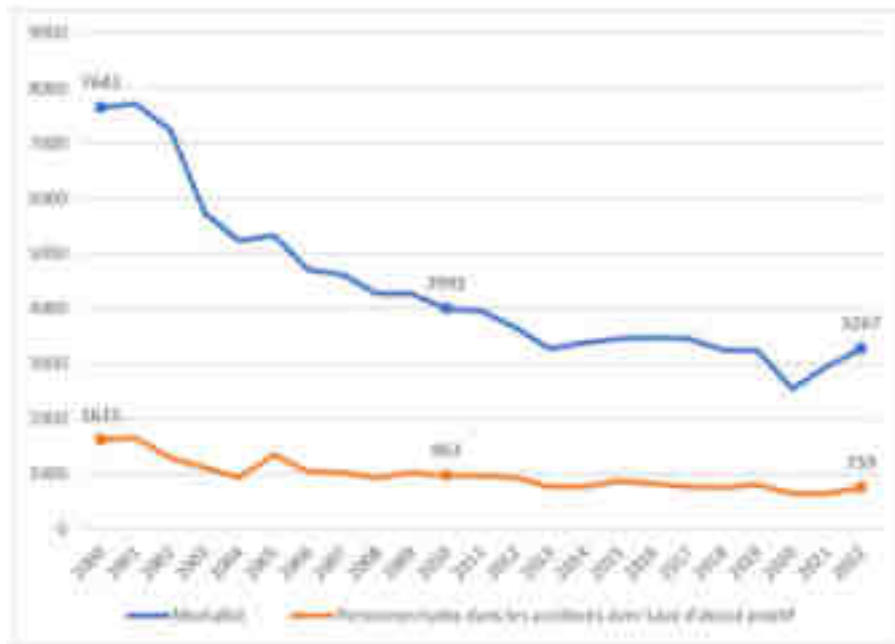
Image 7 : interface internet de la plateforme « Trouve ton SAM »

B. Politiques nationales de réduction des consommations excessives

a. Limitation de l'alcoolémie au volant

Une des mesures visant à la réduction des dommages liés à l'alcool est la mise en place d'un taux d'alcool maximum autorisé lors de la conduite automobile, fixé par la loi. En 2024 cette limite se situe en France à 0,5 g/L de sang, soit 0,25 mg/L d'air expiré, pour les titulaires d'un permis définitif et 0,2 g/L de sang, soit 0,1 mg/L d'air expiré pour les titulaires d'un jeune permis. La limitation de l'alcoolémie au volant a beaucoup évolué ces dernières années, ayant pour objectif de protéger les consommateurs. En effet, le 9 juillet 1970 est apparue la première loi visant à sanctionner la conduite en état d'ébriété. A l'époque cette loi avait fixé les seuils maximum d'alcoolémie au volant à 1,2 g /l de sang. En 1982 une nouvelle loi a fait abaisser le seuil à 0,8 g/L de sang. L'instauration d'autres lois ont suivi comme le retrait de points pour les usagers ayant été contrôlés avec une alcoolémie supérieure aux seuils fixés en 2003 suivi en 2015 par l'instauration de la limite à 0,2 g/L de sang chez les jeunes conducteurs.⁵⁶

Ces mesures ont-elles eu un effet positif sur la santé des consommateurs ? L'OFDT a publié un rapport sur l'évolution du nombre de personnes tuées avec alcoolémie positive en France depuis les années 2000, se basant sur les données rapportées par l'Observatoire national interministériel de la sécurité routière.



Graphique 6 : Évolution du nombre de personnes tuées avec alcoolémie depuis les années 2000

Au vu des données présentes sur le graphique, il semble que les mesures mises en place par l'État ont eu un impact positif. En effet, la part de personne tuées avec alcoolémie au volant est en nette diminution depuis les années 2000 passant de 1615 à 759 personnes. Ces données ont quand même une limite car l'alcoolémie des conducteurs décédés n'est connue que dans 80 % des cas, compte tenu du temps d'obtention des résultats d'analyse de sang chez une personne décédée. ⁵⁷

b. Vente, consommation et accessibilité de l'alcool

Le type d'alcool proposé à la vente en France est réglementée selon leur degré d'alcoolémie. Les alcools dont le degré d'alcool est excessivement élevé sont interdits, c'est le cas notamment pour les vins titrants à plus de 18 degrés d'alcool, les spiritueux anisés titrants à plus de 45 degrés, les produits type bitters ayant une teneur en sucre inférieure à 200 grammes par litre et titrant à plus de 30 degrés d'alcool ainsi que l'absinthe selon certaines modalités de fabrication. L'État a fixé des lois visant à limiter la vente de l'alcool aux adultes et a interdit la vente d'alcool aux mineurs selon les recommandations de l'OMS. La vente d'alcool n'est possible que dans les établissements disposant de la licence « débit de boissons », qu'elle soit à titre principal comme dans un bar ou à titre accessoire comme dans un restaurant, et que les boissons soient consommées sur place ou à emporter comme dans un commerce. A noter que tout vendeur peut exiger une pièce d'identité pour confirmer l'âge de l'acheteur, permettant de vérifier la majorité de l'acheteur. Pour pouvoir vendre de l'alcool entre 22h et 8h, il est nécessaire de disposer d'un permis supplémentaire : le permis de vente de boissons alcoolisées la nuit, qui s'obtient en effectuant une formation spécifique. En France il existe également une réglementation sur la densité des

établissements proposant de l'alcool à consommer sur place ou à emporter : un point de vente pour 450 habitants et l'ouverture d'établissement proposant une vente-consommation d'alcool est interdite dans certains périmètres type école à proximité. Concernant la consommation d'alcool sur la voie publique la France a décidé de fixer un interdit partiel, c'est-à-dire qu'aucune loi n'interdit la consommation d'alcool dans les espaces publics mais les maires sont autorisés à fixer un interdit à titre provisoire. Légalement, la vente et la consommation d'alcool en France sont autorisées à partir de 18 ans dans la plupart des pays européens sauf dans certains pays comme le Luxembourg, la Belgique et le Danemark qui ont baissé la limite à 16 ans, contrairement aux Etats-Unis où la vente et la consommation d'alcool ne sont autorisés qu'à partir de 21 ans ⁵⁶.

c. Publicité et marketing

La réglementation de la publicité et du marketing sur l'alcool est un moyen indirect d'agir sur la consommation d'alcool de la population en limitant l'incitation à la consommation que la publicité peut susciter. En France la loi Évin de 1991, encadre les supports et limite les contenus via lesquels de la publicité sur l'alcool pourrait être faite : la télévision, les cinémas, les radios, les réseaux sociaux et les opérations de parrainage. Il est interdit de faire de la publicité sur l'alcool via un support qui n'est pas encadré par la loi. La publicité sur l'alcool à la télévision et au cinéma est strictement interdite. Les publications destinées à la jeunesse ou à la radio aux heures où il est possible que des jeunes soient à l'écoute est interdite, ainsi que sur des sites internet à destination de la jeunesse.

La seule publicité autorisée par la loi est la publicité sur les panneaux d'affichage et dans la presse écrite, mais elles sont dans l'obligation de comporter le message sanitaire préventif suivant : « L'abus d'alcool est dangereux pour la santé » et doivent se cantonner à une description portant sur les aspects techniques de l'alcool en question eux aussi détaillés par la loi. ⁵⁸

d. Agir sur les prix

L'alcool est soumis à une TVA de 20% comme pour la majorité des ventes de biens et de prestations de service, à des droits indirects que l'on appelle droits d'accise et à une taxe appelée « Cotisation Sécurité Sociale ».

Les droits d'accise reposent sur les volumes d'alcool vendus proportionnellement à la teneur en alcool et non sur le prix de l'alcool. Le montant varie selon la catégorie fiscale de la boisson alcoolisée, c'est-à-dire qu'il s'agisse de vin, de spiritueux ou de bière. Mis en place, à l'origine, pour accroître les recettes

de l'état, les droits d'accise ont été pensés également pour faire changer le comportement des consommateurs dans le sens d'une réduction de la consommation.

La taxe « Cotisation Sécurité Sociale » a été introduite en raison des risques pour la santé liée à son utilisation. Elle ne s'applique pas à tous les alcools mais uniquement ceux ayant une teneur supérieure à 18 degrés.

C. A l'officine

a. Repérage précoce et intervention brève (RPIB)

i. Objectifs

Un autre axe thématique de la réduction des risques est de se focaliser sur le dépistage et l'intervention brève dans les structures de soins primaires comme les officines. Il est estimé qu'en France 15% de la population adulte présenterait une consommation d'alcool à risque pour sa santé (Limosin, 2014). En effet, la consommation d'alcool en dehors des situations d'alcool-dépendance n'est pas perçue comme comportant des risques pour la santé. C'est tout l'intérêt du RPIB, car il n'est pas nécessaire d'être dépendant pour présenter un usage à risque pouvant causer des dommages sur la santé. Aujourd'hui les regards sur la consommation ont changé, l'objectif s'est transformé et vise à favoriser une baisse de la consommation chez les patients et non plus l'abstinence. Une diminution de la consommation, même de quelques verres, vise à réduire la morbi-mortalité liée à l'alcool. Le RPIB s'inscrit donc dans une logique de réduction des risques avec pour objectif principal le dépistage des personnes dépendantes mais également des personnes avec un usage à risque afin de leur prodiguer des conseils sur leur consommation et provoquer un changement de comportement.

Le pharmacien d'officine a une place privilégiée étant donné son accessibilité, c'est un professionnel de santé facilement consultable et sans rendez-vous. L'officine est un lieu où il est facile de mettre en place des interventions auprès du grand public et ce de manière efficace. D'une part il peut être une oreille pour les patients nécessitant de l'aide et peut orienter vers des structures de soins si la situation le suggère, mais il peut également repérer les patients ayant un usage à risque ou une conduite addictive et entamer la discussion sur les dangers d'une consommation excessive d'alcool ⁵⁹.

ii. Méthode

Il existe deux principaux questionnaires d'auto-évaluation de sa consommation permettant de faire un repérage précoce : le questionnaire AUDIT-C (annexe 1) et le questionnaire FACE (annexe 2). Le

questionnaire AUDIT comporte 10 questions et permet de distinguer trois niveaux de risque ouvrant trois champs d'action différents :

Niveau 1 : L'usage à faible risque entraînant un discours de prévention primaire rappelant les seuils de risque, les quantités d'un verre standard d'alcool et les situations dans lesquelles il est préférable de privilégier l'abstinence (prise de certains médicaments, conduite automobile, ...) et de favoriser les boissons sans alcool.

Niveau 2 : La consommation à risque permettant de faire une intervention brève en invitant le patient à réagir sur sa propre consommation permettant d'ouvrir le dialogue.

Niveau 3 : L'alcoolodépendance qui ne relève pas du champ d'exercice du pharmacien mais des centres d'addictologie. Le pharmacien invite alors le patient à se rapprocher de professionnels de santé habilités à prendre ces situations en charge.

Dès la découverte d'un patient ayant une consommation à risque (niveau 2), le pharmacien peut effectuer une intervention brève qui comporte huit points :

Point 1 : restitution du résultat au patient.

Point 2 : expliquer au patient dans un langage clair ce qu'on entend par « risque alcool ».

Point 3 : rappeler au patient ce qu'est un verre standard et les quantités qu'il doit comporter.

Point 4 : poser une question ouverte au patient sur les bénéfices pour sa santé que pourrait avoir une réduction de sa consommation d'alcool.

Point 5 : proposer au patient de réfléchir avec lui sur une manière de réduire sa consommation.

Point 6 : si le patient est prêt au changement il faudra l'aider à se fixer un objectif de consommation avec des méthodes utilisables (proposer des alternatives à l'alcool type boissons sans alcool).

Point 7 : si le patient n'est pas prêt au changement, l'informer de votre disponibilité s'il change d'avis. Au cas contraire, lui proposer de réévaluer sa consommation lors d'une prochaine visite.

Point 8 : remettre au patient un livret d'information.

Cette méthode peut se mettre en place dans différents contextes : les questionnaires d'auto-évaluation peuvent être disponibles en libre-service dans la pharmacie, une intervention brève peut avoir lieu lors de la dispensation de médicaments nécessitant une abstinence totale et que le patient refuse de prendre son traitement⁵⁹. L'intervention brève peut aussi avoir lieu sur demande spontanée. Malgré la situation privilégiée du pharmacien d'officine, il est vrai qu'aborder la question de la consommation d'alcool avec un patient n'est pas forcément facile, il s'agit d'un sujet « tabou » dans notre société et les patients

pourraient se sentir offensés voir jugés. De plus, le pharmacien d'officine n'est pas forcément à l'aise de parler de ce sujet, ni formé à comment l'aborder.

b. Éduquer, sensibiliser et orienter

Le pharmacien d'officine, par sa proximité avec la population, son accessibilité et ses compétences, est un véritable acteur de prévention, il doit éduquer et sensibiliser la population. Les pharmacies sont des endroits largement fréquentés par la population et où il est possible de faire passer des messages de prévention, qu'ils soient sous format papier ou digitaux, sur les dangers liés à l'alcool. Des questionnaires sur la consommation peuvent être disposés proche des comptoirs, laissant le temps au patient de le lire tranquillement pendant la préparation de son ordonnance, et peuvent provoquer une première prise de conscience sur sa consommation. Il peut également participer à des campagnes de sensibilisation en collaboration avec les autorités de santé afin de promouvoir la consommation modérée d'alcool.

Le pharmacien a un véritable rôle de conseil mais aussi d'orientation du patient. Il doit être informé de toutes les structures existantes et des possibilités de soin disponibles pour ce type de situation. Les structures vers lesquelles il est possible d'adresser les patients ne sont pas tous les mêmes car la prise en charge y est différente et il est du rôle de pharmacien de connaître l'ensemble de ces structures afin d'orienter au mieux le patient en fonction de son besoin et de son envie.

Vers qui orienter le patient ?

- Vers des associations en ligne ou en présentiel : alcool info service, les alcooliques anonyme, association ALT Strasbourg... Les réunions, horaires et lieux de rendez-vous sont précisés sur les sites internet des différentes associations. Elles sont accessibles avec/sans rendez-vous, sans inscription, sans réservation et sans engagement.
- Auprès des CSAPA.
- Vers d'autres professionnels de santé : médecin généraliste et psychologue.
Auparavant totalement non remboursé, la sécurité sociale a fait évoluer ce dispositif de soin après la pandémie de COVID-19 en remboursant 8 séances chez un psychologue conventionné en 2022, et depuis le 15 juin 2024 le nombre de séances est passé de 8 à 12. Ce dispositif « Mon soutien psy » est ouvert à tous dès l'âge de 3 ans et la liste des psychologues conventionnés est à retrouver sur ameli.fr.

Le rôle du pharmacien ne se limite plus à la simple délivrance de médicament mais s'étend à une véritable mission de santé publique intégrant l'éducation, le dépistage, le conseil et l'orientation des patients vers des structures spécialisées. Le pharmacien peut sensibiliser les patients aux risques associés à une consommation à risque d'alcool et les accompagner dans un processus de réduction ou d'arrêt de l'alcool, en collaboration avec d'autres professionnels de santé. La reconnaissance du rôle du pharmacien dans la lutte contre l'addiction passe aussi par une meilleure collaboration interprofessionnelle et une sensibilisation accrue des patients sur l'expertise disponible en officine.

IV. Conclusion

L'addiction demeure une problématique de santé publique majeure en France, impactant non seulement la santé physique et mentale des individus concernés, mais également leur entourage et la société dans son ensemble.

Les effets dévastateurs de la consommation d'alcool sur l'organisme sont multiples et touchent tous les organes du corps humain. De la cirrhose hépatique aux maladies cardiovasculaires, en passant par les troubles neuropsychiatriques et les cancers, l'alcoolisme est à l'origine de nombreuses pathologies graves. Au-delà des conséquences physiques d'une consommation chronique d'alcool, il est important de ne pas oublier l'impact psychologique et social de l'alcoolisme. Les troubles mentaux associés à l'alcoolisme, tels que la dépression et l'anxiété, mais aussi la dépendance, créent un cercle vicieux qu'il est difficile de rompre. De plus, les répercussions sociales ajoutent un fardeau supplémentaire à cette maladie.

Le pharmacien d'officine est un acteur incontournable dans la prise en charge de l'éthylisme. Sa proximité avec la population, son accessibilité et ses compétences en font un allié précieux dans la lutte contre cette dépendance. Renforcer ses compétences et son rôle dans ce domaine pourrait constituer un levier puissant pour améliorer le dépistage et la prise en charge des patients alcoolodépendants et contribuer à réduire l'impact de l'éthylisme sur la santé publique. La lutte contre l'alcoolisme doit être une priorité collective impliquant non seulement les professionnels de santé mais aussi la société dans son ensemble.

V. Annexes



Questionnaire AUDIT

Le questionnaire AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) analyse votre consommation d'alcool sur les 12 derniers mois. Vous devez tenir compte de cette unité de temps dans vos réponses et non seulement des dernières semaines.

(Un verre standard = 10 grammes d'alcool pur)

QUESTIONS	0	1	2	3	4
1. Combien de boissons contenant de l'alcool consommez-vous ?	Jamais	1 fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 ou 9	10 ou plus
3. Combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres d'alcool ou plus lors d'une même occasion ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable d'arrêter de boire après avoir commencé ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous dû boire un verre d'alcool dès le matin pour vous remettre d'une soirée bien arrosée ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous souvenir ce qui s'était passé la veille parce que vous aviez trop bu ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
9. Vous êtes-vous blessé(e) ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, au cours des 12 derniers mois
10. Est-ce qu'un proche, un médecin ou un autre professionnel de la santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, au cours des 12 derniers mois
Score total					



QUESTIONNAIRE

QUESTIONNAIRE FACE

(FAST ALCOHOL CONSUMPTION EVALUATION)

REPÉRAGE DES CONSOMMATIONS PROBLÉMATIQUES

Les cinq questions qui suivent doivent être de préférence posées sans reformulation, et cotées selon les réponses spontanées des patients. En cas d'hésitation, proposer les modalités de réponses, en demandant de choisir « la réponse la plus proche de la réalité ».

Les deux premières questions portent sur les douze derniers mois.

Questions	Points					Score
	0	1	2	3	4	
1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?	Jamais	Une fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine	
2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus	
3. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?	Non				Oui	
4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?	Non				Oui	
5. Vous arrive-t-il de boire et de ne plus vous souvenir ensuite de ce que vous avez pu dire ou faire ?	Non				Oui	

TOTAL

INTERPRÉTATIONS DU RÉSULTAT

- Pour un score égal ou supérieur à 5 chez l'homme et 4 chez les femmes, un mésusage est à suspecter.
- Pour les deux sexes, un score supérieur ou égal à 9 est en faveur d'une dépendance.

Société Française d'Alcologie, 2015.

Point d'attention : Ce test a pour but de repérer les personnes présentant des troubles de l'usage d'alcool et/ou passées sur les repères de consommation qui ont à présenter un usage de consommation d'alcool à moindre risque pour la santé. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site alcoo-info-service.fr

Trop difficile de résister à un verre ?

Évaluez votre consommation d'alcool avec le questionnaire d'auto-évaluation FACE

Question 1 : A quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?

- Jamais = 0
- 1 fois par mois = 1
- 2 à 4 fois par mois = 2
- 2 à 3 fois par semaine = 3
- 4 fois ou plus par semaine = 4

Question 2 : Combien de verres standards buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous consommez de l'alcool ?

- 1 ou 2 = 0
- 3 ou 4 = 1
- 5 ou 6 = 2
- 7 à 9 = 3
- 10 ou plus = 4

Question 3 : Votre entourage vous a-t-il fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?

- Non = 0
- Oui = 4

Question 4 : Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?

- Non = 0
- Oui = 4

Question 5 : Vous arrive-t-il de boire et de ne plus vous souvenir ensuite de ce que vous avez pu dire ou faire ?

- Non = 0
- Oui = 4

Interprétation de votre résultat

Pour les hommes :

- Score <5 : risque faible ou nul
- Score de 5 à 8 : consommation excessive probable
- Score >8 : dépendance probable

Pour les femmes :

- Score <4 : risque faible ou nul
- Score de 4 à 8 : consommation excessive probable
- Score >8 : dépendance probable

Votre consommation vous alerte et vous souhaitez faire un point ?

- **Association Ithaque Strasbourg** : 12 Rue Kuhn – Strasbourg

Une équipe pluridisciplinaire composée de médecin, psychologue et d'assistant social vous accueille de manière anonyme et totalement gratuite. La première prise de contact se fait par téléphone : 03 88 52 04 04

- **Les alcooliques anonymes** : <https://alcooliques-anonymes.fr>

Sur le site internet vous retrouverez les lieux de réunion en présentiel. Un standard téléphonique est également disponible : 09 69 39 40 20, 7 jours sur 7, de 9h à 20h.

- **Alcool info service**: <https://www.alcool-info-service.fr>

Vous pouvez retrouver sur leur site internet différentes informations sur l'alcool et sur les risques liés à la consommation. Ils disposent d'un forum de discussion en ligne ainsi qu'un standard téléphonique : 0 980 980 930, disponible de 8h à 2h, 7 jours sur 7.

- **CSAPA de l'hôpital civil de Strasbourg** :

Vous pouvez directement vous rendre dans ce lieu

- **Médecin généraliste ou psychologue** :

Depuis 2024, 12 séances chez un psychologue sont remboursées par la Sécurité Sociale. Retrouvez la liste des psychologues conventionnés sur ameli.fr

N'hésitez pas à en parler à votre pharmacien ou à votre médecin

VI. Sources

1. Bloomfield, K., Stockwell, T., Gmel, G. & Rehn, N. International Comparisons of Alcohol Consumption. *Alcohol Res Health* **27**, 95–109 (2003).
2. Les dépenses des ménages en boissons depuis 1960 - Insee Première - 1794. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4319377>.
3. Andler - LA CONSOMMATION D'ALCOOL DES ADULTES EN FRANCE EN .pdf.
4. OFDT - Rapport ESCAPAD, 20 ans d'observation des usages à l'adolescence, Mars 2022.
5. OFDT - Usages d'alcool, de tabac et de cannabis chez les adolescents du secondaire en 2018, 2018.
6. OFDT - Usages d'alcool, de tabac et de cannabis chez les élèves de 3e en 2021, 2021.
7. OFDT - 20 ans d'évolutions des usages de drogues en Europe à l'adolescence, 2021.
8. OFDT - Tendances alcool et soirées chez les adolescents et les jeunes majeurs, Avril 2022.
9. Guide-Premiers-gestes-alcoologie-BAT5.pdf.
10. Société Française d'Addictologie, Mésusage de l'alcool: dépistage, diagnostic et traitement, Version 05 juin 2023.
11. D'Angelo, A. *et al.* Acute alcohol intoxication: a clinical overview. *Clin Ter* **173**, 280–291 (2022).
12. Vonghia, L. *et al.* Acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med* **19**, 561–567 (2008).
13. L'alcool et la conduite | Sécurité Routière. <http://www.securite-routiere.gouv.fr/dangers-de-la-route/lalcool-et-la-conduite>.
14. Lannoy, S. *et al.* What is binge drinking? Insights from a network perspective. *Addict Behav* **117**, 106848 (2021).
15. Risques de l'alcool sur la santé, à court terme - alcoolinfoservice. *Alcool Info Service* <https://www.alcool-info-service.fr/alcool/consequences-alcool/risques-court-terme>.
16. Jones, S. A., Lueras, J. M. & Nagel, B. J. Effects of Binge Drinking on the Developing Brain. *Alcohol Res* **39**, 87–96 (2018).
17. Lees, B., Meredith, L. R., Kirkland, A. E., Bryant, B. E. & Squeglia, L. M. Effect of alcohol use on the adolescent brain and behavior. *Pharmacol Biochem Behav* **192**, 172906 (2020).
18. S, L. *et al.* What is binge drinking? Insights from a network perspective. *Addictive behaviors* **117**, (2021).
19. Puddey, I. B., Rakic, V., Dimmitt, S. B. & Beilin, L. J. Influence of pattern of drinking on cardiovascular disease and cardiovascular risk factors--a review. *Addiction* **94**, 649–663 (1999).
20. Liberale, L., Bonaventura, A., Montecucco, F., Dallegrì, F. & Carbone, F. Impact of Red Wine Consumption on Cardiovascular Health. *Current Medicinal Chemistry* **26**, 3542–3566.
21. Pohl, K., Moodley, P. & Dhanda, A. D. Alcohol's Impact on the Gut and Liver. *Nutrients* **13**, 3170 (2021).
22. Kong, L.-Z. *et al.* Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci* **20**, 2712 (2019).
23. You, M., Fischer, M., Deeg, M. A. & Crabb, D. W. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP). *J Biol Chem* **277**, 29342–29347 (2002).
24. Ceni, E., Mello, T. & Galli, A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism. *World J Gastroenterol* **20**, 17756–17772 (2014).
25. Stickel, F. & Seitz, H. K. Alcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **24**, 683–693 (2010).
26. Lackner, C. & Tiniakos, D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol* **70**, 294–304 (2019).
27. Crabb, D. W., Im, G. Y., Szabo, G., Mellinger, J. L. & Lucey, M. R. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **71**, 306–333 (2020).
28. Diamond, I. & Messing, R. O. Neurologic effects of alcoholism. *West J Med* **161**, 279–287

- (1994).
29. Noble, J. M. & Weimer, L. H. Neurologic Complications of Alcoholism. *Continuum (Minneapolis)* **20**, 624–641 (2014).
 30. Goullé et Guerbet - 2015 - Éthanol pharmacocinétique, métabolisme et méthode.pdf.
 31. Marqueurs éthy.pdf.
 32. Yan, C. *et al.* Pathogenic mechanisms and regulatory factors involved in alcoholic liver disease. *J Transl Med* **21**, 300 (2023).
 33. Lands, W. E. A review of alcohol clearance in humans. *Alcohol* **15**, 147–160 (1998).
 34. Baraona, E. *et al.* Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* **25**, 502–507 (2001).
 35. Kubiak-Tomaszewska, G. *et al.* Molecular mechanisms of ethanol biotransformation: enzymes of oxidative and nonoxidative metabolic pathways in human. *Xenobiotica* **50**, 1180–1201 (2020).
 36. Frezza, M. *et al.* High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* **322**, 95–99 (1990).
 37. Vatsalya, V., Byrd, N. D., Stangl, B. L., Momenan, R. & Ramchandani, V. A. Influence of age and sex on alcohol pharmacokinetics and subjective pharmacodynamic responses following intravenous alcohol exposure in humans. *Alcohol* **107**, 144–152 (2023).
 38. Dinis-Oliveira, R. J. Oxidative and Non-Oxidative Metabolomics of Ethanol. *Curr Drug Metab* **17**, 327–335 (2016).
 39. Roine, R. P., Gentry, R. T., Lim, R. T., Baraona, E. & Lieber, C. S. Effect of concentration of ingested ethanol on blood alcohol levels. *Alcohol Clin Exp Res* **15**, 734–738 (1991).
 40. Paquot, N. [The metabolism of alcohol]. *Rev Med Liege* **74**, 265–267 (2019).
 41. Pohl, K., Moodley, P. & Dhanda, A. D. Alcohol's Impact on the Gut and Liver. *Nutrients* **13**, 3170 (2021).
 42. Ramoz, N. & Gorwood, P. [Genetic factors in alcohol dependence]. *Presse Med* **47**, 547–553 (2018).
 43. Frank, J. *et al.* Genome-wide significant association between alcohol dependence and a variant in the ADH gene cluster. *Addict Biol* **17**, 171–180 (2012).
 44. L'addiction commune, Christian Colbeaux, 2016.
 45. Mickael Naassila - Bases neurobiologiques de l'addiction à l'alcool - Avril 2018.
 46. Scuvée-Moreau - NEUROBIOLOGIE DE L'ADDICTION.pdf.
 47. Ramoz, N. & Gorwood, P. [A genetic view of addiction]. *Med Sci (Paris)* **31**, 432–438 (2015).
 48. H, A., M, A., M, R. & A, R. Implication pour l'alcoolisme de l'évolution des concepts en addictologie. De l'alcoolisme au trouble de l'usage d'alcool. *Alcoologie et Addictologie* **35**, 309–315 (2013).
 49. Becker, H. C. Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World* **22**, 25–33 (1998).
 50. DeBellis, R., Smith, B. S., Choi, S. & Malloy, M. Management of delirium tremens. *J Intensive Care Med* **20**, 164–173 (2005).
 51. Gensburger, M. & Ghuyssen, A. [Pharmacotherapy of most severe forms of alcohol withdrawal]. *Rev Med Liege* **74**, 365–372 (2019).
 52. Attilia, F. *et al.* Alcohol withdrawal syndrome: diagnostic and therapeutic methods. *Riv Psichiatr* **53**, 118–122 (2018).
 53. Boothby, L. A. & Doering, P. L. Acamprosate for the treatment of alcohol dependence. *Clin Ther* **27**, 695–714 (2005).
 54. Witkiewitz, K., Litten, R. Z. & Leggio, L. Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Sci Adv* **5**, eaax4043 (2019).
 55. Referentiel-ELSA-Respadd.org.
 56. C. Palle - Législations nationales et politiques de réduction - 2020.
 57. Alcool : évolution des accidents mortels de la route - OFDT. <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/alcool-evolution-des-accidents-mortels-de-la-route/>.
 58. Quelles sont les dispositions réglementaires liées à la consommation d'alcool en France ? <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/alcool/articles/quelles-sont-les-dispositions-reglementaires-liees-a-la-consommation-d-alcool-en-france>.

59. N BONNET - Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine - Edition 2014.
60. S. Bernard – Biochimie Clinique (1996) Maloine.

Troubles liés à l'usage d'alcool, prise en charge et place du pharmacien d'officine

L'alcool est un produit légal, largement consommé par la population française et socialement valorisé. La consommation d'alcool en France, parmi toutes les classes d'âge, est un problème de santé publique car elle est à l'origine de 41 000 décès par an et provoquerait plus de 200 000 maladies. Cette consommation d'alcool provoque des effets immédiats liés à une consommation ponctuelle ainsi que des effets sur le long terme liés à une consommation chronique, qui sont souvent silencieux dès le début de leur installation. Il existe différents niveaux de consommation associés à des répercussions plus ou moins importantes sur la santé des individus, allant de l'abstinence à la dépendance. L'addiction est une vraie maladie, il ne s'agit pas d'un manque de volonté chez un individu. La prise en charge de ces patients est nécessaire et nécessite une prise en charge pluridisciplinaire associant une aide psychologique, une aide sociale, ainsi qu'une aide médicamenteuse quand la situation le nécessite. Différents traitements existent selon la volonté du patient : des traitements de réduction de la consommation et des traitements de maintien de l'abstinence. Le pharmacien d'officine a une place importante dans la prise en charge de ces patients : il doit être au courant des structures d'accueil qui existent pour les patients qui demandent à être pris en charge, il doit diffuser des messages de prévention au sein des officines puisque ce sont des endroits largement fréquentés par la population française, et il doit être formé au RPIB qui n'est autre que le Repérage Précoce et l'Intervention Brève. Il s'agit d'une méthode permettant de repérer les usagers à risque afin de leur rappeler les risques liés à une consommation trop élevée d'alcool mais également les recommandations de consommation, et tout cela dans un objectif de susciter un changement de comportement émanant d'eux même.

Alcohol is a legal product widely consumed by the French population and socially valued. Alcohol consumption in France, across all age groups, is a public health issue, as it is responsible for 41,000 deaths per year and causes more than 200,000 illnesses. Alcohol consumption leads to immediate effects linked to occasional use as well as long-term effects associated with chronic consumption, which are often silent in the early stages of their development. There are different levels of consumption, each associated with varying impacts on individual health, ranging from abstinence to dependency. Addiction is a genuine illness; it is not simply a lack of willpower in an individual. The care of these patients is essential and requires a multidisciplinary approach involving psychological support, social assistance, and medical treatment when necessary. Different treatments are available depending on the patient's willingness: treatments aimed at reducing consumption and treatments focused on maintaining abstinence. The community pharmacist plays an important role in the care of these patients. They must be aware of all the support structures available for patients seeking help, disseminate prevention messages within pharmacies, which are widely visited by the French population, and be trained in *RPIB* (Early Detection and Brief Intervention). This is a method designed to identify at-risk users,

remind them of the risks associated with excessive alcohol consumption, inform them of consumption recommendations, and ultimately encourage behavioral change initiated by the patients themselves.