



HAL
open science

Alcoolodépendance en France : état des lieux des consommations et des traitements actuels

Victoria Phamba

► **To cite this version:**

Victoria Phamba. Alcoolodépendance en France : état des lieux des consommations et des traitements actuels. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03932674

HAL Id: dumas-03932674

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03932674>

Submitted on 10 Jan 2023

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

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



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**ALCOOLO-DÉPENDANCE EN FRANCE : ÉTAT DES LIEUX DES
CONSOMMATIONS ET DES TRAITEMENTS ACTUELS**

Présentée par
Victoria PHAMBA

**Soutenue publiquement le 17 Juin 2022
devant le jury composé de**

Professeur François SICHEL	Docteur en Pharmacie Professeur des universités en Toxicologie UFR Santé, Université de Caen Normandie	Président du jury
Madame Michèle BERREBI	Docteur en Pharmacie Consultante en Recherche Clinique, Paris	Examineur
Madame Josiane DEKPONTO	Docteur en Pharmacie Pharmacien Responsable, Londres	Examineur

Thèse dirigée par le **Professeur François SICHEL**

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeure Pascale SCHUMANN-BARD

Assesseurs

Professeur MALZERT-FREON Aurélie
Professeure Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
BRIERE Joséphine	Biostatistique
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie

DUBOST Emmanuelle	Chimie organique
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
SINCE Marc– HDR	Chimie analytique
THEAULT BRYERE Joséphine	Biostatistiques
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie..... Anglais

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SEDILLO Patrick..... Pharmacie officinale

SEGONZAC Virginie..... Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Mes plus sincères remerciements s'adressent d'abord au **Professeur François SICHEL**, qui m'a fait l'honneur de diriger et présider cette thèse. Je tiens à lui exprimer ma reconnaissance pour la qualité des enseignements qu'il m'a prodigués pendant mon cursus universitaire. Son ouverture d'esprit, sa disponibilité et sa réactivité dans la relecture de mon travail m'ont permis de mener à bien la rédaction de cette thèse dans le respect de mes questionnements et mes réflexions.

J'exprime également ma gratitude à **Madame Michèle BERREBI**, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury. Je la remercie vivement pour son soutien et ses conseils si précieux, dans l'élaboration de ma thèse. Je lui suis reconnaissante pour les compétences professionnelles qu'elle m'a enseignées et son solide support dans les moments importants de mon parcours. Ma reconnaissance est au-delà des mots que je peux exprimer dans ce remerciement.

Un grand merci à **Madame Josiane DEKPONTO**, qui m'a aussi fait l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury. Je la remercie d'être mon amie. Son chaleureux soutien et ses encouragements ont été déterminants dans ma vie professionnelle et personnelle.

À mes chers parents, plus qu'un remerciement, je voudrais leur exprimer mon amour et leur dire que mon cœur déborde de leur immense affection.

À Véronique et Daphnée, ma famille de cœur. Je les remercie d'être toujours à mes côtés. Je voudrais qu'elles sachent que je vous resterai toujours fidèle.

À mes amis, sans lesquels, je n'aurais pas pu devenir la personne que je suis aujourd'hui. Une spéciale dédicace à Amélie, Frédo et Ludivine, merci d'avoir pensé à moi, à mes travaux de thèse et de m'avoir inspirée dans sa rédaction. Enfin, je les remercie tous pour leur authenticité, pour les moments de joie et de tristesse partagés dans le passé, au présent et à l'avenir.

Sommaire

Liste des abréviations et acronymes	14
Introduction	19
I. État des lieux des consommations d'alcool en France	21
1. Prévalences des consommations en fonction du sexe	21
1.1 Alcoolisation au cours de l'année	22
1.2 Consommation quotidienne.....	22
1.3 Alcoolisation Ponctuelle Importante	23
1.4 Ivresse.....	23
1.5 Quantité et durée de consommation	24
2. Prévalences des consommations en fonction de l'âge	25
2.1 Consommation d'alcool dans l'année	25
2.2 Alcoolisation Ponctuelle Importante	26
2.3 Ivresse.....	26
2.4 Consommation d'alcool quotidienne	26
2.5 Quantité et durée de consommation	28
3. Prévalences des consommations d'alcool en fonction des régions	29
3.1 Consommation quotidienne.....	30
3.2 Consommation hebdomadaire.....	31
3.3 Alcoolisation Ponctuelle Importante mensuelle.....	32
3.4 Alcoolisation Ponctuelle Importante hebdomadaire	33
3.5 Principaux types d'alcools consommés.....	34
4. Impacts sanitaires de l'alcool en France	37
4.1 Comorbidités liées à la consommation d'alcool	38
4.1 a) Alcool-dépendance	38
4.1 b) Maladie alcoolique du foie	42
4.1 c) Maladies cardio-vasculaires	43
4.1 d) Cancers	44
4.1 e) Blessures.....	48
4.2 Mortalité attribuable à l'alcool	49
4.2 a) Méthode d'évaluation actuelle en France.....	49

4.2 b)	Répartition de la mortalité selon le sexe et l'âge.....	51
4.2 c)	Répartition de la mortalité selon le niveau de consommation	53
5.	Évolution des consommations d'alcool en France.....	56
5.1	Tendance des comportements de consommations d'alcool	56
5.1 a)	Quantité d'alcool consommée par habitant	56
5.1 b)	Alcoolisation quotidienne	58
5.1 c)	Alcoolisation Ponctuelle Importante mensuelle.....	58
5.1 d)	Ivresse annuelle	59
5.2	Tendance des séjours de soins liés à l'alcool	60
5.2 a)	Intoxications aiguës d'alcool.....	61
5.2 b)	Dépendance et sevrage	61
5.2 c)	Effets à long terme de l'alcoolisation.....	61
5.2 d)	Conseils et surveillance pour alcoolisme	62
5.3	Tendance de la mortalité attribuable à l'alcool	63
5.3 a)	Mortalité liée aux cancers des voies aérodigestives supérieures.....	64
5.3 b)	Mortalité liée aux cirrhoses alcooliques.....	64
5.3 c)	Mortalité liée à des maladies mentales liées à l'alcool	65
5.4	Tendance des perceptions à l'égard des effets de l'alcool	67
II.	Alcoolo-dépendance : neurobiologie, vulnérabilité & dépistage.....	71
1.	Classifications de l'alcoolo-dépendance	71
1.1	Usage, mésusage et troubles de l'usage d'alcool	71
1.2	Classification Internationale des Maladies (CIM)	74
1.2 a)	Généralités.....	74
1.2 b)	Classification CIM-10	75
1.2 c)	Classification CIM-11	76
1.3	Classification DSM	79
1.3 a)	Généralités.....	79
1.3 b)	Classification DSM-IV-TR	79
1.3 c)	Classification DSM-5.....	79
2.	Physiopathologie de l'alcoolo-dépendance.....	82
2.1	Théories liées au développement de la dépendance.....	83
2.1 a)	Théorie du « renforcement positif – renforcement négatif ».....	83

2.1 b)	Théorie des « apprentissages aberrants ou de l'automatisme ».....	84
2.1 c)	Théorie de « sensibilisation motivationnelle ».....	84
2.1 d)	Théorie des « processus opposants » ou « allostasie hédonique »	84
2.1 e)	Théorie de « déficit du contrôle inhibiteur ».....	85
2.2	Mécanismes neurobiologiques de la dépendance.....	85
2.2 a)	Rôle central du circuit de la récompense dopaminergique.....	86
2.2 b)	Mise en place des processus opposants.....	89
2.2 c)	Genèse des habitudes de consommation	90
2.2 d)	Affaiblissement du contrôle inhibiteur.....	91
2.2 e)	Dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique	92
2.2 f)	Dysfonctionnement de la neurotransmission GABAergique	95
2.2 g)	Dysfonctionnement du système sérotoninergique.....	98
3.	Facteurs impliqués dans la vulnérabilité à l'alcool-dépendance	103
3.1	Exposition prénatale à l'alcool	103
3.2	Influences familiales	104
3.2 a)	Influences familiales spécifiques à l'alcool.....	104
3.2 b)	Influences familiales non-spécifiques à l'alcool	105
3.3	Facteurs génétiques	108
3.3 a)	Études d'épidémiologie génétique	108
3.3 b)	Études d'association pangénomique (GWAS).....	109
3.3 c)	Gènes du métabolisme de l'alcool	110
3.3 d)	Gènes impliqués dans la neurobiologie de la dépendance	111
4.	Repérage des mésusages d'alcool.....	116
4.1	Indicateurs sociaux et cliniques.....	116
4.2	Consommation déclarée d'alcool & Questionnaires de repérage	117
4.2 a)	Questionnaires AUDIT & AUDIT-C.....	117
4.2 b)	Questionnaire DETA (CAGE)	119
4.2 c)	Questionnaire FACE	120
4.3	Marqueurs biologiques de référence	122
4.3 a)	Volume Globulaire Moyen (VGM).....	123
4.3 b)	Transaminases : ASAT & ALAT.....	123
4.3 c)	Gamma-glutamyl transférase (γ -GT)	124
4.3 d)	Transferrine déficiente en carbohydrate (CDT).....	124

4.3 e)	Résumé des caractéristiques des biomarqueurs de repérage	125
III.	Prise en charge de l'alcool-dépendance.....	127
1.	Généralités	127
1.1	Objectif thérapeutique	127
1.2	Arbre décisionnel thérapeutique.....	129
1.3	Prise en charge d'une maladie chronique.....	131
2.	Interventions psycho-sociales dans l'alcool-dépendance	131
2.1	Interventions brèves	132
2.2	Entretiens motivationnels	133
2.3	Psychothérapies cognitives et comportementales	135
2.4	Entraînement à l'autocontrôle comportemental	137
2.5	Psychothérapies conjugales et familiales	138
2.6	Thérapies de groupe et groupes d'entraide	139
3.	Sevrage alcoolique	140
3.1	Physiopathologie	140
3.1 a)	Sevrage alcoolique	140
3.1 b)	<i>Delirium tremens</i>	141
3.2	Diagnostic.....	141
3.2 a)	Sevrage alcoolique	141
3.2 b)	<i>Delirium tremens</i>	144
3.3	Traitements du sevrage alcoolique	145
3.3 a)	Benzodiazépines	146
3.3 b)	Thiamine (vitamine B1)	147
3.3 c)	Apports hydriques et d'autres vitamines	150
3.4	Traitements des complications du sevrage.....	151
3.4 a)	Crises convulsives	151
3.4 b)	<i>Delirium tremens</i>	151
4.	Rechute après un sevrage alcoolique	152
4.1	Différentes étapes de la rechute	153
4.1 a)	Rechute émotionnelle	153
4.1 b)	Rechute mentale	153
4.1 c)	Rechute physique	154

4.2	Facteurs prédictifs de rechute	154
4.2 a)	Facteurs biologiques.....	155
4.2 b)	Facteurs psychologiques	155
4.2 c)	Facteurs sociaux	156
4.2 d)	Facteurs spirituels.....	157
4.3	Prévention de rechute	157
4.3 a)	Projet de soins en ambulatoire & Consultations en CSAPA.....	158
4.3 b)	CSAPA résidentiels & Hospitalisation complète.....	159
4.3 c)	Hospitalisation de jour	160
4.3 d)	Soins de Suite et de Réadaptation (SSR)	160
5.	Pharmacothérapie de l'alcool-dépendance	161
5.1	Médicaments du maintien de l'abstinence	161
5.1 a)	Acamprosate : traitement de première intention	161
5.1 b)	Naltrexone (chlorhydrate) : traitement de première intention.....	163
5.1 c)	Disulfirame : traitement de deuxième intention	166
5.2	Médicaments réducteurs de la consommation d'alcool	169
5.2 a)	Nalméfène	169
5.2 b)	Baclofène.....	173
6.	Perspectives des traitements médicamenteux.....	180
6.1	Médicaments ayant les résultats de recherche les plus prometteurs	180
6.1 a)	Oxybate de sodium.....	181
6.1 b)	Topiramate	182
6.1 c)	Gabapentine.....	184
6.1 d)	Ondansétron	185
6.1 e)	Varénicline	186
6.2	Autres médicaments en développement dans l'alcool-dépendance	188
6.2 a)	Médicaments réaffectés dans l'indication de l'alcool-dépendance	188
6.2 b)	Nouvelles molécules en développement	188
6.3	Vers une pharmacothérapie personnalisée : pharmacogénétique.....	196
	Discussion.....	199
	Annexes	201
	Bibliographie.....	210

Liste des figures

Figure 1 : Représentation d'une unité de verre standard par différents types de boissons alcoolisées [5].....	22
Figure 2 : Indicateurs de consommation d'alcool selon l'âge en France métropolitaine, 2017 [4]	27
Figure 3 : Distribution des moyennes du nombre de verres d'alcool consommés et du nombre de jours de consommation selon l'âge, parmi les consommateurs de 18 - 75 ans habitant en France métropolitaine, en 2017 [4]	29
Figure 4 : Prévalences régionales standardisées* de la consommation quotidienne d'alcool chez les adultes de 18 à 75 ans en France métropolitaine en 2017 et dans les DROM (hors Mayotte) en 2014 [7].....	30
Figure 5 : Prévalences régionales standardisées* des API mensuelles chez les adultes de 18 à 75 ans en France métropolitaine en 2017 et dans les DROM (hors Mayotte) en 2014 [8]	32
Figure 6 : Prévalences régionales standardisées* de la consommation hebdomadaire de vins, bières, alcools forts et autres types d'alcools chez les adultes de 18 - 75 ans en France métropolitaine en 2017 et dans les DROM (hors Mayotte) en 2014 [7].....	36
Figure 7 : Répartition des nouveaux cas de cancers attribuables à l'alcool selon le sexe et l'organe cible en France, 2015 [26]	46
Figure 8 : Quantité d'alcool mise en vente par habitant âgé de 15 ans et plus entre 1961 et 2019 (en litres d'alcool pur) [30]	57
Figure 9 : Pourcentage de la population française (18 - 75 ans) ayant consommé de l'alcool tous les jours au cours des 7 derniers jours, selon le sexe, en France, entre 2000 et 2017 [20]	58
Figure 10 : Pourcentage de la populations des 18 - 75 ans ayant déclaré une API au cours du mois, en France, entre 2005 - 2017 [20]	59
Figure 11 : Pourcentage de la population âgée de 18 à 75 ans ayant déclaré avoir été ivres au moins une fois dans l'année, en France, entre 2005 - 2017 [20]	59
Figure 12 : Nombre de séjours suivants les différences catégories de diagnostics principaux mentionnant l'alcool dans leur intitulé, 2005 – 2019 [20].....	62
Figure 13 : Taux de mortalité liée à l'alcool chez l'homme, en France, 2011 - 2016 (taux pour 100 000 habitants) [20]	65

Figure 14 : Taux de mortalité liée à l'alcool chez les femmes, en France, 2011 - 2016 (taux pour 100 000 habitants) [20]	66
Figure 15 : Évolution du seuil de dangerosité perçue de l'alcool entre 1999 et 2018 (en pourcentage) [20]	69
Figure 16 : Classement pyramidal (par ordre croissant de sévérité) de l'usage simple, du mésusage et des troubles liés à l'usage [38].....	74
Figure 17 : Représentation des codifications des troubles de l'usage d'alcool dans la CIM-10 pour [45].....	76
Figure 18 : Représentation des troubles de l'usage d'alcool dans le DSM-IV-TR <i>versus</i> le DSM-5 [45].....	80
Figure 19 : Représentation des théories de l'addiction [53].....	85
Figure 20 : Schématisation des 4 principales voies dopaminergiques [57]	87
Figure 21 : Schématisation des voies glutamatergiques, dopaminergiques et GABAergiques dans les régions méso-cortico-limbiques [64]	95
Figure 22 : Représentation schématique des différentes étapes de la biosynthèse à la dégradation de la sérotonine (5-HT) dans un neurone des noyaux du raphé [68].	100
Figure 23 : Représentation de la localisation des gènes DRD2 et ANKK1 sur le chromosome 11 [104].....	112
Figure 24 : Présentation de l'auto-questionnaire AUDIT-C [38].....	119
Figure 25 : Présentation du questionnaire DETA (en anglais, CAGE) [119].....	120
Figure 26 : Questionnaire FACE – <i>Fast Alcohol Consumption Evaluation</i> ou Formule pour Apprécier la Consommation par Entretien [38].....	121
Figure 27 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'alcoolodépendance [38] [142]	129

Liste des tableaux

Tableau 1 : Fréquence de consommation d'alcool en France métropolitaine en 2017, selon le sexe parmi les 18 - 75 ans [4]	23
Tableau 2 : Catégories des fortes consommations en France métropolitaine en 2017, selon le sexe parmi les 18-75 ans [4]	24
Tableau 3 : Mesures de consommation d'alcool en France métropolitaine en 2017 chez les adultes de 18 - 75 ans [4]	25
Tableau 4 : Évolution du sex-ratio selon l'âge et le mode de consommation d'alcool en France métropolitaine, 2017 [4].....	28
Tableau 5 : Prévalences* des troubles liés à la consommation d'alcool et de l'alcoolodépendance en France en 2016 (en %) [16].....	39
Tableau 6 : Caractéristiques des séjours et des patients hospitalisés en médecine-chirurgie-obstétrique (MCO) pour une pathologie liée à l'alcool en France, 2012 [17]	40
Tableau 7 : Caractéristiques des séjours et des patients accueillis en psychiatrie par une pathologie liée à l'alcool en France, 2012 [17].....	40
Tableau 8 : Caractéristiques des séjours et des patients accueillis en soins de suite et réadaptation (SSR) pour une pathologie liée à l'alcool en France, 2012 [17]	41
Tableau 9 : Nouveaux cas de cancers attribuables à l'alcool potentiellement évitables en 2015 par une réduction de 10% de la consommation* [26].....	47
Tableau 10 : Répartition du nombre de décès et les fractions attribuables à l'alcool par âge, sexe et cause de décès, France métropolitaine, 2015 [10]	52
Tableau 11 : Répartition du nombre de décès et les fractions attribuables à l'alcool par niveau de consommation, sexe et cause de décès, France métropolitaine, 2015 [10]	55
Tableau 12 : Évolution du nombre de séjours suivant les différentes catégories de diagnostics principaux mentionnant l'alcool dans leur intitulé, entre 2005 et 2019 [20]	63
Tableau 13 : Évolution moyenne annuelle des taux standardisés de mortalité pour les cirrhoses, les cancers des VADS et les maladies mentales liées à l'alcool chez les hommes [32]	66
Tableau 14 : Évolution moyenne annuelle des taux standardisés de mortalité pour les cirrhoses, les cancers des VADS et les maladies mentales liées à l'alcool chez les femmes [32]	66
Tableau 15 : Nouveau repère de consommation 2017 recommandé en France [39]	72
Tableau 16 : Différents seuils de consommation à risque selon l'OMS [40]	73

Tableau 17 : Définitions de l'usage nocif d'alcool selon la CIM10 <i>versus</i> la CIM-11	77
Tableau 18 : Définitions de l'alcool-dépendance selon la CIM-10 <i>versus</i> la CIM-11	78
Tableau 19 : Définitions des TUAL selon le DSM-IV-TR <i>versus</i> DSM-5 [51]	80
Tableau 20 : Organisation des éléments évalués par l'AUDIT en fonction du cadre de mésusage d'alcool [127]	118
Tableau 21 : Présentation des principales caractéristiques des biomarqueurs de référence dans le repérage d'un mésusage d'alcool [12] [38] [135] [138]	125
Tableau 22 : Présentation des échelles d'évaluation du sevrage alcoolique : échelle CIWA-Ar et index de Cushman [151]	144
Tableau 23 : Récapitulatif des données concernant des autres médicaments en cours de développement pour une extension d'indication dans l'alcool-dépendance [200]	190
Tableau 24 : Récapitulatif des données concernant des nouvelles molécules en cours de développement dans l'alcool-dépendance [200]	193
Tableau 25 : Récapitulatif des données pharmacogénétiques disponibles sur les médicaments ayant une AMM en France dans l'alcool-dépendance [113] [222]	197

Liste des abréviations et acronymes

5-HIAA	<i>5-HydroxyIndoleAcetic Acid</i>
5-HT	<i>5-HydroxyTryptamine (serotonin)</i>
5-HTT	<i>5-HydroxyTryptamine Transporter</i>
5-HTTLPR	<i>5-HydroxyTryptamine Transporter gene-Linked Polymorphic Region</i>
5'UTR	<i>5' Untranslated Transcribed Region</i>
AC	Adénylate cyclase
ActuSAM	Actualisation des principaux résultats de l'étude SAM – Stupéfiant et Accidents Mortels
ADH	Alcool déshydrogénase
ADN	Acide désoxyribonucléique
ALAT	Alanine Amino Transférase
ALD	Affections de Longue Durée
ALDH	Aldéhyde déshydrogénase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Adénosine monophosphate
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate
ANKK1	<i>Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1</i>
ANP	<i>Atrial Natriuretic Peptide</i>
API	Alcoolisation Ponctuelle Importante
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASAT	Aspartate Amino Transférase
ATP	Adénosine triphosphate
ATV	Aire Tegmentale Ventrale

AUDIT-C	<i>Alcohol Use Disorder Identification Test – Consumption</i>
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BNSD	<i>The Bed Nucleus of the Stria Terminalis</i> ou le noyau du lit de la stria terminalis
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CAARUD	Centre d’Accueil et d’Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues
CAUT	Centres d’Accueil d’Urgence et de Transition
CDT	<i>Carbohydrate Deficient Transferrin</i>
CeA	<i>The central nucleus of the amygdala</i> (le noyau central de l’amygdale)
CépiDC	Centre d’épidémiologie sur les causes médicales de décès
CIM	Classification Internationale des Maladies
CNAMTS	Caisse Nationale d’Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPF	Cortex Préfrontal
CRF	<i>Corticotropin-Releasing-Factor</i> ou corticolibérine
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
CSAPA	Centres de Soins d’Accompagnement et de Prévention en Addictologies
CT	Communautés Thérapeutiques
CTR	Centres Thérapeutiques Résidentiels
DAT	<i>Dopamine transporter</i> ou transporteur membranaire sélectif de la dopamine
DROM	Départements et Régions d’Outre-Mer
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual</i>
ECG	Électrocardiogramme
e.g.	<i>exempli gratia</i> , en latin signifié « par exemple »
EROPP	Enquête sur les Représentations, Opinions et Perceptions relatives aux Psychotropes.

FAA	Fraction Attribuable à l'Alcool
FAS	<i>Full Analysis Set</i> ou «ensemble d'analyse intégral »
FDA	<i>United States Food and Drug Administration</i> (Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
GABA	<i>Gamma-Amino-Butyric Acid</i>
GHS-R	<i>Growth Hormone (GH) Secretagogue Receptor</i> En français, récepteur à la ghréline, ou anciennement récepteur des sécrétagogues de l'hormone de croissance
GPR55	<i>G Protein-coupled Receptor 55</i>
GR	Globules Rouges
GWAS	<i>Genome-Wide Association Studies</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HHS	Hypothalamo-Hypophysaire-Surrénalien, En anglais, <i>Hypothalamo-Pituitary-Adrenal (HPA)</i>
HPST	Loi Hôpital, Patients, Santé et Territoire
IFSTTAR	Institut Français des Sciences et Technologies des Transports, de l'Aménagement et des Réseaux
IARC	<i>International Agency for Recherche on Cancer</i>
<i>i.e.</i>	<i>id est</i> , en latin signifié « c'est-à-dire »
iGluR	<i>ionotropic Glutamate Receptor</i>
IMAO	Inhibiteurs de la Monoamine-Oxydase
IMC	Indice de Masse Corporelle
Inpes	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Insee	Institut nation de la statistique et des études économiques
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale

IRSNa	Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
iv	intra-veineuse
JDC	Journée Défense et Citoyenneté
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MAO-A	Monoamine oxydase A
MCO	Médecine - Chirurgie – Obstétrique
mGluR	<i>metabotropic Glutamate Receptor</i>
MIF	<i>Macrophage migration Inhibitory Factor</i>
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives
MILDT	Mission Interministérielle de la Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie
NAc	Noyau Accumbens
NICE	National Institute for health and Care Excellence
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NNT	<i>Number needed to treat</i> ou le nombre de sujets à traiter
NTA	<i>National Treatment Agency for substance misuse</i> ou l'Agence nationale anglais pour traitement des mésusages de substances
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONISR	Observatoire National Interministérielle de la Sécurité Routière
OXR	<i>Orexin Receptor</i>
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PP	<i>Pellagra Preventing</i> ou vitamine B3 utilisé en prévention du pellagre
PTSD	<i>Post Traumatic Stress Disorder</i> ou Syndrome de Stress Post Traumatique

RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SADQ	<i>Severity of Alcohol Dependance Questionnaire</i>
SERT	<i>Serotonin Transporter</i>
SFA	Société Française d'Alcoologie
SLC6A4	<i>Solute Carrier Family 6 Member 4</i>
SNV	<i>Single Nucleotide Variant</i>
SMR	Service Médical Rendu
SSE	Statut Socio-Économique
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation
TDAA	Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TUAL	Troubles de l'Usage d'Alcool
TUS	Trouble d'Utilisation de Substances
UE	Union Européenne
VADS	Voies Aéro-Digestives Supérieures
VGM	Volume Globulaire Moyen
VMAT	<i>Vesicular Monoamine Transporter</i> ou transporteur vésiculaire des monoamines

Introduction

L'alcool est un produit psychoactif, une drogue particulière due à son statut. En effet, il s'agit d'une drogue légale. Sa consommation est largement banalisée. Dans la culture occidentale, il est l'emblème de la festivité, la convivialité et la sociabilité. En France, la consommation de vin à table est un acte très apprécié. Les raisons d'une consommation d'alcool sont nombreuses, souvent pour ressentir les effets plaisants, euphorisants procurés par le produit ou encore pour noyer les sentiments négatifs. Quelle que soit la raison, lorsque l'usage devient chronique et abusif, on observe le développement de la dépendance. Elle peut s'installer progressivement et aisément à l'insu de notre conscience.

L'alcool-dépendance est une maladie ancienne et populaire. Elle a toujours été évoquée comme étant un problème majeur de santé publique. Après de longues années de mise en application des politiques de sensibilisation et de lutte contre l'alcoolisme, y'a-t-il eu des évolutions dans l'attitude des Français à l'égard de l'usage d'alcool ? Et quel est l'état des lieux des consommations de la population aujourd'hui ? De même, il y a des questions qui reviennent fréquemment à propos de la dépendance à l'alcool, telles que : à partir de quel moment peut-on considérer qu'une personne est dépendante ? Y'a-t-il une guérison possible de cette pathologie ?

Ainsi, pour tenter de répondre à ces questions, ce document est proposé comme une revue sur les données actuelles de l'alcool-dépendance. Il est présenté en trois grandes parties et focalisé principalement sur deux aspects à savoir l'épidémiologie et la prise en charge de la maladie.

La première partie est un bilan des données récentes disponibles sur les consommations d'alcool en France. Ces données seront mises en relation avec les impacts observés sur la santé publique en termes de morbidité, mortalité et de coût social. Ensuite, les tendances des données épidémiologiques et l'évolution de la perception de la population concernant l'usage et les effets de l'alcool, seront décrites. L'ensemble de ces observations vont nous permettre de mieux apprécier les changements positifs consécutifs aux politiques de prévention contre l'alcoolisme.

La deuxième partie sera dédiée à la présentation des caractéristiques de l'alcool-dépendance. Nous aborderons successivement : la classification de la pathologie, ses critères de diagnostic, les mécanismes neuronaux du développement de la dépendance, les facteurs de vulnérabilité à la maladie et les moyens utilisés pour un repérage précoce des comportements de mésusage. Dans l'ensemble, cette partie va mettre en lumière la complexité de la maladie. Ce sont des

données indispensables pour comprendre les difficultés rencontrées dans le parcours de soins de cette dépendance.

La troisième partie sera consacrée à la description de la prise en charge de la maladie, dont l'organisation du parcours de soins. Elle sera axée sur la pharmacothérapie. Les particularités des médicaments disponibles actuellement seront détaillées. Et la dernière section sera réservée à la présentation des perspectives de développement des traitements médicamenteux.

Enfin, une discussion finale clôturera ce travail et permettra d'examiner les principales constatations faites sur l'ensemble des données présentées.

I. État des lieux des consommations d'alcool en France

Pour se rendre compte de l'état actuel de l'alcoolisation en France, d'abord il est essentiel d'observer, au préalable, les caractéristiques et la répartition des consommations d'alcool de la population française. Par la suite, on prendra en considération les impacts médico-sociaux engendrés par l'alcool pour rendre compte de son poids sur le système de soins actuel. En dernier lieu, l'observation des évolutions à long terme des usages d'alcool et des perceptions publiques de la dangerosité du produit, permettra de comprendre l'importance des investissements des pouvoirs publics dans la lutte contre l'alcoolisme.

Il est à noter que les données épidémiologiques des consommations d'alcool chez les adolescents de 17 ans ne seront pas présentées. En raison des politiques publiques strictes de prévention contre l'usage d'alcool chez des mineurs en France, les taux des consommations à risque de dépendance sont faibles [1] [2]. De ce fait, seules des tendances de consommation et des conséquences de morbi-mortalité chez des adultes de 18 - 75 ans seront décrites et discutées dans les sections suivantes.

1. Prévalences des consommations en fonction du sexe

Les données les plus récentes relatives à la consommation d'alcool chez les adultes en France ont été collectées, analysées lors de l'enquête Baromètre 2017. Il s'agit d'une enquête nationale réalisée entre janvier et juillet 2017. Elle est publiée en février 2019 par le Baromètre de Santé Publique France, un observatoire créé en 1992 par l'Inpes (devenu Santé publique France en 2016). Il a pour objectif d'étudier, à travers des enquêtes périodiques, la perception des risques et les comportements de santé dans la population française. Les informations recueillies sont mises à profit dans l'élaboration et l'évaluation de la politique de santé publique [3]. L'enquête Baromètre 2017 [4] a été menée sur 25 319 sujets, soit un taux de participation de 48,5%. Ainsi, il constitue une représentation satisfaisante de la population générale.

Pour information, l'unité standard utilisée dans le domaine de l'alcoologie pour mesurer des consommations d'alcool dans la population, est le verre standard. Par convention, un verre standard correspond à 10 g d'alcool pur. En connaissant le degré (°) d'alcool pur contenu dans une boisson alcoolisée et son volume, il est possible de faire la conversion en unité de verre standard (**Figure 1**). Par exemple : un verre de whisky 40° (2,5 cl) = $40 \text{ g d'alcool} / 10 \text{ cl} * 2,5 \text{ cl} = 10 \text{ g d'alcool pur} = 1 \text{ verre standard}$.

Figure 1 : Représentation d'une unité de verre standard par différents types de boissons alcoolisées [5]



Source : Alcool-Info-Service

L'analyse de la répartition des consommations d'alcool en fonction du sexe porte sur les principaux comportements d'alcoolisation : alcoolisation au cours de l'année, consommation quotidienne, Alcoolisation Ponctuelle Importante (API) et ivresse. La quantité et la durée moyenne des consommations sont également étudiées.

1.1 Alcoolisation au cours de l'année

Parmi les participants à l'enquête Baromètre 2017 [4], 86,5% des sujets âgés de 18 - 75 ans ont déclaré avoir consommé de l'alcool au cours des 12 derniers mois. Concernant la répartition des sexes, on observe une parité hommes - femmes dans l'évaluation globale des consommateurs : sex-ratio de 1.1. La disparité des sexes est constatée lors de l'augmentation de la fréquence des consommations. Elle s'accroît chez les sujets ayant une consommation régulière toutes les semaines (**Tableau 1**).

En revanche, la tendance s'inverse dans le groupe des abstinents (13,5%). Ils sont composés majoritairement de femmes : sex-ratio de 0,65 soit 1,5 fois plus de femmes que d'hommes.

1.2 Consommation quotidienne

Concernant le cas particulier de consommation quotidienne, ce comportement d'usage peut entraîner un risque d'addiction à long terme. Chez les adultes de 18 - 75 ans, la prévalence

affiche un taux de 10% en 2017. La proportion chez les hommes est de 15,2%. Chez les femmes, elle est de 51%. Ainsi, le sex-ratio est relativement élevé avec 3 hommes pour une femme.

Tableau 1 : Fréquence de consommation d'alcool en France métropolitaine en 2017, selon le sexe parmi les 18 - 75 ans [4]

Fréquence de consommation au cours des 12 derniers mois	Total	Homme	Femme	Sex-ratio
Abstinence à vie	5,4%	3,9%	6,9%	0,6
Abstinence année	8,1%	6,7%	9,4%	0,7
< 1 fois par mois	27,2%	17,7%	36,2%	0,5
≥ 1 fois par mois mais moins d'une fois par semaine	19,3%	19,1%	19,5%	1,0
1 - 3 fois par semaine	25,0%	29,8%	20,3%	1,5
4 - 6 fois par semaine	5,1%	7,6%	2,6%	2,9
Tous les jours	10,0%	15,2%	5,1%	3,0
Total des consommateurs dans l'année	86,5%	89,4%	83,7%	1,1

Source : Baromètre de Santé publique 2017

Concernant les catégories des consommateurs excessifs, ils sont représentés par les sujets ayant des épisodes d'alcoolisation ponctuelle importante (API) ou des épisodes d'ivresse au cours des 12 derniers mois.

1.3 Alcoolisation Ponctuelle Importante

Par définition, une API désigne une consommation excessive d'au moins six verres standards en une seule occasion. Les sujets ayant fait l'expérience d'une API dans l'année, représentent 35,6% des consommateurs d'alcool. Parmi eux, 16,2% ont connu une API tous les mois et seulement 4,6% ont des épisodes d'API toutes les semaines. Les sex-ratio hommes/femmes observés sont élevés, passant de 3,3 pour le groupe des API mensuelles à 4,7 pour le groupe des API hebdomadaires (**Tableau 2**). Cela signifie que l'écart entre les sexes augmente avec la fréquence des API [4].

1.4 Ivresse

Quant à l'ivresse, il s'agit là d'une notion plus subjective. Les représentations de l'état d'ivresse sont variables d'une personne à une autre. Elles font intervenir en général trois paramètres : la quantité d'alcool absorbée, les effets physiques visibles et les perceptions internes. Dans l'ensemble, les vomissements survenus suite à une consommation abusive d'alcool, sont

souvent considérés comme les premiers signes marquant le début de l'ivresse. Vient ensuite la perte de contrôle d'intensité variable au niveau du corps et de l'esprit. Le dernier stade (« ivre mort ») est en général assimilé aux chutes et au coma éthylique (intoxication aiguë) [6].

En France, 20,7% des consommateurs d'alcool ont déclaré avoir connu au moins un épisode d'ivresse au cours de l'année 2017. Au sein de ces sujets, 9,7% ont eu des ivresses répétées (≥ 3 épisodes/an) et 4,1% des ivresses régulières (≥ 10 épisodes/an). Le sex-ratio est respectivement de 2,8 à 3,6 dans ces deux dernières strates (**Tableau 2**). Ainsi, la prédominance masculine devient plus importante, caractérisée par une haute fréquence des ivresses [4].

Tableau 2 : Catégories des fortes consommations en France métropolitaine en 2017, selon le sexe parmi les 18-75 ans [4]

	Total	Homme	Femme	Sex-ratio
Alcoolisations Ponctuelles Importantes** (API)				
≥ 1 fois au cours des 12 derniers mois	35,2%	49,6%	21,4%	2,3
≥ 1 fois par mois	16,2%	25,2%	7,6%	3,3
≥ 1 fois par semaine	4,6%	7,6%	1,6%	4,7
Ivresse**				
≥ 1 fois au cours la vie	63,4%	78,5%	49,1%	1,6
≥ 1 fois au cours des 12 derniers mois	20,7%	28,6%	13,2%	2,2
≥ 3 fois au cours des 12 derniers mois	9,7%	14,5%	5,1%	2,8
≥ 10 fois au cours des 12 derniers mois	4,1%	6,5%	1,8%	3,6

** Les modalités ne sont pas exclusives : 35,2% chez les 18 - 75 ans ont connu une alcoolisation ponctuelle importante dans l'année, incluant les 16,2% qui en ont connu tous les mois.

Source : Baromètre de Santé publique France 2017.

L'analyse approfondie des différentes habitudes de consommation excessive, met en évidence une disparité des sexes évoluant vers une consommation d'alcool plus masculine au fur et à mesure de l'élévation de la fréquence d'usage.

1.5 Quantité et durée de consommation

Globalement en 2017, les Français consomment en moyenne 2,3 verres standards/jour. Chez les hommes, la consommation est de 2,8 verres standards/jour. Elle est 1,6 fois plus importante que celle observée chez les femmes avec 1,8 verres standards/jour.

Le nombre moyen de jours de consommation d'alcool est de 98 jours (1/4 de l'année) par habitant âgé de 18 - 75 ans. Le sex-ratio est de 2,0 avec 128 jours observés chez les hommes (1/3 de l'année) contre seulement 66 jours chez les femmes (1/5 de l'année) (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Mesures de consommation d'alcool en France métropolitaine en 2017 chez les adultes de 18 - 75 ans [4]

	Total	Homme	Femme	Sex-ratio
Nombre de verres consommés un jour de consommation*	2,3	2,8	1,8	1,6
Nombre de jours de consommation d'alcool/an*	98	128	66	2

* Parmi les consommateurs d'alcool dans l'année (85,6% des sujets inclus dans l'enquête 2017)

Source : Baromètre de Santé publique 2017.

2. Prévalences des consommations en fonction de l'âge

L'analyse de la répartition des consommations en fonction de l'âge s'effectue dans les mêmes groupes de consommateurs présentés précédemment.

2.1 Consommation d'alcool dans l'année

En 2017, la France compte en moyenne 86,5% de consommateurs d'alcool parmi la population âgée de 18 à 75 ans. Cette prévalence nationale varie entre 82,5% et 92,3% en fonction les différentes classes d'âge : 18 - 24 ans (83,8%), 25 - 34 ans (82,5%), 35 - 44 ans (83,2%), 45 - 54 ans (87%), 55 - 64 ans (89,8%) et 65 - 75 ans (92,3%). Dans l'ensemble, malgré les faibles variations des pourcentages observés, il existe tout de même une légère tendance à la hausse de consommation d'alcool avec l'âge et plus précisément à partir de 45 ans (**Figure 2 p. 27**).

Quant aux sex-ratio, ils sont tous proches de 1 quelle que soit la catégorie d'âge (**Tableau 4 p. 28**). Cela signifie, on observe une homogénéité des sexes chez l'ensemble des consommateurs d'alcool dans l'année sans distinction d'âge. En revanche, il existe une hétérogénéité importante entre les hommes et les femmes dans les comportements de consommation en fonction des tranches d'âge (**Figure 2 p. 27**).

2.2 Alcoolisation Ponctuelle Importante

Concernant le groupe des consommateurs excessifs ayant eu au moins une API dans l'année, il est constitué majoritairement de jeunes adultes de 18 à 34 ans : 54,1% chez des 18 - 24 ans (54,1%) et 48,8% chez des 25 - 34 ans. Le taux des API diminue progressivement avec l'âge après 35 ans, pour atteindre 19,7% chez des 65 - 75 ans (**Figure 2 p. 27**).

Quant à la comparaison entre les sexes, les jeunes femmes de 18 - 24 ans ont quasiment le même comportement de consommation excessive que le sexe opposé (sex-ratio 1,5). Cependant, l'hétérogénéité en faveur des hommes s'accroît progressivement avec l'âge. Dans la dernière tranche d'âge de 65 - 75 ans, le sex-ratio est de 3,8, soit près de 4 fois plus d'hommes que de femmes (**Tableau 4 p. 28**).

2.3 Ivresse

Les mêmes constats s'appliquent pour le groupe des consommateurs ayant connu au moins 10 épisodes d'ivresse dans l'année. Ce groupe est aussi représenté en grande partie par les 18 - 34 ans avec 13,4% chez les 18 - 24 ans et 9,0% chez les 25 - 34 ans (**Figure 2 p. 27**). Ce comportement de consommation excessive devient plus rare à partir de 35 ans. Enfin, il est identifié chez seulement 0,2% des sujets âgés de 65 - 75 ans.

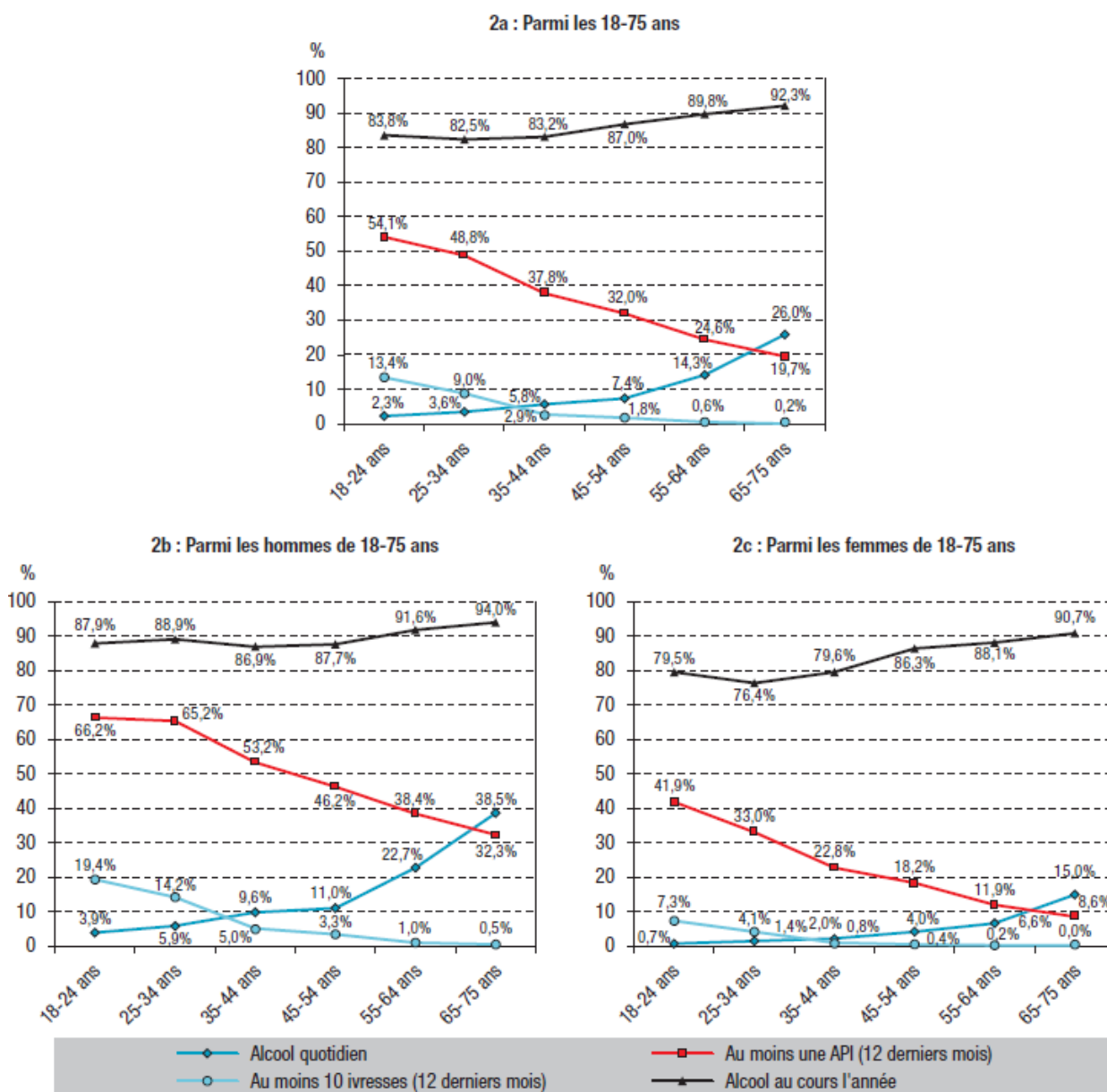
Les ivresses régulières semblent plus fréquentes chez les hommes quel que soit le groupe d'âge. En effet, les sex-ratio sont relativement importants. Ils varient entre 2,7 et 8,3 pour les différentes tranches d'âges de 18 à 64 ans. Chez les 65 - 75 ans, il n'y a quasiment pas de femme (**Tableau 4 p. 28**).

2.4 Consommation d'alcool quotidienne

Concernant le groupe des consommateurs quotidiens, il est représenté majoritairement par une population âgée entre 55 et 75 ans. En effet, le taux de prévalence augmente progressivement avec l'âge. Il passe de 2,3% chez les 18 - 24 ans à 14,3% chez les 55 - 64 ans et 26% chez les 65 - 75 ans (**Figure 2 p. 27**). Il est vraisemblable que les consommateurs d'alcool ont tendance à modifier leurs modes de consommations excessives en une consommation plus régulière au cours du temps.

De plus, le comportement de consommation quotidienne s'avère typiquement masculin. Le sex-ratio hommes/femmes varie entre 2,75 et 5,6 pour les tranches d'âge de 18 à 75 ans (Tableau 4 p. 28). Le risque de dépendance à l'alcool concerne donc plus souvent les hommes que les femmes.

Figure 2 : Indicateurs de consommation d'alcool selon l'âge en France métropolitaine, 2017 [4]



Source : Baromètre de Santé publique France 2017.

Tableau 4 : Évolution du sex-ratio selon l'âge et le mode de consommation d'alcool en France métropolitaine, 2017 [4]

Âge	Alcool au cours de l'année	Sex-ratio (Hommes versus Femmes)		Alcool quotidien
		≥ 1 API (12 derniers mois)	≥ 10 ivresses (12 derniers mois)	
18 - 24 ans	1,1 (87,9% vs 79,5%)	1,6 (66,2% vs 41,9%)	2,7 (19,4% vs 7,3%)	5,6 (3,9% vs 0,7%)
24 - 34 ans	1,2 (88,9% vs 76,4%)	2,0 (65,2% vs 33,0%)	3,5 (14,2% vs 4,1%)	4,2 (5,9% vs 1,4%)
35 - 44 ans	1,1 (86,9% vs 79,6%)	2,3 (53,2% vs 22,8%)	6,3 (5,0% vs 0,8%)	4,8 (9,6% vs 2,0%)
45 - 54 ans	1,0 (87,7% vs 86,3%)	2,5 (46,2% vs 18,2%)	8,3 (3,3% vs 0,4%)	2,75 (11,0% vs 4,0%)
55 - 64 ans	1,0 (91,6% vs 88,1%)	3,2 (38,4% vs 11,9%)	5,0 (1,0% vs 0,2%)	3,4 (22,7% vs 6,6%)
65 - 75 ans	1,0 (94,0% vs 90,7%)	3,8 (32,3% vs 8,6%)	∞ (0,5% vs 0,0%)	4,5 (38,5% vs 8,6%)

Source : Baromètre de Santé publique France 2017.

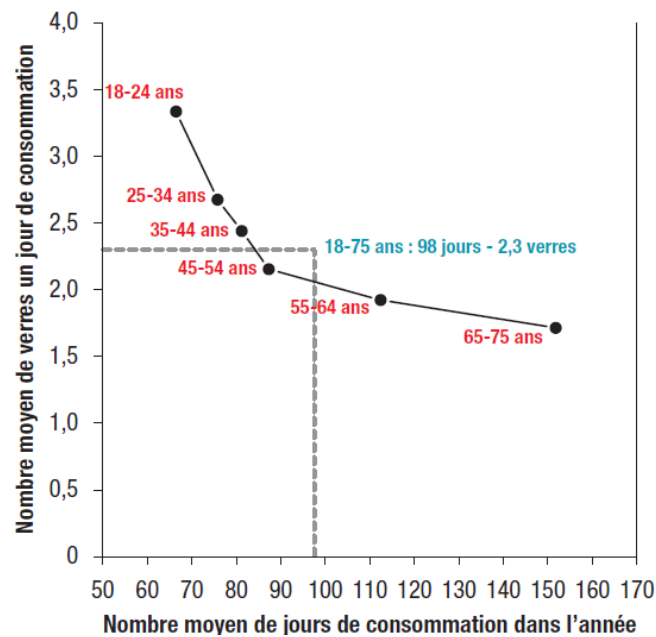
2.5 Quantité et durée de consommation

Comparée à l'analyse approfondie des différents groupes de consommateurs excessifs et réguliers présentés précédemment, l'observation de la quantité et de la durée cumulée de la consommation peut encore mieux mettre en évidence les caractéristiques du changement des habitudes de consommation d'alcool en fonction de l'âge (**Figure 3**).

Dans l'ensemble, les sujets de 18 - 75 ans consomment en moyenne 2,3 verres standards/jour sur une durée de 98 jours au cours l'année 2017. Chez les plus jeunes de 18 - 24 ans, la consommation est de 3,3 verres standards/jour, soit la quantité la plus élevée parmi toutes les tranches d'âge étudiées. Cette consommation décroît progressivement avec 1,7 verres standards/jour chez les 65 - 75 ans.

Inversement, la durée de consommation augmente nettement en fonction de l'âge, passant de 67 jours pour les 18 - 24 ans à 152 jours pour les 65 - 75 ans, qui constituent la durée cumulée de consommation la plus longue comparée aux autres tranches d'âge.

Figure 3 : Distribution des moyennes du nombre de verres d'alcool consommés et du nombre de jours de consommation selon l'âge, parmi les consommateurs de 18 - 75 ans habitant en France métropolitaine, en 2017 [4]



Source : Baromètre de Santé publique France 2017.

Ainsi, l'évolution des consommations d'alcool dépendante de l'âge se caractérise à la fois par une diminution du nombre de verres par jour et une augmentation du nombre de jours de consommation à mesure que l'âge avance.

3. Prévalences des consommations d'alcool en fonction des régions

Outre les disparités liées au sexe et à l'âge, la consommation d'alcool en France affiche également des hétérogénéités régionales pour différents types d'usage et de boissons consommées.

L'analyse de la cartographie des consommations chez les adultes prend en compte les niveaux d'usages à risques présentés ci-dessous et les différents types d'alcool consommés :

- Les consommations régulières : quotidienne et hebdomadaire
- Les API : mensuelle et hebdomadaire.

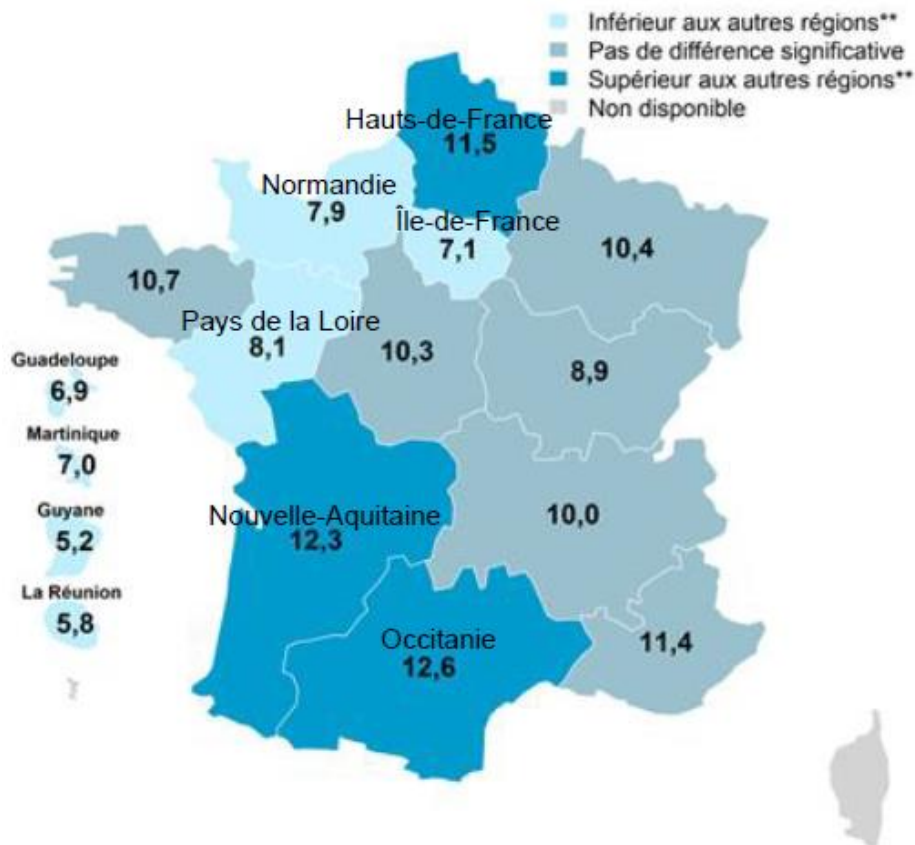
3.1 Consommation quotidienne

Concernant la consommation quotidienne d'alcool chez les adultes de 18 - 75 ans, la prévalence nationale est de 10% en 2017. Elle varie entre 7,1% et 12,6% en fonction des régions (**Figure 4**). Selon les analyses comparatives du Baromètre Santé 2017 [7], seules les données de certaines régions ressortent significativement différentes par rapport au reste du pays.

Parmi ces résultats, l'Île-de-France est la région qui présente la plus faible part de consommation quotidienne d'alcool (7,1%), suivie de la Normandie (7,9%) et des Pays de la Loire (8,1%). À l'opposé, l'Occitanie affiche la plus forte part (12,6%) comparée aux autres régions. La Nouvelle-Aquitaine (12,3%) se classe en deuxième position et vient ensuite la région Hauts-de-France (11,5%).

Concernant les DROM, les prévalences de consommation quotidienne rapportées en 2014 sont comparables entre elles et significativement moins élevées par rapport à la moyenne nationale.

Figure 4 : Prévalences régionales standardisées* de la consommation quotidienne d'alcool chez les adultes de 18 à 75 ans en France métropolitaine en 2017 et dans les DROM (hors Mayotte) en 2014 [7]



* *Prévalence standardisée sur le sexe croisé par l'âge pour 100 habitants, population de référence : Insee, enquête emploi 2016.*

** *Différence significative entre la prévalence observée dans une région donnée et celle de l'ensemble des autres régions. Le test de comparaison utilisé est un chi-deux de Pearson avec correction d'ordre deux de Rao-Scott et le seuil de significativité est fixé à 5%.*

Sources : Baromètre de Santé publique France 2017 (Santé publique France), Baromètre santé DROM 2014 (Inpes)

L'évolution de la consommation quotidienne d'alcool entre 2000 et 2017 [7] est marquée par une décroissance remarquable des taux de prévalence brute, en particulier dans les quatre régions suivantes :

- L'Occitanie : même si la région présente la plus forte baisse de -15,6 points (13,4% en 2017 vs 29,0% en 2000), elle reste cependant en tête du classement des prévalences les plus élevées.
- La Nouvelle-Aquitaine : la région montre également une diminution importante de -14,6 points (12,9% en 2017 vs 27,5% en 2000), mais elle est malgré tout placée au deuxième rang.
- L'Île-de-France : la région affiche une baisse notable de -13,8 points (6,1% en 2017 vs 19,9% en 2000) et possède ainsi la prévalence la plus faible des régions métropolitaines.
- Les Pays de la Loire : la région présente une baisse de -13 points (8,2% en 2017 vs 21,2% en 2000) et compte parmi les trois régions dont les consommations quotidiennes sont significativement les moins fréquentes.

3.2 Consommation hebdomadaire

Elle est particulièrement fréquente chez les jeunes de 18 - 30 ans. La prévalence nationale est relativement élevée de 32,5% en France métropolitaine, c'est-à-dire un jeune français sur trois consomme de l'alcool au moins une fois par semaine. Du point de vue des régions, la variation des prévalences se situe entre 23,3% et 43,5% [7].

Les habitants de la Bretagne (43,5%) et des Pays de Loire (40,7%), sont statistiquement plus nombreux à consommer de l'alcool par semaine. La région Hauts-de-France (23,2%) est la seule région qui se distingue par une prévalence de consommation hebdomadaire significativement inférieure à la moyenne nationale [7].

Pour les DROM, les proportions de consommations hebdomadaires d'alcool en 2014 sont dans l'ensemble plus élevées que la moyenne nationale et significativement supérieures en Martinique (47,7%) et en Guyane (43,4%) [7].

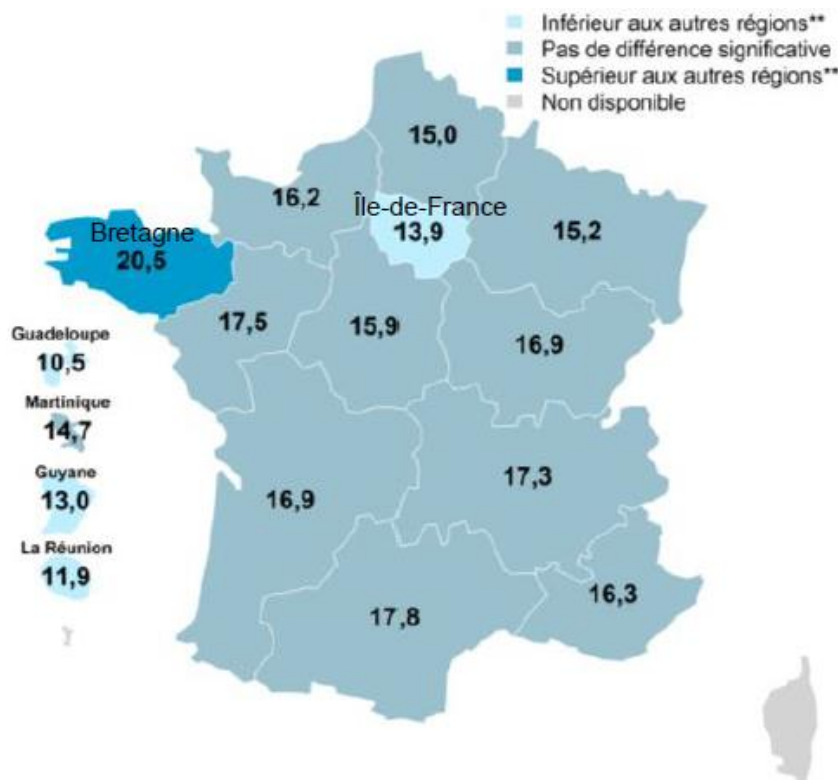
3.3 Alcoolisation Ponctuelle Importante mensuelle

La prévalence nationale d'API mensuelle chez les adultes de 18 - 75 ans, s'élève à 16,2% en 2017 et varie entre 13,9% et 20,5% en fonction des régions (**Figure 5**) [7]. Autrement dit, en moyenne, un français sur six déclare avoir au moins une consommation importante de 6 verres standards tous les mois.

Seule l'Île-de-France (13,9%) présente une proportion d'API mensuelles significativement plus faible par rapport aux autres régions. À l'opposé, la Bretagne (20,5%) a une prévalence significativement plus élevée que le reste du pays [7].

Pour les DROM, les prévalences d'API mensuelles mesurées en 2014 sont statistiquement plus basses que la moyenne nationale, excepté en Martinique [7].

Figure 5 : Prévalences régionales standardisées* des API mensuelles chez les adultes de 18 à 75 ans en France métropolitaine en 2017 et dans les DROM (hors Mayotte) en 2014 [8]



* Prévalence standardisée sur le sexe croisé par l'âge pour 100 habitants, population de référence : Insee, enquête emploi 2016.

** Différence significative entre la prévalence observée dans une région métropolitaine et celle de l'ensemble des autres régions métropolitaines, ou différence significative entre la prévalence observée dans un DROM et celle de France métropolitaine. Le seuil de significativité est fixé à 5%.

Sources : Baromètre de Santé publique France 2017 (Santé publique France), Baromètre santé DROM 2014 (Inpes)

Entre 2005 et 2017, la France métropolitaine affiche une tendance à la hausse des prévalences régionales des API mensuelles. La croissance de ces prévalences brutes est significative dans les cinq régions suivantes [7] :

- La Bretagne connaît la plus importante hausse de +3,4 points (16,9% en 2005 vs 20,3% en 2017) et détient ainsi la plus forte prévalence des API mensuelles.
- L'Auvergne-Rhône-Alpes présente une forte hausse de +2,4 points (14,9% en 2005 vs 20,3% en 2017).
- La Normandie a une faible proportion des consommations régulières, mais connaît cependant une hausse notable des API mensuelles de +2,1 points (13,9% en 2005 vs 16% en 2017).
- L'Île-de-France connaît une baisse significative des consommations régulières, mais fait face à une hausse des API mensuelles de +1,7 points (12,7% en 2005 vs 14,4% en 2017).
- La Provence-Alpes-Côte d'Azur affiche une hausse de +1,6 points (14,2% en 2005 vs 15,8% en 2017).

3.4 Alcoolisation Ponctuelle Importante hebdomadaire

Les jeunes de 18 - 30 ans sont les principaux concernés par cette consommation excessive et régulière d'alcool. La prévalence nationale est de 9% en 2017 et varie entre 6,6% et 11,3% en fonction des régions. Cela signifie qu'en moyenne, près d'un jeune français sur dix déclare avoir connu au moins un épisode d'API toutes les semaines. Dans l'ensemble, les prévalences régionales d'API hebdomadaires ne diffèrent pas significativement de la moyenne nationale.

Concernant les DROM, les proportions observées en 2014 sont comparables à la moyenne nationale, excepté pour la Réunion (5,1%) où la prévalence est significativement plus faible [8].

3.5 Principaux types d'alcools consommés

En plus de la disparité régionale des niveaux d'usage de l'alcool, les préférences régionales en termes de boissons alcoolisées sont également très différentes. Cette hétérogénéité est mise en évidence par la répartition des prévalences de la consommation hebdomadaire en fonction des alcools : vins, bières, alcools forts et autres types d'alcools, dont les données sont issues du Baromètre Santé 2017 (**Figure 6 p. 36**) [7].

➤ **Le vin**

C'est l'alcool le plus populaire chez les adultes de 18 - 75 ans en 2017, avec la plus forte prévalence nationale de consommation hebdomadaire de 30%. Les fluctuations régionales oscillent entre 21,9% et 35,8%. Parmi elles, la Bretagne (35,8%) et les régions viticoles du Sud englobant la Nouvelle-Aquitaine (34,8%), l'Occitanie (33,0%) et l'Auvergne-Rhône-Alpes (32,8%), sont les plus consommatrices de vin. À l'inverse, les régions du nord de la France : les Hauts-de-France (21,9%), la Normandie (24,1%), et le Grand Est (27,4%), ont des taux de consommation hebdomadaire statistiquement inférieurs aux autres régions.

Quant aux DROM, en 2014 leur consommation de vin est significativement plus basse que la moyenne nationale (**Figure 6 p. 36**).

➤ **La bière**

Au second rang du classement des alcools préférés des français en 2017, sa prévalence hebdomadaire est de 17,2%, variant entre 13,0% et 23,2% selon les régions. Les habitants du Nord de la France : la Bretagne (23,2%), les Hauts-de-France (19,8%) et le Grand Est (19,8%), sont les plus concernés. En revanche, elle est significativement moins consommée en Île-de-France (13,0%) et en Centre-Val de Loire (13,6%).

Concernant les DROM, la consommation de bière en 2014 est statistiquement plus élevée que la moyenne nationale, excepté pour la Guadeloupe (**Figure 6 p. 36**).

➤ **Les alcools forts (degré d'alcool souvent supérieur à 18°)**

Ce sont les moins consommés en France. La prévalence de consommation hebdomadaire est de 9,7% en 2017 et varie selon les régions entre 7,0% et 13,1%. La consommation d'alcools forts est significativement plus fréquente dans les régions du nord-ouest : la Normandie (12,6%), la

Bretagne (11,6%) et les Pays de la Loire (13,1%). Les plus faibles consommations sont observées en Grand Est (7,0%) et en Île-de-France (8,0%).

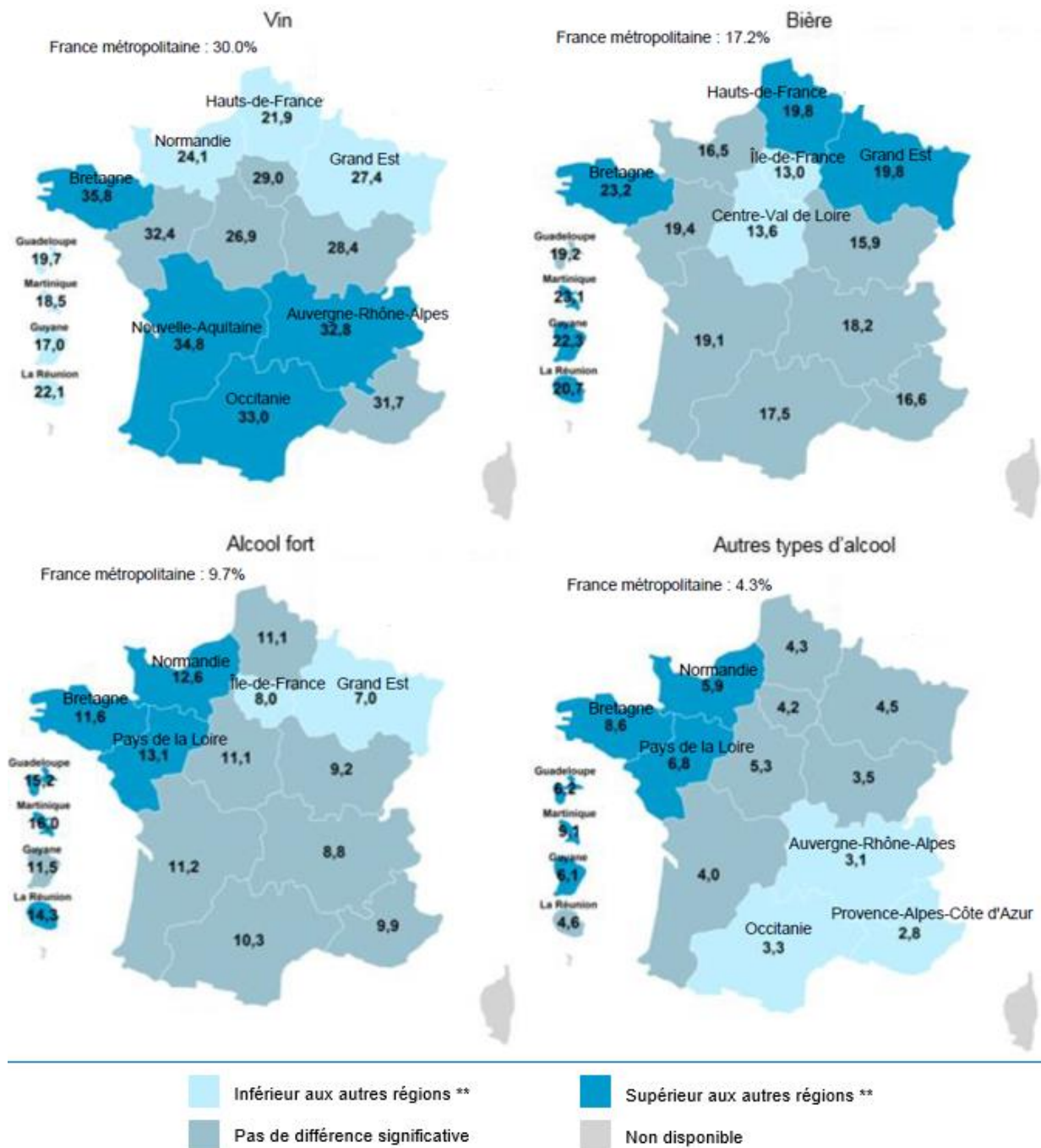
Pour les DROM, les prévalences de consommation d'alcools forts en 2014 sont significativement supérieures à la moyenne nationale, excepté pour la Guyane (**Figure 6 p. 36**).

➤ **Autres types d'alcools**

La prévalence nationale s'élève à 4,3% en 2017 et varie entre 2,8% et 8,6% en fonction des régions. La consommation hebdomadaire est significativement plus importante dans les régions du nord-ouest : la Bretagne (8,6%), les Pays de la Loire (6,8%), la Normandie (5,9%) et est plus faible dans les régions du sud-est : la Provence-Alpes-Côte d'Azur (2,8%), l'Auvergne-Rhône-Alpes (3,1%) et l'Occitanie (3,3%).

Dans les DROM, en 2014, les consommations d'autres types d'alcools sont statistiquement supérieures à la moyenne nationale, excepté pour la Réunion (**Figure 6 p. 36**).

Figure 6 : Prévalences régionales standardisées* de la consommation hebdomadaire de vins, bières, alcools forts et autres types d'alcools chez les adultes de 18 - 75 ans en France métropolitaine en 2017 et dans les DROM (hors Mayotte) en 2014 [7]



* Prévalence standardisée sur le sexe croisé par l'âge pour 100 habitants, population de référence : Insee, enquête emploi 2016.

** Différence significative entre la prévalence observée dans une région donnée et celle de l'ensemble des autres régions. Le test utilisé est un chi-deux de Pearson avec correction d'ordre deux de Rao-Scott et le seuil de significativité est fixé à 5%.

Sources : Baromètre de Santé publique France 2017 (Santé publique France), Baromètre santé DROM 2014 (Inpes)

En résumé, le vin est l'alcool préféré des régions viticoles du sud. La bière est plus couramment consommée dans le nord et l'est du pays. L'ouest est plus concerné par la consommation d'alcools forts et d'autres types d'alcools [7]. Quant aux DROM, leurs préférences sont pour la bière, les alcools forts et les autres types d'alcools.

4. Impacts sanitaires de l'alcool en France

L'alcool est un des produits psychoactifs les plus utilisés en France [9], dont la commercialisation et la consommation sont largement banalisées. La perception des risques liés à l'usage d'alcool sur la santé à long terme est sous-estimée par les consommateurs. Pourtant, l'alcoolisation abusive et chronique a des impacts importants sur la morbidité et la mortalité, avec un coût social élevé. Elle constitue ainsi une préoccupation majeure de santé publique.

L'évaluation de la morbi-mortalité attribuable à l'alcool peut s'effectuer de différentes façons :

- Évaluation de la morbi-mortalité : la méthode consiste à analyser directement les données de **la prévalence** (qui est la proportion de malades ou de décès dans la population à un moment donné), ou de **l'incidence** (qui indique la proportion de nouveaux malades ou décès dans la population sur une période fixe).
- Estimation de la mortalité : la méthode utilise une approche par **Fraction Attribuable à l'Alcool** (FAA) qui définit, pour une cause de décès donnée, la proportion de décès dus à la consommation d'alcool. L'estimation de la FAA combine les données de consommation avec le risque relatif de décès en supposant un temps de latence de plus de 10 ans entre les consommations d'alcool et le décès. L'unité est en pourcentage. Par exemple, pour les causes directement liées à l'alcool, les décès sont entièrement attribuables à la consommation d'alcool. Dans ce cas, la FAA est de 100%.

En connaissant le nombre total de décès pour une cause donnée, la FAA correspondante permet de calculer le nombre de décès attribuable à l'alcool. Les valeurs des FAA prédéterminées sont disponibles dans la littérature scientifique [10].

Cas particulier d'utilisation des FAA dans l'estimation de la morbidité : Dans les circonstances où les études et les données statistiques sont insuffisantes, les prévalences et les incidences n'ont pas été évaluées. Il est nécessaire de supposer que, pour une pathologie donnée, la FAA peut représenter la proportion de malades due à la consommation d'alcool [11]. Ensuite, les

mêmes méthodes utilisées pour calculer le nombre de décès attribuables à l'alcool peuvent être appliquées pour estimer le nombre de malades liés à l'alcool.

Remarque : Les calculs des FAA nécessitent de nombreuses hypothèses sur les critères suivants : la distribution et les modalités de consommation d'alcool, le temps de latence entre la consommation, l'apparition de la maladie et la mortalité, l'inventaire des pathologies liées à l'alcool, la qualité des certificats de décès recueillis, l'estimation des facteurs de risque. Toutes ces hypothèses sont sources d'incertitude [10]. De ce fait, les données de morbi-mortalités estimées à partir des FAA doivent être interprétées avec précaution.

4.1 Comorbidités liées à la consommation d'alcool

Les comorbidités associées à l'alcool représentent environ 4% de la charge globale des maladies. L'alcool est responsable de plus de 60 pathologies différentes : voir **Annexe 1** [12]. Ses effets néfastes se manifestent essentiellement en cas d'usages excessifs et chroniques, quel que soit le rythme, régulier ou irrégulier [13] [14]. La consommation excessive est définie par l'OMS comme l'absorption d'une quantité d'alcool pur supérieure à 60 g en une occasion (soit ≥ 6 verres standards) [15].

Les données de morbidités présentées dans les sections ci-dessous concernent l'alcoolodépendance et les principales pathologies responsables de décès prématurés (avant 65 ans) : maladie alcoolique du foie, maladies cardio-vasculaires, cancers et blessures. Le terme de « blessures » est traduit de l'anglais « *injuries* ». Il désigne des traumatismes et des handicaps engendrés par les infractions, délits et crimes liés à l'alcool.

4.1 a) Alcoolodépendance

La première des pathologies directement liée à l'alcool concerne l'addiction appelée « alcoolodépendance » ou anciennement « alcoolisme » ou encore « éthylisme ». Il s'agit de la plus importante catégorie des Troubles de l'Usage d'ALcool (TUAL) en termes de prévalence et d'impact sur la santé publique. Dans cette section, les indicateurs de morbidité de l'alcoolodépendance seront analysés en comparaison avec ceux des autres pathologies liées à l'alcool. Ils incluent les données de prévalence et d'hospitalisation en France.

➤ Les prévalences

En 2016, la prévalence nationale de l'alcoolodépendance est de 3,3%. Elle est composée de 5,3% d'hommes et 1,5% de femmes. Quant aux TUAL, la moyenne est de 7% avec 11,1% d'hommes et 3,1% de femmes. La dépendance représente ainsi près de la moitié des sujets atteints de TUAL. Par ailleurs, on observe une prédominance masculine chez ces patients, avec une proportion d'environ de 3,5 hommes pour une femme (**Tableau 5**) [16].

Tableau 5 : Prévalences* des troubles liés à la consommation d'alcool et de l'alcoolodépendance en France en 2016 (en %) [16]

	Hommes	Femmes	Total
Alcoolodépendance	5,3	1,5	3,3
TUAL**	11,1	3,1	7,0

* prévalences estimées sur 12 mois dans la population de 15 ans et plus

**Troubles de l'Usage d'Alcool incluant l'alcoolodépendance et l'usage nocif de l'alcool

Source : Global status report on alcohol and health 2018 (les données présentées sont de 2016).

➤ Les données hospitalières

Ces données sont extraites de l'étude menée par F. Paille et M. Reynaud (2015) [17] portant sur les hospitalisations liées à l'alcool recensées dans les établissements de santé français en 2012. Il s'agit d'une grande étude épidémiologique réalisée à la demande du Ministère de la Santé pour évaluer la charge des morbidités imputables à l'alcool sur le système hospitalier en France. Elle n'est pas récente. Cependant, ce sont les dernières données disponibles dans la littérature publiée.

Dans cette étude, tous les séjours hospitaliers en raison des pathologies associées à l'alcool, ont été collectés, quelle que soit leur durée, dans les trois principaux secteurs suivants :

- Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO) : ce secteur prend en charge les consultations externes et les courts séjours hospitaliers dans les cas de crise aiguë d'une pathologie.
- Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) : cette unité est responsable de la rééducation, réadaptation et réinsertion des patients suite à leur hospitalisation.
- Psychiatrie : ce service assure des missions de prévention, de traitement, de suivi et de réadaptation des patients ayant des troubles psychiques.

Dans les secteurs MCO en 2012, l'alcoolodépendance était le motif principal de 93 438 hospitalisations chez 48 166 patients, soit 16% de la totalité des séjours liés à l'alcool et 15,2%

de l'ensemble des patients atteints de pathologies associées à l'alcool. En moyenne, un patient est admis 2 fois pour la même pathologie au cours de l'année avec une durée d'hospitalisation de 8,9 jours. Ces patients sont en grande partie des hommes (71,8%) avec un âge moyen de 47,9 ans (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Caractéristiques des séjours et des patients hospitalisés en médecine-chirurgie- obstétrique (MCO) pour une pathologie liée à l'alcool en France, 2012 [17]

Motifs de séjours en MCO	Nombre de séjours (évolution 2012/2006)	Durée moyenne de séjour	Nombre de patients (évolution 2012/2006)	Âge moyen	Hommes
Alcoolodépendance*	93 438 (+57,8%)	8,9 jours	48 166 (+30,0%)	47,9 ans	71,8%
Comorbidités liées à l'alcool**	383 860 (-0,9%)	9,2 jours	245 675 (+9,1%)	56,7 ans	76,4%
Intoxication alcoolique aiguë	103 586 (+37,1%)	1,4 jours	76 175 (+49,3%)	43,5 ans	71,5%
Total	580 884 (+11,3%)		316 824*** (+16,5%)	-	-

* Alcool codé en diagnostic principal ; ** Alcool codé en diagnostic associé.

*** La file active des patients est inférieure à la somme des 3 groupes car certains patients ont été hospitalisés plusieurs fois au cours de l'année pour des motifs différents en lien avec l'alcool.

Source : F. Paille et M. Reynaud (2015)

En psychiatrie en 2012, l'alcoolodépendance a nécessité 1 856 915 journées de soin représentant 68,1% des traitements des troubles mentaux dus à l'alcool, et 673 297 actes ambulatoires. Elle concerne 122 067 patients correspondant à 87,3% des sujets admis dans le service. Par ailleurs, ils sont constitués majoritairement des hommes (68,5%) d'un âge moyen de 48,2 ans (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Caractéristiques des séjours et des patients accueillis en psychiatrie par une pathologie liée à l'alcool en France, 2012 [17]

Motifs de séjours en psychiatrie	Nombre de journées (évolution 2012/2009)	Nombre d'actes ambulatoires (évolution 2012/2009)	Nombre de patients (évolution 2012/2009)	Âge moyen	Hommes
Alcoolodépendance	1 856 915 (-3,2%)	673 297 (+9,3%)	122 067 (+9,0%)	48,2 ans	68,5%
Pathologie psychiatrique et alcool en comorbidité	860 116 (+16,6%)	-	22 038 (+12,2%)	46,4 ans	63,0%
Total	2 717 031 (+2,3%)	673 297 (+9,3%)	139 882 (+9,3%)	-	-

Source : F. Paille et M. Reynaud (2015)

Enfin, dans les unités SSR en 2012, l'alcoolodépendance était la cause principale des hospitalisations avec 677 869 journées de soins pour 19 205 patients. La prise en charge de la dépendance correspondait à 33,8% des soins sur les 38,5% de malades atteints de pathologies liées à l'alcool. Les patients étaient principalement des hommes (74,5%) avec un âge moyen avoisinant ceux admis en MCO et en psychiatrie de 47,2 ans (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Caractéristiques des séjours et des patients accueillis en soins de suite et réadaptation (SSR) pour une pathologie liée à l'alcool en France, 2012 [17]

Motifs de séjours en SSR	Nombre de journées (évolution 2012/2006)	Nombre de patients (évolution 2012/2006)	Âge moyen	Hommes
Alcoolodépendance	677 869 (-0,0%)	19 205 (+3,7%)	47,2 ans	74,5%
Autre pathologie et alcool en comorbidité	1 324 202 (+10,4%)	30 720 (+12,2%)	60,5 ans	72,7%
Total	2 002 071 (+6,7%)	49 925 (+9,3%)	-	-

Source : F. Paille et M. Reynaud (2015)

En comparaison avec les données de 2006 (MCO) et de 2009 (SSR et psychiatrie), les hospitalisations pour l'alcoolodépendance en 2012 ont tendance à augmenter en MCO et restent stables dans les secteurs SSR et psychiatrie. Cette observation ne coïncide pas totalement avec la baisse tendancielle des consommations d'alcool qui a débuté en France à partir des années 1960. Pour cette raison, l'évolution des séjours hospitaliers doit être interprétée avec précautions. Selon F. Paille et M. Reynaud (2015) [17], l'augmentation de près de 60% des hospitalisations dues à l'alcoolodépendance en MCO ne reflète pas l'évolution de la pathologie. Elle témoigne davantage d'une meilleure reconnaissance de cette lourde pathologie et aussi d'une amélioration de l'utilisation du codage PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) dans les hôpitaux. La répétition des courts séjours en MCO peut également jouer un rôle dans cette augmentation.

Malgré un progrès observé dans le diagnostic de l'alcoolodépendance, cela semble encore insuffisant. En effet, les séjours pour la dépendance à l'alcool en MCO restent 5 fois moins fréquents par rapport aux traitements des comorbidités et intoxications alcooliques aiguës (**Tableau 6 p. 40**). Cette observation montre que l'alcoolodépendance est majoritairement sous-diagnostiquée chez les patients hospitalisés pour des complications liées à l'alcool. Pourtant, ces patients sont à risque de présenter un syndrome de dépendance alcoolique.

Afin de réduire efficacement le poids des pathologies liées à l'alcool sur le système de soins français, il est important que les personnels hospitaliers soient plus sensibilisés et formés sur le problème. Une évaluation et un entretien sur les comportements de consommation d'alcool devraient être systématiquement proposés aux patients accueillis dans les services d'urgence pour les comorbidités associées à l'alcool ou pour les ivresses. Une prise en charge à temps de ces patients par des équipes spécialisées en addictologie permettrait d'éviter les complications potentielles qui sont à l'origine des hospitalisations répétées [17].

4.1 b) Maladie alcoolique du foie

Le terme « maladie alcoolique du foie » est défini en général comme les atteintes hépatiques dues à l'abus d'alcool. Il s'agit des principales pathologies suivantes : hépatite alcoolique, stéatose hépatique, stéatohépatite, fibrose et cirrhose du foie. Ce sont les complications les plus fréquentes des pathologies associées à l'alcool. Près de la moitié de la charge globale des maladies hépatiques est liée à la consommation d'alcool [12]. Les lésions hépatiques sont causées par le métabolisme de l'éthanol et secondairement par des mécanismes de malnutrition [16].

En 2016, la France enregistre environ 40 400 sujets en Affection de Longue Durée (ALD) pour une maladie alcoolique du foie, dont la prévalence est de 66 pour 100 000 habitants. Ce dernier demeure relativement stable depuis 2010 [18]

Les données plus anciennes mais plus détaillées sont issues d'une étude épidémiologique menée par D. Jezewski-Serra et *al.* (2013) [19]. Elle constitue la première analyse à l'échelle nationale des hospitalisations liées aux maladies alcooliques du foie. Selon les résultats obtenus, la France compte 64 390 patients hospitalisés atteints de cette pathologie en 2008. La prévalence standardisée sur l'âge s'élève à 99,3 patients pour 100 000 habitants. Près de la moitié des patients est représentée par la classe d'âge des 50 - 64 ans, dont l'âge médian est de 59 ans. Tout comme dans les cas de consommation abusive chez les adultes, on observe une prédominance masculine avec un sex-ratio de 3,3 hommes pour une femme.

En comparant les données de 2016 à celles de 2008, on observe un net recul du nombre de patients atteints de maladie alcoolique du foie. L'observation est cohérente avec la baisse tendancielle de l'ensemble des hospitalisations dues aux effets à long terme de l'alcool observée au début des années 2010. Cette importante régression est probablement la conséquence de la diminution des consommations d'alcool en France depuis plus de cinq décennies [20].

4.1 c) Maladies cardio-vasculaires

Les conséquences de consommations excessives d'alcool à long terme sur le développement des maladies cardiovasculaires sont principalement les coronaropathies, les myocardiopathies alcooliques, les arythmies cardiaques, les AVC hémorragiques et ischémiques, ainsi que les maladies hypertensives [21].

En cas d'usage abusif régulier et irrégulier, les effets néfastes de l'alcool affectent le système cardiovasculaire par quatre mécanismes principaux [14] [22]:

- (1) Perturbations du métabolisme lipidique avec un excès de lipides dans le sang, responsables des risques de maladies coronaires.
- (2) Dérèglements du système de coagulation conduisant à l'augmentation des risques de thromboses.
- (3) Perturbations du système de conduction cardiaque provoquant des arythmies.
- (4) Effet hypertenseur de l'alcool à l'origine des hypertensions artérielles aiguës et chroniques.

A l'opposé, la relation entre les niveaux de consommation d'alcool faibles à modérés et les risques de maladies cardiovasculaires, semble plus complexe. D'après les résultats issus d'une méta-analyse réalisée par A. M. Wood et *al.* (2018) [23] comprenant près de 600 000 consommateurs d'alcool sans antécédents cardiovasculaires au moment de l'inclusion, on observe une réduction de risque des maladies coronaires et des infarctus du myocarde pour les niveaux de consommation inférieurs à 100 g d'alcool pur par semaine. Néanmoins, les auteurs n'ont pas pu conclure à un éventuel effet cardioprotecteur de l'alcool. En prenant en compte les limites de la méta-analyse et la complexité des mécanismes potentiels de l'alcool sur le système cardiovasculaire, ils ont simplement déduit qu'il n'y avait pas de seuil clairement défini pour un usage d'alcool sans risque. Toutefois, une consommation limitée à 100 g d'alcool pur par semaine pourrait être associée au plus faible risque de mortalité.

Il existe une autre grande méta-analyse menée par J. Zhao et *al.* (2017) [24] regroupant 45 études qui concluent à une diminution significative des risques de maladies coronaires pour des consommations d'alcool faibles à modérées. À travers de la méta-analyse, les auteurs ont relevé des points critiques concernant le déroulement des études prises en compte. Ils mettent en doute cette affirmation à propos d'un effet cardio protecteur potentiel de l'alcool, et pour cause :

- La grande majorité de ces cohortes comportaient des biais de sélection et de classement, ainsi que de nombreux facteurs de confusion non contrôlés : âge, sexe, origine ethnique et la présence ou non d'antécédents cardiovasculaires au moment de l'inclusion. Par conséquent, les groupes de référence n'étaient pas homogènes.
- L'effet protecteur potentiel de l'alcool était non significatif chez les sujets de moins de 55 ans. Pour les âges plus avancés, l'effet observé semblerait être le reflet d'un biais de survie sélective, à savoir que de nombreux patients étaient décédés d'autres comorbidités liées à l'alcool (blessures accidentelles, cancers, cirrhoses hépatiques, etc.) avant cet âge.
- Dans les rares études de bonne qualité avec les facteurs de confusion bien contrôlés, aucun effet de protection significatif n'avait été confirmé pour les consommations d'alcool faibles à modérées.

Ainsi, les auteurs ont leur raison d'être sceptique quant à l'hypothèse selon laquelle certaines consommations d'alcool pourraient être bénéfiques pour le système cardio-vasculaire.

En France, les études épidémiologiques et le suivi des indicateurs de morbidités cardiovasculaires liés à l'alcool sont insuffisants en l'état actuel. De même, les données statistiques disponibles dans la littérature scientifique sont souvent jugées peu satisfaisantes. Pour ces raisons, l'auteur P. Kopp, dans un rapport publié par l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) en 2015 [11], a décidé d'utiliser les données de la prévalence des troubles cardiovasculaires et des FAA correspondantes pour calculer le nombre de malades lié à l'alcool. Selon cette méthode d'évaluation, il estime en 2012 que près de 289 000 sujets atteints de maladies cardiovasculaires (hors hypertension) sont en lien avec l'alcool (FAA ~ 13%). L'âge moyen du décès est de 67 ans. Le nombre d'années potentielles de vie perdues est de 13 ans par sujet. Quant aux maladies hypertensives, elles concernent environ 311 600 patients (FAA ~ 26%) avec un âge moyen de décès de 69 ans. Le nombre d'années potentielles de vie perdues est de 11 ans par sujet [11].

En résumé, l'ensemble des données de la littérature ont démontré que l'alcool est bien un facteur de risque important dans le développement des maladies cardiovasculaires à long terme. Et il n'y a pas de consommation d'alcool sans risque pour la santé.

4.1 d) Cancers

L'éthanol, composant principal des boissons alcoolisées, et ses métabolites sont formellement reconnus comme étant des agents cancérigènes de groupe 1 par le Centre International de

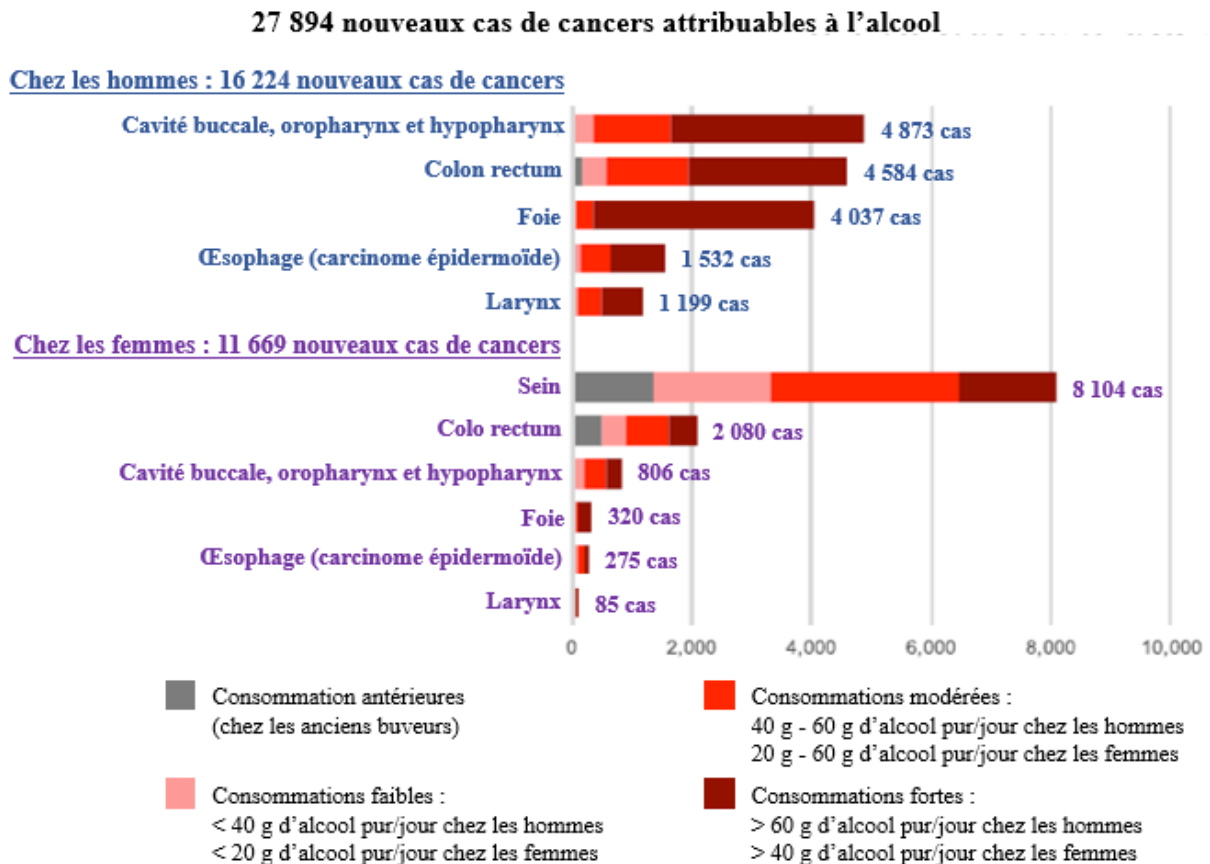
Recherche sur le Cancer de l’OMS (*International Agency for Recherche on Cancer – IARC*) et par le Fonds Mondial de Recherche contre le Cancer (*World Cancer Research Fund – WCRF*). Cela signifie qu’il existe les preuves de cancérrogénicité suffisantes pour confirmer la toxicité de ces substances chez l’homme. Le lien de causalité est certain pour les cancers suivants : cancers de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, de l’œsophage (carcinome épidermoïde), du foie, colorectal et du sein chez les femmes [14].

L’augmentation du risque de cancers est corrélée à la quantité d’alcool consommée. Il n’existe pas de niveau de consommation sans risque pour ce type de comorbidité. La relation dose-effet subsiste même à de très faibles niveaux d’usage (< 20 g d’alcool pur/jour) [25].

Les mécanismes potentiels de l’alcool impliqués dans le développement des cancers sont divers, souvent inconnus et varient en fonction de l’organe cible. Selon des connaissances actuelles, ils semblent reposer principalement sur le métabolisme de l’éthanol responsable de la production d’acétaldéhyde. Ce métabolite toxique provoque à son tour la formation des adduits à l’ADN, conduisant à la cancérogénèse. En plus de ses propres effets cancérogènes, l’alcool peut également agir comme un solvant pour les composants génotoxiques du tabac. En cas de consommation concomitante de l’alcool avec le tabac, la synergie d’action des deux entraîne un risque accru des cancers de la cavité buccale et de l’œsophage [14].

D’après les dernières données épidémiologiques tirées d’une étude réalisée par K. D. Shield et *al.* (2017) [26], la France compte près de 350 000 nouveaux cas de cancers en 2015. Parmi eux, 28 000 cas (~ 8,0%) sont attribuables à l’alcool, soit 16 000 cas chez les hommes et 12 000 cas chez les femmes. Chez les hommes, les cancers les plus fréquents sont ceux de la cavité buccale, du pharynx (30,0%), colorectaux (28,3%) et hépatique (24,9%). Chez les femmes, on observe une large majorité de cancers du sein (69,4%) et colorectaux (17,8%) (**Figure 7**).

Figure 7 : Répartition des nouveaux cas de cancers attribuables à l'alcool selon le sexe et l'organe cible en France, 2015 [26]



Source : Données extraites de l'étude épidémiologique réalisée par K.D. Shield et al. (2017) [26]

Tous les niveaux de consommation d'alcool semblent être impliqués dans la cancérogénèse. Le schéma de répartition des incidences de cancers attribuables à l'alcool en fonction des niveaux de consommation est le suivant :

- Les faibles consommations < 20 g d'alcool pur/jour chez les femmes ou < 40 g d'alcool pur/jour chez les hommes sont responsables de 19,1% des nouveaux cas attribuables à l'alcool, soit 1,5% de la totalité des nouveaux cas en 2015.
- Les consommations modérées entre 20 g - 40 g d'alcool pur/jour chez les femmes ou 40 g - 60 g d'alcool pur/jour chez les hommes, sont responsables de 17,0% des nouveaux cas attribuables à l'alcool, soit 1,3% de la totalité des nouveaux cas en 2015.
- Les consommations excessives > 40 g d'alcool pur/jour chez les femmes ou > 60 g d'alcool pur/jour chez les hommes, sont responsables de 55,8% des nouveaux cas attribuables à l'alcool, soit 4,4% de la totalité des nouveaux cas en 2015.
- Les consommations antérieures (chez les anciens buveurs) sont impliquées dans 0,6% des nouveaux cas en 2015.

Le même schéma de répartition est retrouvé dans la plupart des catégories de cancers.

Pour les cancers du sein chez les femmes, on observe une plus forte incidence des événements dès les faibles niveaux d'usage d'alcool :

- 24,3% des nouveaux cas de cancers du sein sont liés à des faibles consommations.
- 23,4% des nouveaux cas de cancers du sein sont liés à des consommations modérées.
- 35,5% des nouveaux cas de cancers du sein sont liés à des fortes consommations.

Quant aux cancers du foie attribuables à l'alcool, ils sont occasionnés par des consommations excessives, responsables de 91,2% des tumeurs chez les hommes et 74,5% chez les femmes.

Selon une estimation statistique basée sur les données épidémiologiques de 2015, une baisse de 10% de consommation permettrait d'éviter plus de 2 000 nouveaux cas/an, autant chez les hommes que chez les femmes, avec un bénéfice significatif dans les cancers du sein (700 cas évitables) et dans les cancers du foie (500 cas évitables) (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Nouveaux cas de cancers attribuables à l'alcool potentiellement évitables en 2015 par une réduction de 10% de la consommation* [26]

Organe cible	Nombre de cas évitable	Proportion par rapport à l'ensemble des nouveaux cas attribuables à l'alcool (%)	Proportion par rapport à la totalité des nouveaux cas (%)
Cavité buccale, oropharynx et hypopharynx	486	8,6	3,6
Œsophage (carcinome épidermoïde)	116	6,4	3,7
Côlon rectum	211	3,2	0,5
Foie	542	12,4	5,9
Larynx	75	5,8	2,2
Sein	748	9,2	1,4
Total	2178	7,8	0,6

* Seules ces catégories de cancers ont des preuves suffisantes concernant la relation entre la consommation d'alcool et le développement de la pathologie.

Source : Données extraites de l'étude épidémiologique réalisée par K.D. Shield et al. (2017)

Enfin, les données présentées dans l'étude de K.D. Shield et al. (2017) sont des incidences. Les valeurs de prévalence sont quasi-inexistantes dans la littérature publiée. Cependant, il est possible d'en estimer un ordre de grandeur. Pour les nouveaux cas de cancers et les décès, la part attribuable à l'alcool se situe autour de 8% à 10%. On suppose qu'elle est semblable pour la prévalence. Sachant que le nombre de personnes en ALD pour cancers enregistrés par

l'Assurance Maladie est d'environ 1 900 000, la prévalence des cancers liés à l'alcool est estimée entre 150 000 et 190 000 cas en 2016 [18].

4.1 e) Blessures

La consommation d'alcool constitue un facteur de risque important de blessures qu'elles soient intentionnelles ou non-intentionnelles. La relation entre l'alcool et les risques accrus d'accidents et de blessures est positive, dépendante de la dose absorbée. Les changements physiologiques s'opèrent à partir d'un faible niveau d'alcoolémie de 0,03% (soit 0,3 g d'alcool/l de sang). Ils conduisent progressivement à l'altération de la capacité visuo-spatiale, à des troubles psychomoteurs et au ralentissement du temps de réaction face à un danger. L'alcoolisation massive et rapide est également responsable de l'altération du jugement, de la prise de risque et d'une prédisposition à la violence [14]. Ces mécanismes peuvent être à l'origine d'accidents de la route, d'agressions, de tentatives de suicide, de violences sexuelles et de viols.

Ce genre de morbidité associée à l'alcool concerne non seulement les consommateurs eux-mêmes, mais aussi des tiers. Elle est difficilement évaluable. Il n'existe pas dans la littérature scientifique d'études épidémiologiques permettant d'évaluer la totalité de la charge des blessures, des traumatismes et des handicaps liés à l'alcool [11]. Cependant, il est possible d'analyser la part attribuable à l'alcool dans les accidents de la route via les données de la sécurité routière publiées par l'ONISR (Observatoire National Interministériel de la Sécurité Routière).

D'après le bilan de la sécurité routière en 2019 [27], plus de 5 821 accidents de la route sont attribuables à l'alcool, soit 15% de l'ensemble des accidents dont l'alcoolémie du conducteur est connue. Les accidents impliquant un conducteur alcoolisé sont souvent plus mortels : 13% *versus* 5% pour les accidents non liés à l'alcool.

La même année, on a recensé 7 875 blessés par accident dû à un conducteur dépassant le taux d'alcool autorisé (> 0,5 g/l), soit 11,2% de la totalité des blessés. Si la mortalité routière liée à l'alcool constitue déjà un problème majeur de santé publique, le nombre de blessés l'est aussi car ils sont 10 fois plus nombreux que les victimes d'accidents mortels (au moins 799 décès).

Entre 2010 et 2019, la part des blessés attribuables à l'alcool a légèrement augmenté de +2,6%. En revanche, la part des décès a fortement baissé de -17,0%. L'amélioration du bilan de

mortalité routière fait partie des bénéfices de la réduction des consommations d'alcool observée en France au cours de ces dernières décennies.

Selon l'étude « ActusAM » menée par l'IFSTTAR (Institut Français des Sciences et Technologies des Transports, de l'Aménagement et des Réseaux) [28], l'alcool au volant est la deuxième cause d'accident mortel. Le risque de survenue d'un accident grave est 18 fois plus important lorsqu'il s'agit d'un conducteur alcoolisé. La croissance des risques augmente à partir d'une alcoolémie de 0,5 g/L. Si l'alcoolémie de l'ensemble des conducteurs était inférieure à 0,5 g/L, au moins 28% des accidents de la route pourraient être évités.

En plus de cette relation effet-dose importante, il existe également une part de variabilité inter-individuelle, corrélée aux habitudes de consommation d'alcool. A concentration égale d'alcool, le risque d'accident de la route serait plus faible chez les conducteurs qui sont des grands buveurs réguliers *versus* les petits buveurs occasionnels. Autrement dit, mis à part l'alcoolémie, la quantité moyenne d'alcool consommée et la fréquence de consommation peuvent également modifier le risque de survenue des accidents routiers graves [14].

Dans l'ensemble, la morbidité due aux blessures liées à l'alcool constitue une lourde charge pour la santé publique. Faute de pouvoir la quantifier correctement, elle n'est pas totalement intégrée dans l'évaluation globale de la morbidité associée à l'alcool. Ainsi, malgré son importance actuelle, il semblerait que l'impact de la consommation d'alcool reste sous-estimé.

4.2 Mortalité attribuable à l'alcool

Les indicateurs de la mortalité attribuable à l'alcool en France ont été récemment actualisés dans l'étude de C. Bonaldi et C. Hill (2019) [10] portant sur les données de 2015. Il s'agit des informations détaillées les plus récentes disponibles actuellement.

4.2 a) Méthode d'évaluation actuelle en France

La méthode d'évaluation utilisée dans l'étude C. Bonaldi et C. Hill (2019) [10], est basée sur une approche par fraction attribuable à l'alcool (FAA) que nous avons déjà évoquée en début de la section 4. Et dont les principes sont les suivants :

- Les données concernant l'usage d'alcool présentées dans l'étude ont été recueillies à partir des enquêtes de suivi des consommations et des ventes en France.
- Les données de risque relatif attribuable à l'alcool ont été extraites à partir des méta-analyses publiées.
- Les FAA ont été calculées par un procédé statistique combinant les données de consommation avec les risques relatifs liés à l'alcool obtenus précédemment.
- Le nombre de décès attribuables à l'alcool a été calculé pour chaque cause à partir des nombres de décès enregistrés dans la base de données du CépiDC (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès) en 2015 et les valeurs de FAA connues.

Il existe 3 catégories de causes de décès :

- (1) **Causes de décès entièrement attribuables à l'alcool (FAA = 100%)** : cardiomyopathie alcoolique, varices œsophagiennes, gastrite alcoolique, maladie alcoolique du foie, hépatite chronique, fibrose et cirrhose du foie, encéphalopathie de Wernicke (complication neuropsychiatrique due à une carence aiguë en thiamine), maladie mentale liée à l'alcool, dégénérescence du système nerveux due à l'alcool, polynévrite alcoolique.
- (2) **Causes de décès dont l'alcool est contributif (FAA < 100%)** : cancers (de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage, du côlon et rectum, du foie, du larynx, du sein), pathologies cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, arythmie cardiaque, AVC, hypertension), maladies digestives (cholélithiase, pancréatite).
- (3) **Causes externes** : accidents, traumatismes, suicides liés à l'alcool. Cette catégorie particulière concerne également les victimes d'accident, qui ne sont pas nécessairement des consommateurs. Donc les FAA ne peuvent pas toujours être calculées. De ce fait, elle n'est pas totalement intégrée dans l'estimation de la mortalité attribuable à l'alcool.

Par ailleurs, l'étude tient compte uniquement des causes de décès dont le lien avec l'alcool est clairement établi, excluant celles ayant des liens probables ou possibles. Toutefois, les résultats obtenus sont suffisamment informatifs pour permettre d'apprécier l'importance de la mortalité attribuable à l'alcool en France. La répartition de la FAA et du nombre de décès attribuable à l'alcool par sexe et cause de décès en France est disponible dans **Annexe 2**.

4.2 b) Répartition de la mortalité selon le sexe et l'âge

En France, l'alcool est responsable de 41 000 décès (soit 7%) sur un total de 580 000 décès enregistrés en 2015, dont la part des hommes est environ 3 fois plus importante que celle des femmes (sex-ratio 2,7).

Chez les hommes, le cancer est la pathologie la plus mortelle. Il est à l'origine de 12 358 décès, soit une proportion de 41% de la mortalité attribuable à l'alcool. L'impact du produit est le plus important chez les 35 - 64 ans avec une FAA élevé de 16,1% : cela signifie que parmi les décès dus au cancer, près d'un cas sur six est en lien avec la consommation d'alcool (**Tableau 10**).

Chez les femmes, les maladies cardiovasculaires engendrent le plus grand nombre de décès avec 4 025 cas correspondant à une proportion de 37% de la mortalité attribuable à l'alcool. C'est aussi dans la tranche d'âge de 35 - 64 ans que l'alcool a la grande incidence sur les décès cardiovasculaires avec une FAA de 9,4% : autrement dit, en moyenne un cas sur dix décès est dû à l'alcool (**Tableau 10**).

Par ailleurs, les pathologies digestives constituent la cause de décès dont la part attribuable à l'alcool est la plus importante chez les deux sexes. En effet, les moyennes des FAA sont élevées par rapport aux autres causes : 39,7% chez les hommes et 16,7% chez les femmes. La tranche d'âge 35 - 64 ans est également la plus concernée : parmi les décès dus à des maladies digestives, 68,6% des cas chez les hommes et 58,6% des cas chez les femmes sont liés à la consommation d'alcool (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Répartition du nombre de décès et les fractions attribuables à l'alcool par âge, sexe et cause de décès, France métropolitaine, 2015 [10]

	15 - 34 ans		35 - 64 ans		+ 65 ans		Total (15 et plus)	
	Décès attribuable	FAA (%)	Décès attribuable	FAA (%)	Décès attribuable	FAA (%)	Décès attribuable	FAA (%)
HOMMES								
Cancer*	24	4,6	3 849	16,1	8 485	12,7	12 358	13,6
Maladie cardiovasculaire **	17	7,3	791	8,8	5 064	9,0	5 872	8,9
Maladie digestive***	21	31,8	2 685	68,6	2 245	26,5	4 951	39,7
Causes externes	307	11,7	1 659	21,0	2 596	22,2	4 562	20,5
Autres maladies****	52	7,1	1 540	13,8	1 015	1,4	2 607	3,1
Total	421	8,8	10 524	17,5	19 405	8,7	30 350	10,6
FEMMES								
Cancer*	11	2,6	1 040	6,6	2 522	4,9	3 573	5,3
Maladie cardiovasculaire **	5	4,5	280	9,4	3 740	5,1	4 025	5,3
Maladie digestive***	13	37,1	871	58,6	945	10,0	1 829	16,7
Causes externes	20	3,3	164	6,7	686	5,5	870	6,0
Autres maladies****	13	3,2	285	5,2	135	0,1	433	0,4
Total	62	3,4	2 640	8,9	8 028	3,1	10 730	3,7
TOTAL DES DEUX SEXES	483	7,3	13 164	14,7	27 433	5,7	41 080	7,2

* Cancer inclue cancers de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage, colorectaux, du foie, du larynx et du sein.

** Maladie cardiovasculaire inclue maladies hypertensives, cardiopathie alcoolique, arythmies cardiaques, AVC hémorragique et ischémique, varices œsophagiennes.

*** Maladie digestive inclue gastrite alcoolique, maladie alcoolique du foie, hépatite chronique sans précision, cholélithiase, pancréatite

**** Autres maladies incluent diabète de type 2, encéphalopathie de Wernicke, maladie mentale due à l'alcool, dégénérescence du système nerveux due à l'alcool, épilepsie et mal épileptique, polynévrite alcoolique.

Source : étude de C. Bonaldi et C. Hill (2019)

Enfin, en 2015, l'alcool était la cause contributive de 14 000 décès prématurés (avant 65 ans), représentant 34% des décès imputables à l'alcool. Chez les hommes, ce nombre s'élevait à environ 11 000 décès, soit presque 4 fois plus nombreux que chez les femmes avec près de 3 000 décès (sex-ratio de 3,7).

Globalement, autant chez les hommes que chez les femmes, les sujets 35 - 64 ans semblent les plus touchés par les effets délétères de l'alcool. Cette observation correspond au fait que la consommation d'alcool est aussi la plus importante dans cette tranche d'âge. Chez les 15 - 34 ans, l'usage d'alcool reste encore modéré. Et à partir de 65 ans, les gens ont naturellement tendance à réduire leur consommation.

4.2 c) Répartition de la mortalité selon le niveau de consommation

Dans cette section, les décès par causes externes (accident, traumatisme, suicide, etc.) sont exclus de l'analyse. En effet, les victimes des accidents ne sont pas toujours les personnes ayant consommé de l'alcool. Ainsi, dans ce cas, il n'y a pas de méthode valide pour estimer la part attribuable à l'alcool en fonction des doses consommées [10].

Par ailleurs, le seuil de consommation < 7 g d'alcool pur/jour a été utilisé par les auteurs comme référence proche de l'abstinence. La valeur de FAA correspondante est nulle. Les décès observés représentent la part de mortalité non attribuable à l'alcool.

Selon les résultats de l'étude réalisée par C. Bonaldi et C. Hill (2019) [10], la moyenne des FAA calculées pour l'ensemble des causes de décès est de 6,6%. Autrement dit, chez les sujets 15 ans et plus, quels que soient le sexe et la dose quotidienne d'alcool consommée, en moyenne, un décès sur quinze sont imputables à l'alcool (**Tableau 11 p. 55**).

Au-delà d'une consommation de référence de 7 g d'alcool pur/jour, on observe une croissance rapide des valeurs de FAA avec l'augmentation des doses quotidiennes consommées. Elles varient chez les hommes de 0,2% pour les doses de 7 à 18 g d'alcool pur/jour (moins de 2 verres standards/jour) à 33,8% pour les doses supérieures à 53 g d'alcool pur/jour (plus de 5 verres standards/jour) et chez les femmes, respectivement de 0,8% à 41,5% (**Tableau 11 p. 55**).

Il est à noter que pour certaines catégories de causes : pathologies cardiovasculaires et autres causes, on observe les nombres de décès négatifs (**Tableau 11 p. 55**). Ces valeurs particulières sont dues à des FAA < 100%. Autrement dit, elles sont en faveur d'un effet protecteur potentiel de l'alcool pour les consommations faibles à modérées : 7 - 18 g d'alcool pur/jour et 18 - 35 g

d'alcool pur/jour. Pour ces pathologies, la relation dose-effet entre la consommation d'alcool et le risque de décès, s'avère beaucoup plus complexe, dépendante en outre de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique [10].

Comme déjà discuté dans le chapitre de morbidité des pathologies cardiovasculaires, certaines études épidémiologiques ont constaté une réduction de risques des maladies coronaires et des infarctus du myocarde avec la consommation d'alcool. Elle est associée à des doses faibles à modérées, inférieures à 100 g d'alcool pur consommés par semaine [14] [23]. L'effet est seulement significatif chez les sujets âgés de plus de 55 ans d'origine caucasienne et plus susceptible d'être observé chez les hommes que chez les femmes [24]. Ainsi, dans les résultats de l'étude menée par C. Bonaldi et C. Hill (2019) [10], on retrouve des nombres négatifs de -177 et -68 décès chez les hommes pour les doses de 7 - 18 g d'alcool pur/jour et 18 - 35 g d'alcool pur/jour, respectivement. Chez les femmes, ce phénomène n'était observable qu'aux faibles doses de 7 - 18 g d'alcool pur/jour avec -121 décès (**Tableau 11 p. 55**).

Pour le diabète de type 2, certaines études publiées ont retrouvé que les consommations d'alcool < 63 g/jour étaient associées à la réduction du risque de la maladie. Ce phénomène était constaté uniquement chez les femmes [29]. De la même manière, dans les estimations de la mortalité attribuable à l'alcool en 2015 [10], on observe des nombres négatifs de décès seulement chez les femmes pour le motif « autres maladies » (incluant le diabète de type 2). Ils sont de -26 et -54 décès correspondant respectivement aux doses de 7 - 18 g d'alcool pur/jour et 18 - 35 g d'alcool pur/jour (**Tableau 11 p. 55**).

Toutefois, les effets protecteurs associés à des consommations faibles à modérées sont minimes par rapport aux risques de mortalité liés au produit. L'ensemble des doses de 7 à 35 g d'alcool pur/jour étaient responsables de plus de 2 000 décès, correspondant à une part de 5,8% de la mortalité attribuable à l'alcool.

Ensuite, pour les consommations > 53 g d'alcool pur/jour, elles étaient associées à un nombre élevé de 32 500 décès, soit 90% de la mortalité attribuable à l'alcool. L'alcoolisation excessive constitue donc le principal facteur de risque de mortalité.

Tableau 11 : Répartition du nombre de décès et les fractions attribuables à l'alcool par niveau de consommation, sexe et cause de décès, France métropolitaine, 2015 [10]

Cause de décès	Sexe	Dose d'alcool en gramme par jour						Total
		< 7	[7 - 18[[18 - 35[[35 - 53[≥ 53	Total	
Cancer	Hommes	-	149	372	279	11 558	12 358	15 931
	Femmes	-	267	565	217	2 524	3 573	
Maladie cardiovasculaire	Hommes	-	-177	-68	63	6 054	5 872	9 897
	Femmes	-	-121	315	180	3 651	4 025	
Maladie digestive	Hommes	-	108	140	112	4 591	4 951	6 780
	Femmes	-	257	311	132	1 129	1 829	
Autres maladies*	Hommes	-	18	23	59	2 507	2 607	3 040
	Femmes	-	-26	-54	38	475	433	
Décès attribuables à l'alcool (hors causes externes)	Hommes	-	98	467	513	24 710	25 788	35 648
	Femmes	-	377	1 137	567	7 779	9 860	
Nombre total de décès (hors causes externes)	Hommes	83 782	50 296	37 016	20 613	73 272	264 979	538 305
	Femmes	176 474	48 027	21 944	8 129	18 752	273 326	
Fraction attribuable à l'alcool	Hommes	-	0,2%	1,3%	2,5%	33,8%	9,7%	6,6%
	Femmes	-	0,8%	5,2%	7,0%	41,5%	3,6%	

* Cancer inclue cancers de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage, colorectaux, fu foie, du larynx et du sein.

** Maladie cardiovasculaire inclue maladies hypertensives, cardiopathie alcoolique, arythmies cardiaques, AVC hémorragique et ischémique, varices œsophagiennes.

*** Maladie digestive inclue gastrite alcoolique, maladie alcoolique du foie, hépatite chronique sans précision, cholélithiase, pancréatite

**** Autres maladies incluent diabète de type 2, encéphalopathie de Wernicke, maladie mentale due à l'alcool, dégénérescence du système nerveux due à l'alcool, épilepsie et mal épileptique, polyneuropathie alcoolique.

Source : étude de C. Bonaldi et C. Hill (2019)

Enfin, les indicateurs de mortalité attribuable à l'alcool évalués en 2015, montrent une fois de plus que l'alcool reste un problème important de santé publique. Afin de limiter davantage les impacts sanitaires, la population française doit encore réduire leur consommation d'alcool. La recommandation actuelle est de ne pas dépasser une limite de 10 verres standards par semaine (< 100 g d'alcool pur/semaine), soit une dose quotidienne de 7 à 18 g d'alcool pur/jour. Il s'agit du seuil de consommation associé au plus faible risque de mortalité [10] [23].

5. Évolution des consommations d'alcool en France

Fin 2020, l'OFDT a mis à disposition du public un rapport rédigé par C. Palle (2020) [20] relatif à la tendance des consommations d'alcool en France ces dernières décennies. Il présente un point de vue global sur les changements à moyen et long terme des principaux indicateurs de suivi des consommations d'alcool et leurs conséquences sanitaires.

Pour information, ces indicateurs s'expriment en général en quantité effective d'alcool éthylique consommée, c'est-à-dire en litre d'alcool pur ou en verre standard (1 verre standard = 10 g d'alcool pur). La conversion d'un volume de boissons alcoolisées en quantité d'alcool pur se fait de la manière suivante :

- 1 litre de bière à 5° contient 5% de son volume en alcool éthylique : 0,05 l d'alcool pur
- 1 litre d'alcool pur pèse 800 g, 0,05 l d'alcool pur : $800 \text{ g} \times 0,05 \text{ l} =$ 40 g d'alcool pur

5.1 Tendances des comportements de consommations d'alcool

L'analyse des tendances de consommation d'alcool en France passe d'abord par l'observation des quantités d'alcool consommées par habitant âgé de 15 ans et plus, depuis 1960, l'année marquant le début d'une longue période de changement durant plus de 5 décennies. Viennent ensuite les constatations et les réflexions sur l'évolution des usages d'alcool. Elles sont basées sur les résultats des enquêtes de suivi périodiques : d'abord tous les 5 ans entre 2000 et 2010, ensuite tous les 4 ans, puis tous les 3 ans actuellement. Différents comportements de consommation d'alcool à 17 ans et chez les adultes font l'objet de l'analyse des tendances : l'alcoolisation régulière, l'API mensuelle et l'ivresse annuelle.

5.1 a) Quantité d'alcool consommée par habitant

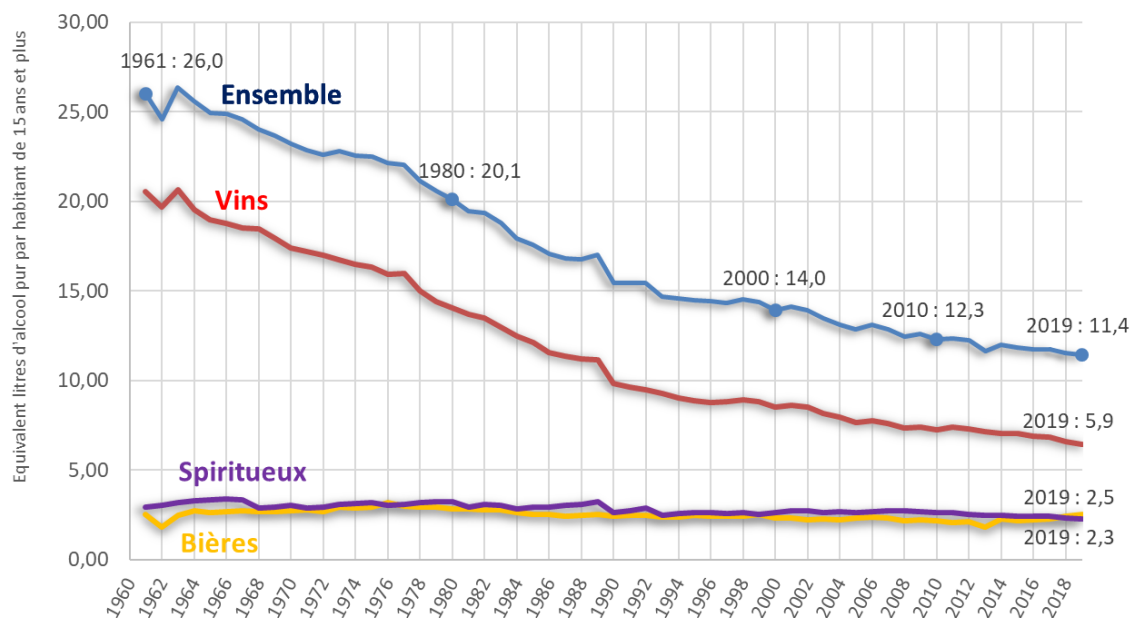
Historiquement, le France présentait des niveaux d'alcoolisation très importants parmi sa population. C'est vers les années 1960 qu'on a observé le début d'une décroissance progressive des consommations d'alcool jusqu'en 2019. En effet, en 1961, la quantité d'alcool consommée restait encore élevée de 26 l d'alcool pur par habitant âgé de 15 ans et plus, soit 5,7 verres standards/jour. Après plus de 50 ans d'évolution, cette quantité a diminué à 2,3 fois moindre en 2019, correspondant à 11,4 l d'alcool pur/habitant, soit 2,5 verres standards/jour [30].

La baisse continue des usages d'alcool en France était attribuable aux évolutions socio-culturelles et à la mise en application des politiques de lutte contre l'alcoolisme. Ajoutées à cela, les opérations menées contre l'addiction à l'alcool se sont intensifiées vers le début des années 2000. À cette période, l'alcool a été intégré dans le plan d'action de la Mission interministérielle de la lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT, devenu MILDECA en 2014) [20].

Par ailleurs, on observe en parallèle un fort recul de la consommation de vin (-15 points de pourcentage) sur la période entre 1961 et 2019, résultant de la hausse progressive des prix de vente. La consommation de bière a connu, en revanche, une très légère augmentation à partir de 2013, dépassant aujourd'hui celle des spiritueux. Elle est liée à la force de marketing des producteurs et à la recrudescence des brasseries. Ces dernières pratiquent en outre de nombreuses offres commerciales.

Quant à l'évolution de la consommation des spiritueux, elle est fluctuante, sans tendance apparente à la hausse ou à la baisse (**Figure 8**) [20].

Figure 8 : Quantité d'alcool mise en vente par habitant âgé de 15 ans et plus entre 1961 et 2019 (en litres d'alcool pur) [30]



Source : OFDT, Séries statistiques

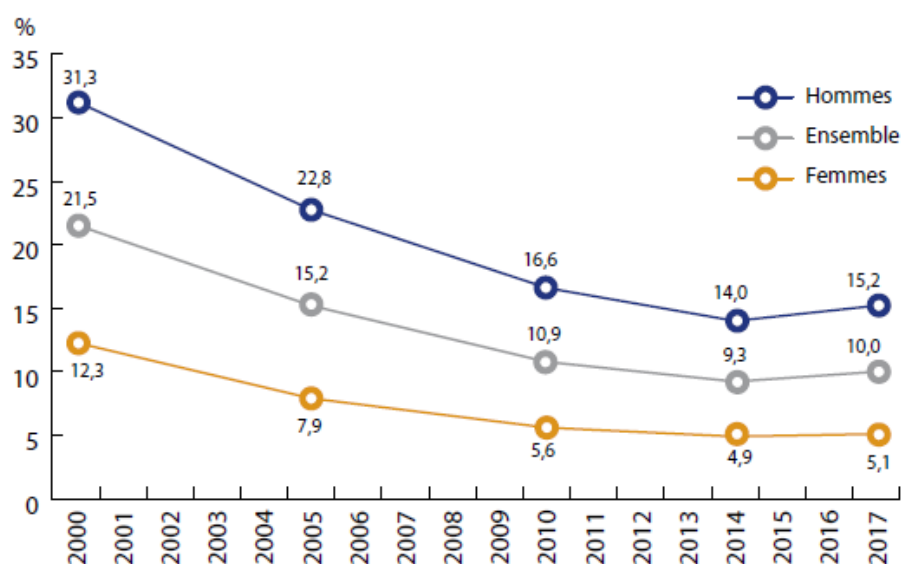
Dans l'ensemble, l'alcool mis en vente en 2019 est consommé 52% sous forme de vin, 22% sous forme de bière, 20% sous forme de spiritueux et le reste sous forme d'autres types de boissons alcoolisées [20].

5.1 b) Alcoolisation quotidienne

Concernant la consommation quotidienne chez les adultes de 18 - 75 ans, elle affiche une baisse importante et continue (-12,2 points de pourcentage) entre 2000 - 2014. Ensuite, elle a légèrement augmenté (+0,9 points de pourcentage) au cours des 3 dernières années. La proportion est de 10% des consommateurs en 2017.

Dans l'ensemble, le taux de prévalence a diminué de moitié sur une période de 17 ans. Quant au sex-ratio, il est maintenu à environ 3 hommes pour une femme (**Figure 9**) [20].

Figure 9 : Pourcentage de la population française (18 - 75 ans) ayant consommé de l'alcool tous les jours au cours des 7 derniers jours, selon le sexe, en France, entre 2000 et 2017 [20]



Source : enquêtes Baromètre santé de Santé publique France - exploitation OFDT

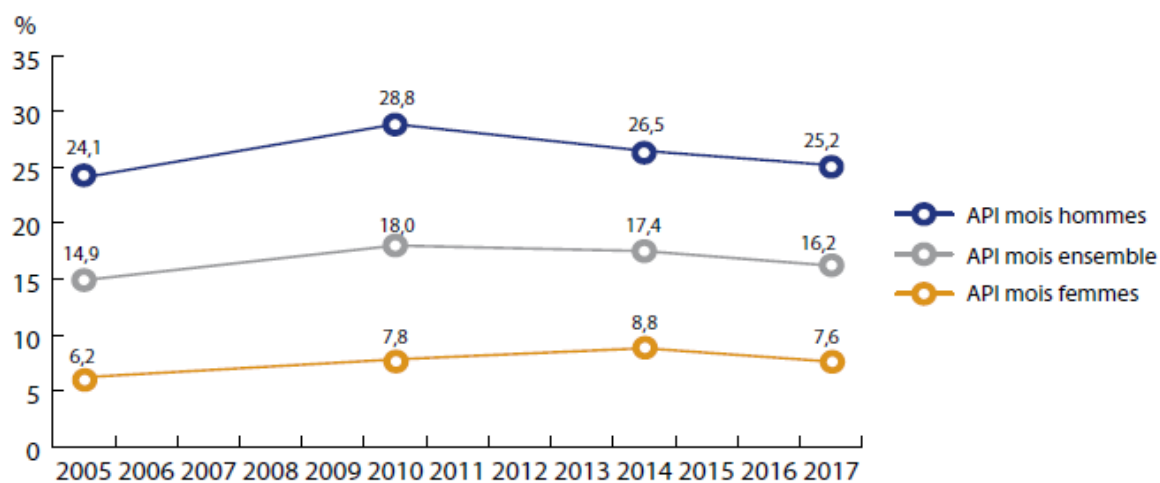
5.1 c) Alcoolisation Ponctuelle Importante mensuelle

En ce qui concerne les API, elles étaient intégrées dans le contenu des enquêtes nationales en 2005. De ce fait, les données ne sont disponibles que sur une période entre 2005 et 2017.

Chez les adultes de 18 - 75 ans, la part des API mensuelles présente une augmentation modérée (+3,1 points de pourcentage) entre 2005 - 2010, suivie par une faible diminution (-1,8 points de pourcentage) entre 2010 - 2017.

Ainsi, la tendance globale est légèrement à la hausse de +1,3 points de pourcentage sur une période de 12 ans. La prévalence s'élève à 16,2% en 2017, avec environ 3 fois plus d'hommes que de femmes (**Figure 10**) [20].

Figure 10 : Pourcentage de la populations des 18 - 75 ans ayant déclaré une API au cours du mois, en France, entre 2005 - 2017 [20]

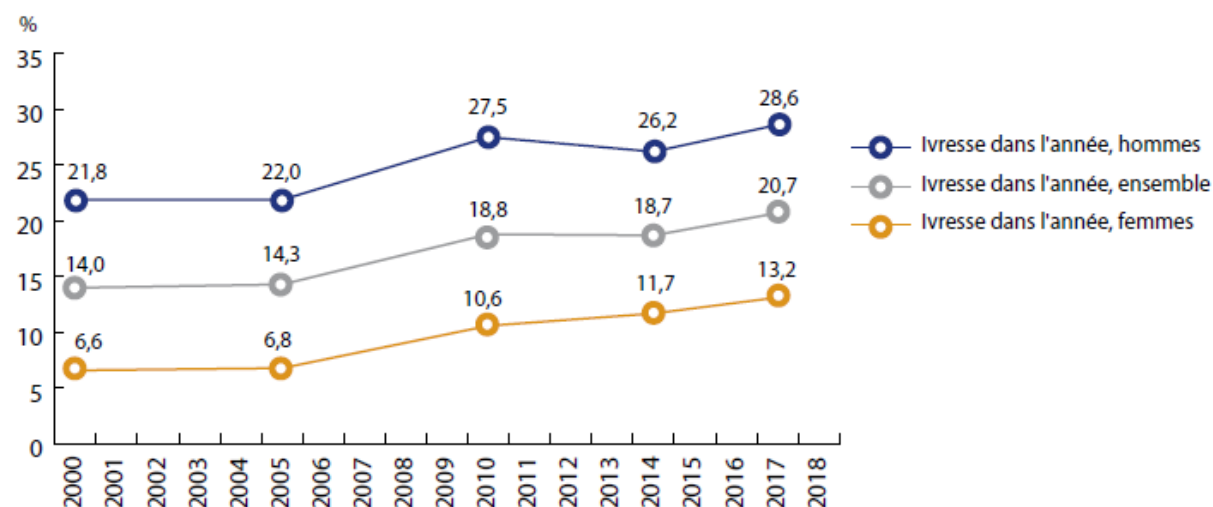


Source : enquêtes Baromètre santé de Santé publique France - exploitation OFDT

5.1 d) Ivresse annuelle

Quant à la fréquence des ivresses dans l'année, la tendance globale est orientée à la hausse sur la période 2005 et 2017. Dans la première moitié des années 2000, la part des ivresses a plus ou moins stagné aux alentours de 14%. À partir de 2005, elle affiche une augmentation apparente de +6,7 points de pourcentage, atteignant 20,7% en 2017. L'observation montre également une réduction des écarts entre les sexes au fil du temps. Le sex-ratio hommes-femmes de 3,3 en 2005, a baissé à 2,2 en 2017 (**Figure 11**) [20].

Figure 11 : Pourcentage de la population âgée de 18 à 75 ans ayant déclaré avoir été ivres au moins une fois dans l'année, en France, entre 2005 - 2017 [20]



Source : enquêtes Baromètre santé de Santé publique France - exploitation OFDT

Finalement, grâce aux efforts déployés par les pouvoirs publics pour lutter contre l'alcoolisme, la décroissance des consommations d'alcool en France a pu être maintenue pendant plus de cinq décennies. Ainsi, selon les données de la Commission Européenne, la France qui était classée au premier rang des pays les plus consommateurs de l'UE en 1961, est passée à la 6^{ème} position en 2018 (au même rang que l'Estonie et l'Irlande) [31]. Par ailleurs, d'après le classement de l'OMS basé sur la moyenne des consommations entre 2016 - 2018, le pays occupe à ce jour la 9^{ème} position mondiale [30].

Durant ces dernières années, le modèle latin d'usage régulier, qui était fort commun en France, est progressivement remplacé par un modèle anglo-saxon, appelé « *binge drinking* ». Il correspond aux comportements d'API en français [7]. Ce mode d'usage consiste à boire une plus grande quantité d'alcool à chaque consommation, mais avec une fréquence moins importante. Ainsi, il engendre un grand risque d'être en état d'ivresse dû à une alcoolisation massive. Ce dernier explique probablement la tendance à la hausse des ivresses ces dernières années. Enfin, quoi qu'il en soit, les usages réguliers et les API comportent tous les deux, des conséquences délétères importantes à long terme.

5.2 Tendances des séjours de soins liés à l'alcool

Les données concernant l'évolution des soins liés à l'alcool sont organisées en quatre catégories de diagnostics principaux présentées ci-dessous et disponibles pour la période entre 2005 et 2019 :

- **Intoxication aiguë** : intoxications aiguës avec et sans complications, troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool.
- **Dépendance et sevrage** : syndromes de dépendance, syndromes de sevrage, séjours de sevrage.
- **Effet à long terme de l'alcoolisation** : maladies alcooliques du foie, pancréatite d'origine alcoolique, maladies mentales liées à l'alcool, maladies du système nerveux, pseudo syndrome de Cushing dû à l'alcool, myocardopathie alcoolique, gastrite alcoolique.
- **Autres** : conseil et surveillance pour alcoolisme, syndrome d'alcoolisation fœtale et assimilés

L'analyse est limitée à des séjours de soins dont le terme « alcool » est présent dans les diagnostics principaux des hospitalisations en MCO. De ce fait, elle ne permet pas de se rendre compte de la charge globale des comorbidités associées à l'alcool. Néanmoins, ces données

peuvent donner lieu à l'observation de l'évolution des soins directement liés à la consommation d'alcool.

5.2 a) Intoxications aiguës d'alcool

Concernant les soins liés aux intoxications aiguës d'alcool, leur évolution affiche deux tendances distinctes. En 2005 et 2010, ils ont connu une très forte croissance de +48%, soit +34 500 séjours en cinq ans (**Tableau 12 p. 63**). L'augmentation des soins était due à la hausse des ivresses. Elle correspond au développement du phénomène de « *binge drinking* » en France [17] [32].

Ensuite, entre 2010 et 2019, ils ont présenté une tendance à la baisse de -12,7%, soit -13 500 séjours en neuf ans (**Tableau 12 p. 63**). Cette évolution récente est probablement attribuable aux efforts de la MILDT relatifs au renforcement du plan d'action contre l'alcoolisme dans des années 2000. Elle coïncide davantage avec la décroissance progressive des consommations d'alcool observée en France.

5.2 b) Dépendance et sevrage

Quant aux hospitalisations pour motif de dépendance et sevrage, elles ont fortement augmenté de +77,8%, soit +47 400 séjours sur la période 2005 - 2019. Elles constituent la part majoritaire (44,2%) des séjours hospitaliers liés à l'alcool en 2019 (**Figure 12 p. 62**). La croissance importante des recours aux soins ne doit pas être interprétée comme une augmentation de la prévalence d'alcoolodépendance en France. Cette observation correspond à l'amélioration significative du diagnostic et de la prise en charge des addictions à l'alcool dans les structures de soins hospitaliers [17] [20].

5.2 c) Effets à long terme de l'alcoolisation

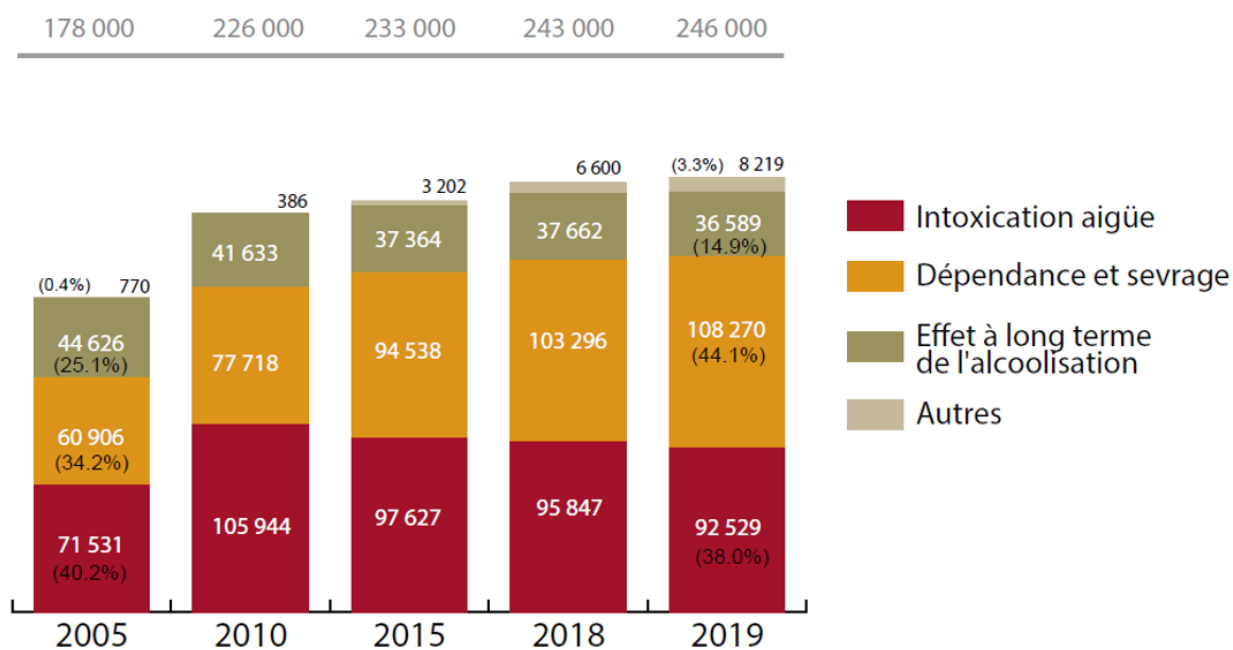
Les séjours liés à des effets à long terme de l'alcoolisation constituent le seul indicateur qui est orienté à la baisse entre 2005 et 2019. Ils sont passés de moins de 45 000 séjours en 2005 à près de 37 000 séjours en 2019 (**Figure 12**), soit une réduction de -18,0% des soins (**Tableau 12**). Cette catégorie représente à ce jour 15% des hospitalisations liées à l'alcool. Cette observation est due essentiellement à la diminution des séjours pour les maladies alcooliques du foie [20].

Elle fait partie des bénéfices attribuables à la réduction importante des consommations d'alcool en France, depuis plus de 50 ans.

5.2 d) Conseils et surveillance pour alcoolisme

En 2015, le nombre d'hospitalisations pour la catégorie « autres » était de 800 séjours. Ce nombre est multiplié par 10 en neuf ans, correspondant à 8 200 séjours en 2019. Il représente 3,3% des soins attribuables à l'alcool (**Figure 12**). Parmi les hospitalisations récentes, le motif « conseils et surveillance pour alcoolisme » est le plus fréquent, responsable de 8 177 séjours (99,5%) *versus* 42 séjours (0,5%) pour le motif « syndrome d'alcoolisation fœtale et assimilées » [20]. Cette observation est bien le résultat d'une amélioration importante dans le suivi des patients alcoolo-dépendants.

Figure 12 : Nombre de séjours suivants les différences catégories de diagnostics principaux mentionnant l'alcool dans leur intitulé, 2005 – 2019 [20]



Source : Agence technique pour l'information hospitalière, exploitation OFDT.

Tableau 12 : Évolution du nombre de séjours suivant les différentes catégories de diagnostics principaux mentionnant l'alcool dans leur intitulé, entre 2005 et 2019 [20]

	Période	Évolution du nombre de séjours	Évolution des séjours en pourcentage
Intoxication aiguë	2005 - 2010	+34 413	+48,1%
	2010 - 2019	-13 415	-12,7%
Dépendance et sevrage	2005 - 2019	+47 364	+77,8%
Effet à long terme de l'alcoolisation	2005 - 2019	-8 037	-18,0%
Autres	2005 - 2019	+7 449	-
Total	2005 - 2019	+67 774	+38,1%

Source : Agence technique pour l'information hospitalière, exploitation OFDT, données extraites de l'étude C. Palle (2020)

Globalement, la France affiche une tendance à la hausse des hospitalisations liées à l'alcool ces dernières décennies. Elles sont passées de 178 000 séjours en 2005 à 246 000 séjours en 2019 (**Figure 12**), soit une augmentation de +38% sur une durée de 14 ans (**Tableau 12**). Cette constatation semble en apparence incohérente avec la diminution constante des consommations d'alcool ces dernières décennies. En effet, l'interprétation ne doit pas être confondue avec l'augmentation de la prévalence des comorbidités associés à l'alcool. Elle témoigne davantage des progrès en matière de diagnostic et de soins pour ces pathologies dans les structures hospitalières.

5.3 Tendances de la mortalité attribuable à l'alcool

Dans la littérature actuelle, il existe plusieurs estimations de la mortalité attribuable à l'alcool en France pour les années suivantes : 1985, 1995, 2006, 2009 et la plus récente 2015 [10]. Cependant, en raison de la modification méthodologique dans le modèle utilisé pour l'estimation des données, les résultats obtenus dans ces études sont difficilement comparables. De ce fait, pour étudier la tendance récente de la mortalité attribuable à l'alcool entre 2000 et 2015, l'auteur C. Palle (2020) [20] [32] a choisi d'observer les changements des taux de mortalité dus à aux trois principales causes quasi directement liées à l'alcool :

- **les cirrhoses alcooliques** : FAA = 100% [10]
- **les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS)** : FAA ~ 73% [11]
- **les maladies mentales dues à l'alcool** : FAA = 100% [10].

Du fait qu'ils représentent une part importante des décès attribuables à l'alcool, leur évolution peut refléter convenablement la tendance des impacts de l'alcool sur la mortalité en France.

5.3 a) Mortalité liée aux cancers des voies aérodigestives supérieures

Chez les hommes, les cancers des VADS constituent la cause de décès la plus fréquente. L'évolution est caractérisée par deux tendances majeures. Entre 2000 et 2008, le taux de mortalité a fortement diminué en moyenne de -4,3% par an. Ensuite, on constate une inflexion de la tendance entre 2008 et 2015, avec une réduction moyenne de -3,3% par an (**Figure 13 p. 65, Tableau 13 p. 66**) [20] [32].

Chez les femmes, les cancers des VADS sont placés en seconde position après les cirrhoses. L'évolution du taux de mortalité entre 2000 et 2015 présente une diminution beaucoup moins importante que chez les hommes, avec une faible réduction de -0,7% par an (**Tableau 14 p. 66**) [32]. De ce fait, l'évolution semble présenter seulement des fluctuations annuelles sans inflexion apparente (**Figure 14 p. 66**) [20].

La faible diminution du taux de mortalité s'explique par une recrudescence du tabagisme chez les femmes dans les années 1980. Ce phénomène a provoqué a posteriori la croissance de la totalité des décès dus aux cancers des VADS. Ainsi, il a refréné la tendance à la baisse de la part attribuable à l'alcool chez les femmes [32].

5.3 b) Mortalité liée aux cirrhoses alcooliques

Les cirrhoses alcooliques font partie des causes de décès directement liées à l'alcool (FAA de 100%). Cela signifie que l'évolution de la mortalité par cirrhoses alcooliques est intimement liée à la tendance des consommations d'alcool.

Chez les deux sexes, la tendance présente une baisse notable et continue tout au long de la période entre 2000 et 2015. Cependant, elle s'est effectuée à des rythmes différents (**Figure 13 p. 65 & Figure 14 p. 66**). La décroissance est plus importante chez les femmes avec en moyenne -4,1% par an *versus* -3,1% par an chez les hommes (**Tableau 13 p. 66 & Tableau 14 p. 66**) [32]. Cette observation est sans doute en lien avec la diminution à long terme des quantités d'alcool consommées, observée en France depuis le début des années 1960.

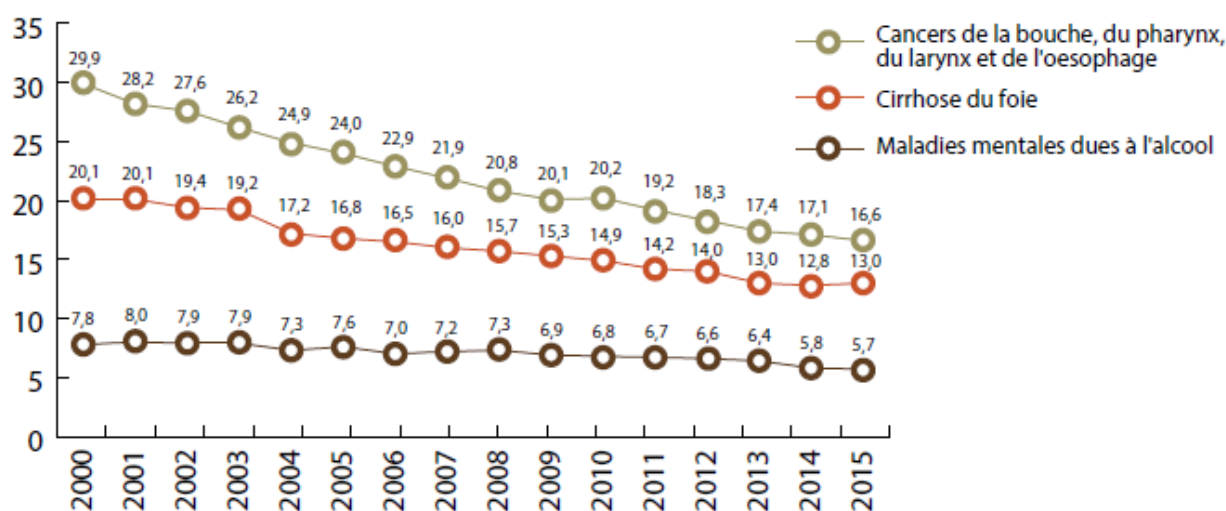
5.3 c) Mortalité liée à des maladies mentales liées à l'alcool

Comme pour les cirrhoses alcooliques, les décès par maladies mentales liées à l'alcool sont entièrement attribuables à la consommation du produit (FAA de 100%). Entre 2000 et 2015, l'évolution présente deux tendances, semblables chez les deux sexes. En raison des faibles valeurs de variation, elles sont peu visibles sur la représentation graphique (**Figure 13 p. 65 & Figure 14 p. 66**) [20].

Durant la première période à partir de l'année 2000 jusqu'en début des années 2010, la tendance de la mortalité est légèrement orientée à la baisse. La réduction moyenne est comparable entre les deux sexes : -1,7% par an chez les hommes *versus* -1,5% par an chez les femmes.

Le taux de décès a davantage diminué pendant la deuxième période vers 2011 - 2012 jusqu'en 2015. La décroissance est plus importante chez les femmes de -8,5% par an *versus* -5,1% par an chez les hommes. L'observation peut probablement s'expliquer par une amélioration de la prise en charge des pathologies associées à l'alcool, constatée en début des années 2010 (**Tableau 13 p. 66 & Tableau 14 p. 66**) [17] [32].

Figure 13 : Taux de mortalité liée à l'alcool chez l'homme, en France, 2011 - 2016 (taux pour 100 000 habitants) [20]



Source : Eurostat

Tableau 13 : Évolution moyenne annuelle des taux standardisés de mortalité pour les cirrhoses, les cancers des VADS et les maladies mentales liées à l'alcool chez les hommes [32]

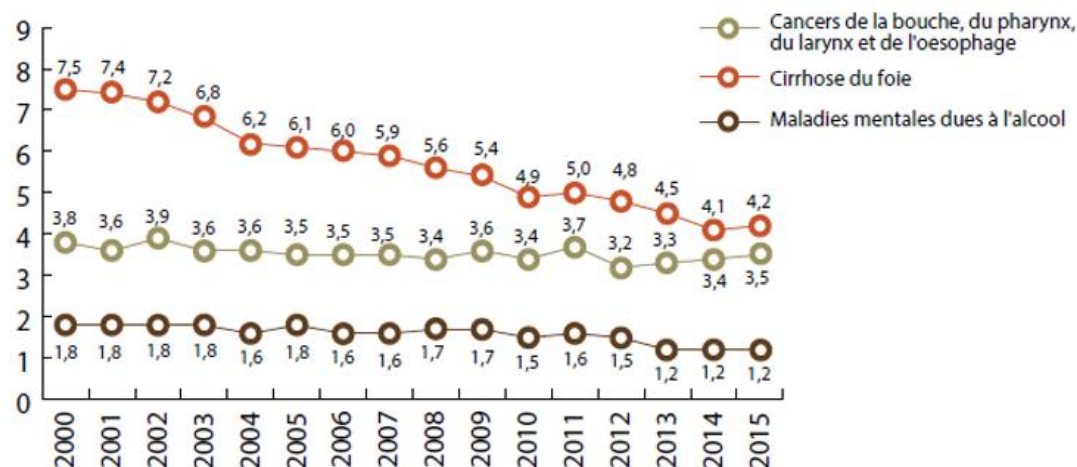
Cause de décès	Période	Évolution annuelle moyenne du taux standardisé de décès	Intervalle de confiance**	
Cirrhose du foie	2000 - 2015	-3,1%*	-3,3%	-2,9%
	2000 - 2008	-4,3%*	-4,7%	-3,9%
Cancer VADS	2008 - 2015	-3,3%*	-3,8%	-2,9%
	2000- 2012	-1,7%*	-1,9%	-1,4%
Maladies mentales dues à l'alcool	2012 - 2015	-5,1%*	-8,2%	-2,0

* évolution significativement différente de 0

** au seuil de 5% de risque d'erreur

Source : données CépiDc, exploitation OFDT

Figure 14 : Taux de mortalité liée à l'alcool chez les femmes, en France, 2011 - 2016 (taux pour 100 000 habitants) [20]



Source : Eurostat

Tableau 14 : Évolution moyenne annuelle des taux standardisés de mortalité pour les cirrhoses, les cancers des VADS et les maladies mentales liées à l'alcool chez les femmes [32]

Cause de décès	Période	Évolution annuelle moyenne du taux standardisé de décès	Intervalle de confiance**	
Cirrhose du foie	2000 - 2015	-4,0%*	-4,2%	-3,7%
Cancer VADS	2000 - 2015	-0,7%*	-1,0%	-0,4%
Maladies mentales dues à l'alcool	2000 - 2011	-1,5%*	-2,3%	-0,7%
	2011 - 2015	-8,5%*	-12,1%	-4,6

* évolution significativement différente de 0

** au seuil de 5% de risque d'erreur

Source : données CépiDc, exploitation OFDT

En résumé, la tendance globale de la mortalité attribuable à l'alcool est à la baisse continue chez les deux sexes durant ces dernières décennies. Cette observation apporte la preuve réelle des bénéfices importants en termes de santé publique d'une réduction des consommations d'alcool en France.

5.4 Tendances des perceptions à l'égard des effets de l'alcool

Afin de connaître le point de vue des Français en matière de politiques publiques et d'information concernant les drogues, l'OFDT a mis en place depuis 1999 des enquêtes EROPP. Elles portent sur l'Évaluation des Représentations, Opinions et Perceptions relatives aux Psychotropes. Le déroulement se fait par téléphone entre novembre et décembre chaque année. L'échantillon représentatif est constitué d'environ 2 000 individus âgés de 18 à 75 ans, habitant en France métropolitaine. Il existe actuellement cinq enquêtes menées en 1999, 2002, 2008, 2012 et 2018 [33].

D'après les résultats de l'EROPP 2018 [34], moins de 10% des enquêtés ont cité spontanément l'alcool parmi les principales drogues dont ils connaissaient. Pourtant, 68% estiment être « très bien ou plutôt bien informés sur les drogues ».

Il est à rappeler que selon la définition de « drogue » par MILDECA [35], il s'agit de toute substance psychotrope ou psychoactive pouvant perturber le fonctionnement du système nerveux central ou modifier les états de conscience. Elle est susceptible d'entraîner une dépendance physique et/ou psychique. Ainsi, l'alcool est considéré comme une drogue licite. Il a été intégré dans le plan d'action de MILDECA en début des années 2000. Cependant, la majorité de la population associe le terme de « drogue » en première intention aux produits illicites comme le cannabis, la cocaïne ou l'héroïne. Elle oublie souvent que l'alcool en fait partie.

Néanmoins, une majorité de 66% des personnes interrogées ont conscience du poids de l'alcool dans la santé publique. Ils adhèrent à l'opinion que « l'abus d'alcool pose plus de problèmes à la société que l'usage de drogues (illicites) ».

Seule une faible part de 17% des sujets estiment qu'il est possible de supprimer la consommation d'alcool en France. En effet, l'alcool est très présent dans la vie quotidienne des Français via les publicités et la vente dans des commerces d'alimentation générale. Ce phénomène constitue une incitation à l'achat et à la consommation des produits alcoolisés.

Il est à noter que la publicité de l'alcool est strictement encadrée par la loi Évin du 10 janvier 1991 [36]. Cette dernière interdit la diffusion sur les supports qui s'imposent à tous, notamment aux mineurs, tels que la télévision et le cinéma. Elle est cependant autorisée sur d'autres supports de communication populaire, notamment :

- Les formes d'affiches, d'enseigne, d'objets dans des lieux de vente spécialisés (bars, discothèques, restaurants, etc.) ;
- Les supports publiés dans la presse écrite (à l'exception des publications destinées à la jeunesse) ;
- Les communications à la radio dans les tranches horaires déterminées par décret en Conseil d'État ;
- Les inscriptions sur les véhicules utilisés pour les livraisons des boissons ;
- Les publications sur Internet et les réseaux sociaux (Facebook, Instagram ou Twitter).

Une grande partie des enquêtés de l'EROPP 2018, se déclarent en désaccord avec le principe de taxer davantage l'alcool dans le but d'en réduire la consommation. Ils se montrent plus favorables à des mesures limitant la visibilité du produit auprès du grand public. Deux tiers des sujets sont en faveur d'une interdiction totale de la publicité pour l'alcool. De plus, ils seraient partisans de ne vendre des boissons alcoolisées que dans des commerces spécialisés. La restriction permettrait de réduire efficacement l'accès au produit et de mieux contrôler l'âge des acheteurs [34].

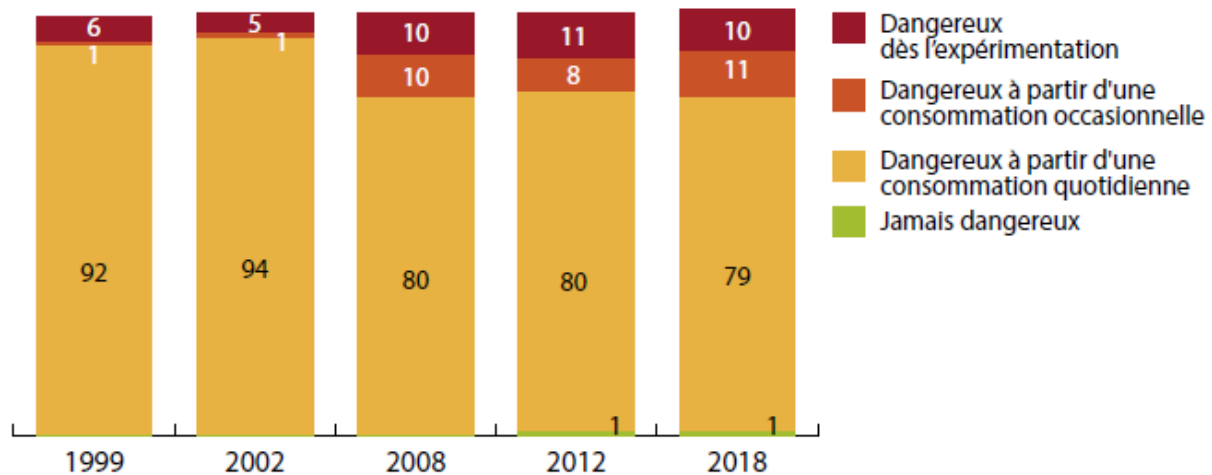
Les opinions des Français concernant l'alcool ces deux dernières décennies n'ont réellement changé qu'au cours de la période 1999 - 2008. Le seuil de dangerosité perçue de l'alcool dans la population a évolué de la façon suivante :

- 92% des enquêtés en 1999 déclarent que l'alcool est délétère seulement en cas de consommation quotidienne. La proportion a nettement baissé à 80% en 2008.
- 6% des enquêtés en 1999 pensant que l'alcool pourrait être dangereux dès l'expérimentation, ont augmenté à 10% en 2008.
- Seulement 1% des enquêtés en 1999 considèrent que l'alcool est néfaste même lors des usages occasionnels. Ce taux a fortement augmenté à 10% en 2008.

Après 2008, les parts de ces différentes opinions se sont stabilisées jusqu'en 2018. Par ailleurs, certains sujets affirment que selon eux, la consommation d'alcool ne représente pas de danger,

quel que soit le niveau d'usage. La proportion est rare et varie autour 1% entre 1999 et 2018 (Figure 15) [20].

Figure 15 : Évolution du seuil de dangerosité perçue de l'alcool entre 1999 et 2018 (en pourcentage) [20]



Source : enquête EROPP 1999, 2002, 2008, 2012, 2018, OFDT

Dans l'ensemble, les représentations des Français à l'égard de l'alcool ne correspondent pas à la dangerosité réelle du produit. Voici des points essentiels qui ont été retenus en 2018 [34] :

- 56% des enquêtés considèrent que le fait d'offrir ou de boire de l'alcool fait partie des règles du savoir-vivre ;
- 45% pensent encore qu'il est acceptable d'expérimenter de l'alcool avant 18 ans. Alors que pour prévenir des consommations à risque dès le plus jeune âge, les pouvoirs publics ont promulgué la loi HPST le 21 juillet 2009 [37]. Elle impose une restriction complète de l'accès à l'alcool pour les mineurs, notamment :
 - Interdiction de la vente d'alcool aux mineurs sans distinction du type de boissons ou des modalités de vente ;
 - Interdiction d'offre de boissons alcoolisées à titre gratuit à des mineurs dans les débits de boissons et tous commerces ou lieux publics ;
 - Interdiction de vente au forfait ou l'offre à volonté d'alcool (elle ne vise pas les seuls mineurs, mais spécialement la pratique dite des "open bars") ;
 - Interdiction d'exploitation des débits de boissons sur le périmètre des « zones protégées » (établissements scolaires, terrains de sports, etc.).

- 36% n'ont jamais remarqué la présence sur les bouteilles d'alcool d'un logo avertissant des dangers de l'alcool pour les femmes enceintes. Pourtant, l'étiquetage a été rendu obligatoire sur les emballages depuis l'Arrêté du 2 octobre 2006 ;
- 23% se souviennent avoir vu ou entendu une publicité pour une boisson alcoolisée au cours de la dernière semaine, alors que la diffusion a été restreinte en partie par la loi Évin du 10 janvier 1991.

Malgré la mise en œuvre de nombreuses politiques de prévention et d'information relatives à l'usage d'alcool, le poids économique et culturel du produit demeure important. Il constitue un frein important pour continuer à réduire efficacement la consommation en France. De plus, les mesures pour limiter la visibilité des produits alcoolisés auprès du grand public semblent insuffisantes. L'omniprésence de l'alcool dans la vie quotidienne des Français rend complexe et difficile la lutte contre l'alcoolisme. La licéité de l'alcool entraîne la banalisation des consommations dans l'ensemble de la population. Pourtant, l'abus et la dépendance à l'alcool sont connus pour être un problème majeur de santé publique en France.

II. Alcool-dépendance : neurobiologie, vulnérabilité & dépistage

Cette deuxième partie va se concentrer sur une compréhension approfondie des grandes caractéristiques de l'alcoolisme. Pour appréhender la notion des troubles d'usage de l'alcool, nous allons d'abord passer en revue les définitions des différents comportements de consommation d'alcool et expliquer les classifications actuelles de la maladie. Puis, nous exposerons les théories et les mécanismes neurobiologiques décrivant la physiopathologie de la dépendance, ainsi que les principaux facteurs de vulnérabilité à la pathologie. Enfin, les méthodes de repérages des mésusages d'alcool, seront décrits dans la dernière section.

1. Classifications de l'alcool-dépendance

Dans ce chapitre, les différents comportements de consommations vont être expliqués selon leur évolution en termes de quantité et de gravité : du non-usage à l'usage nocif de l'alcool. Comprendre ces définitions et connaître les recommandations vont permettre d'identifier les seuils de risque d'une dépendance. Enfin, nous aborderons les classifications internationales de l'alcool-dépendance qui permettront d'élargir le champ des caractéristiques identifiant cette pathologie.

1.1 Usage, mésusage et troubles de l'usage d'alcool

Avant d'approfondir la classification et la description de l'alcool-dépendance, il est important de maîtriser au préalable la distinction entre le non-usage, l'usage simple et le mésusage d'alcool. Ces étapes fondent l'évolution vers les troubles de l'usage d'alcool.

Ils ont été définis et spécifiés par la Société Française d'Alcoologie (SFA), comme suit :

➤ Non-usage

Il est défini par l'absence de consommation et peut être qualifié de primaire ou de secondaire :

- Le terme « primaire » fait référence à un non-usage initial chez les enfants et les préadolescents ou à un choix durable par préférence personnelle et/ou culturelle chez l'adulte.
- Le terme « secondaire » (ou encore appelé « abstinence ») caractérise un non-usage qui survient après une période de mésusage [38].

➤ **L'usage simple ou l'usage à faible risque**

Il désigne les consommations asymptomatiques, inférieures aux seuils recommandés en France. Ces limites de consommations sont fixées par la SFA en fonction du sexe et du rythme d'usage [38] :

- **Pour un usage ponctuel : jamais plus de 4 verres standards par occasion, soit une quantité maximale recommandée de 40 g d'alcool pur/occasion**
- Pour un usage régulier chez l'homme : pas plus de 21 verres standards /semaine, soit une moyenne de 3 verres standards/jour (30 g d'alcool pur/jour)
- Pour un usage régulier chez la femme : pas plus de 14 verres standards/semaine, soit une moyenne de 2 verres standards/jour (20 g d'alcool pur/jour)

Pour information, il existe actuellement un nouveau repère de consommation publié dans l'Avis d'Experts 2017 [39]. Ce document est le résultat de travail collaboratif entre la Santé Publique France et l'Institut National du Cancer (INCa). L'objectif était de limiter davantage les risques de survenue de cancers. La recommandation s'adresse aussi bien aux hommes qu'aux femmes (hors grossesse) en fonction des trois paramètres de consommation suivants : **Tableau 15**

Tableau 15 : Nouveau repère de consommation 2017 recommandé en France [39]

Modalité	Recommandation
Consommation hebdomadaire	Pas plus de 10 verres standards/semaine, soit une quantité recommandée \leq 100 g d'alcool pur/semaine
Consommation journalière	Pas plus de 2 verres standards/jour, soit une quantité recommandée \leq 20 g d'alcool pur/jour
Jours de consommation	S'abstenir de boire quelques jours dans la semaine

Source : Santé Publique France et INCa

➤ Mésusage

C'est un terme général incluant tous les types de consommations pouvant entraîner des conséquences délétères sur la santé. Il comprend donc l'usage à risque et les troubles liés à l'usage (*Figure 16*)

(1) Usage à risque

C'est la forme la moins sévère du mésusage puisque l'usage est encore asymptotique, mais présente des risques pour la santé à plus ou moins long terme [38].

En France, le seuil de risque est fixé à 21 verres standards par semaine chez les hommes et 14 verres standards/semaine chez les femmes [38].

Au niveau mondial, en 2000, l'OMS a défini les différents seuils de consommation en fonction du genre (homme, femme), du niveau de risque (faible, modéré, élevé, très élevé) et du type de risque (aigu, chronique) : **Tableau 16** [40].

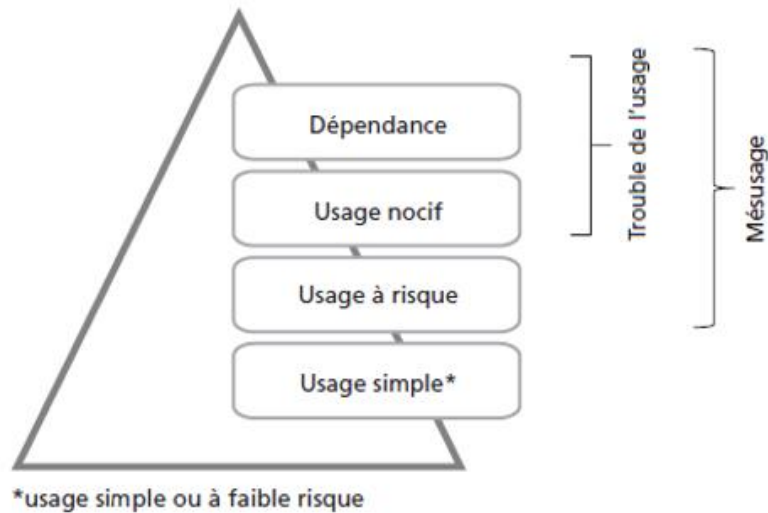
Aujourd'hui, la position de l'OMS est très claire : il n'existe pas de niveau de consommation d'alcool sans danger (notamment pour le cancer) quel que soit le type de boisson, sa qualité ou son prix [41].

Tableau 16 : Différents seuils de consommation à risque selon l'OMS [40]

Niveau de consommation	Critères pour les usages à risque aigu sur <u>un seul jour de consommation</u>		Critères pour les usages à risque chronique en cas de <u>consommation quotidienne</u>	
	Consommation totale (g d'alcool pur/jour)		Consommation totale (g d'alcool pur/jour)	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Faible	1 à 40	1 à 20	1 à 40	1 à 20
Modéré	> 40 à 60	> 20 à 40	> 40 à 60	> 20 à 40
Élevé	> 60 à 100	> 40 à 60	> 60	> 40
Très élevé	> 100	> 60	-	-

Source : *International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm, OMS, 2000.*

Figure 16 : Classement pyramidal (par ordre croissant de sévérité) de l'usage simple, du mésusage et des troubles liés à l'usage [38]



Source : Recommandation de bonne pratique 2014, SFA

(2) Troubles de l'Usage d'Alcool (TUAL)

Ils sont caractérisés principalement par des symptômes cognitifs, comportementaux et physiologiques. Les patients présentant un TUAL, ne peuvent pas s'abstenir de consommer de l'alcool malgré les problèmes significatifs qui en découlent. À la différence des précédents termes (usage, mésusage et usage à risque), il s'agit dans ce cas, d'un diagnostic à proprement parler. Les TUAL font en effet partie des troubles mentaux. Ils se basent sur l'usage nocif ou abusif (selon le type de classification) et la dépendance à l'alcool [38].

Il existe actuellement deux principaux systèmes de classification diagnostique des troubles mentaux permettant de définir médicalement les TUAL : la CIM (Classification Internationale des Maladies) & le DSM (*Diagnostic and Statistical Manual*).

1.2 Classification Internationale des Maladies (CIM)

1.2 a) Généralités

La CIM est une classification médicale développée par l'OMS. Elle permet de classer et de codifier les maladies en un vaste ensemble de différents signes, symptômes, lésions traumatiques, empoisonnements, circonstances sociales et causes externes de blessures ou de maladies. C'est une norme internationale pour l'enregistrement et la notification des causes de morbi-mortalité en médecine. Toutes les affections sont répertoriées selon un code [42]. Cela permet à l'OMS de constituer une base de données des tendances et statistiques sanitaires à

l'échelle mondiale [43]. La classification CIM est largement utilisée jusqu'à présent, sa 10^{ème} édition (CIM-10) date de 1992.

La 11^{ème} édition (CIM-11) incluant désormais 55 000 codes, a été approuvée par l'Assemblée Mondiale de la Santé en mai 2019. Elle est entrée en vigueur le 01 janvier 2022 [44].

1.2 b) Classification CIM-10

Dans la CIM-10, les codifications des TUAL se situent dans la section « **F10 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool** ». Cette section est un ensemble de classement sans distinction des troubles mentaux portant sur la consommation d'alcool et de ses conséquences [45].

Pour mieux comprendre la CIM-10, on peut séparer les codifications présentes dans la section F10 en deux catégories de troubles ci-dessous, correspondant aux différents diagnostics cités dans le DSM (**Figure 17**) :

1. **Les troubles mentaux relatifs à une utilisation médicalement anormale de l'alcool** :

F10.1 « Usage nocif d'alcool » & F10.2 « Syndrome de dépendance à l'alcool » correspondent au diagnostic des TUAL (*alcohol use disorders*) dans le DSM.

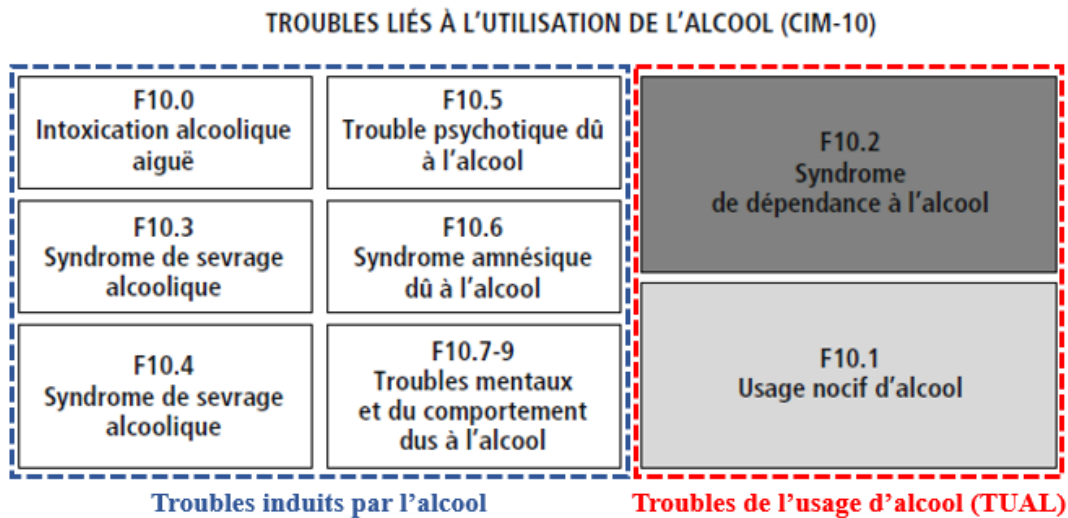
Leurs définitions sont présentées dans **Tableau 17 p. 77** & **Tableau 18 p. 78**.

Il convient de noter que ces deux codifications sont spécifiques aux troubles liés l'utilisation de l'alcool. En revanche, les définitions fournies par la CIM-10, se réfèrent plutôt à une substance psychoactive en général, dont à l'alcool.

2. **Les troubles mentaux secondaires, consécutifs à l'usage anormal de l'alcool** :

F10.0 & F10.3 - 10.9 correspondent au diagnostic des troubles induits par l'alcool (*alcohol-induced disorders, e.g. troubles anxieux ou psychotiques*) dans le DSM.

Figure 17 : Représentation des codifications des troubles de l'usage d'alcool dans la CIM-10 pour [45]



Source : *Traité d'addictologie, deuxième édition 2016, p. 440-443 [45]*

1.2 c) Classification CIM-11

Dans la nouvelle classification, la définition du syndrome de dépendance est spécifiée pour l'alcool. Il prend l'appellation « alcoolo-dépendance ». La CIM-11 [46] conserve en outre la distinction entre l'usage nocif d'alcool et la dépendance, au sein du classement des troubles liés à la consommation. Ils sont codifiés dans la section « **06. Troubles mentaux, comportementaux et neurodéveloppement** », sous-section « **6C40. Troubles dus à l'usage d'alcool** ». Leurs définitions sont présentées et mises en correspondance avec celles de la CIM-10 dans **Tableau 17 p. 77 & Tableau 18 p. 78**.

Tableau 17 : Définitions de l'usage nocif d'alcool selon la CIM10 versus la CIM-11

CIM-10	CIM-11
<p align="center"><u>F10.1 Utilisation nocive pour la santé</u> (<i>Harmful use</i>) [47]</p>	<p align="center"><u>6C40.1 Usage nocif d'alcool</u> (<i>Harmful pattern of alcohol use</i>) [46]</p>
<p>Il s'agit du mode de consommation d'une substance psychoactive qui est <u>préjudiciable à la santé</u>.</p> <p>Les <u>complications peuvent être physiques</u> (e.g. hépatite consécutive à des injections de substances psychoactives par le sujet lui-même) <u>ou psychiques</u>.</p> <p>Les patients concernés ne répondent pas encore aux critères de dépendance.</p>	<p>Mode de consommation d'alcool qui a provoqué des <u>dommages à la santé physique ou mentale du consommateur</u> ou qui a entraîné un <u>comportement portant atteinte à la santé d'autrui</u>.</p> <p>Le diagnostic est confirmé sur une période d'au moins 12 mois en cas d'usage périodique, ou d'au moins 1 mois en cas d'usage continu.</p> <p><u>Les dommages relatifs à la santé du consommateur lui-même</u> sont dus à un ou plusieurs des éléments suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) un comportement lié à l'intoxication alcoolique (2) des effets toxiques directs ou secondaires sur les organes et systèmes du corps ; (3) une voie d'administration nocive. <p><u>Les dommages relatifs à la santé d'autrui</u> comprennent toute forme de dommages physiques, y compris les traumatismes, ou les troubles mentaux. Ils sont directement attribuables à un comportement lié à l'intoxication alcoolique de la part de la personne à qui s'applique le diagnostic d'usage nocif de l'alcool.</p> <p>Néanmoins, ces patients ne présentent pas encore les caractéristiques physiologiques de la dépendance.</p>

Source : Organisation Mondiale de Santé 2008 & 2019

Tableau 18 : Définitions de l'alcool-dépendance selon la CIM-10 versus la CIM-11

<p style="text-align: center;">CIM-10</p> <p style="text-align: center;"><u>F10.2 Syndrome de dépendance</u> <i>(Dependence syndrome) [47]</i></p>	<p style="text-align: center;">CIM-11</p> <p style="text-align: center;"><u>6C40.2 Alcool-dépendance</u> <i>(Alcohol dependence) [46]</i></p>
<p>Il s'agit d'un ensemble de <u>phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques</u> survenant à la suite d'une consommation répétée d'une substance psychoactive.</p> <p>Un patient est considéré comme dépendant à une substance active si au moins trois des manifestations suivantes sont présentes en même temps au cours des 12 derniers mois :</p> <p>(a) <u>Désir puissant ou compulsif</u> d'utiliser une substance psychoactive ;</p> <p>(b) <u>Difficultés à contrôler l'utilisation</u> de la substance ;</p> <p>(c) <u>Syndrome de sevrage</u> physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation. Ce syndrome se manifeste par divers symptômes de gravité variable. La survenue et l'évolution du syndrome sont limitées dans le temps. Elles dépendent de la dose consommée immédiatement avant l'arrêt ou la réduction de la consommation. Il peut se compliquer de convulsions. L'utilisation de la même substance ou d'une substance apparentée peut soulager ou éviter le syndrome de sevrage.</p> <p>(d) <u>Tolérance</u> aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin de consommer une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.</p> <p>(e) <u>Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêt</u> au profit de l'utilisation de la substance psychoactive et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou à récupérer de ses effets.</p> <p>(f) <u>Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences nocives.</u></p> <p>Ainsi, l'alcool-dépendance correspond à un TUAL de sévérité maximale.</p>	<p>Il s'agit d'un <u>trouble de la régulation de la consommation d'alcool</u> résultant d'un <u>usage répété ou continu du produit.</u></p> <p>L'élément caractéristique est la présence d'une forte <u>pulsion interne de consommer de l'alcool</u>. Elle est caractérisée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Une altération de la capacité à contrôler la consommation,</u> ▪ <u>Une priorité croissante accordée à la consommation</u> par rapport à d'autres activités, ▪ <u>Une consommation persistante malgré les dommages ou les conséquences négatives.</u> <p>Ces expériences s'accompagnent souvent d'un <u>désir (urge)</u> ou d'un <u>besoin impérieux (craving)</u> de consommer de l'alcool. Les aspects physiologiques de la dépendance peuvent également être présentes, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Une <u>tolérance</u> aux effets de l'alcool, ▪ Des <u>symptômes de sevrage</u> après l'arrêt ou une réduction de la consommation d'alcool, ▪ Un <u>usage répété</u> d'alcool ou de substances pharmacologiquement similaires peut prévenir ou atténuer les symptômes de sevrage. <p>Les critères diagnostiques sont généralement présents chez le patient sur une période d'au moins 12 mois.</p> <p>Cependant, en cas de consommation continue (quotidienne ou quasi quotidienne), le diagnostic peut être posé sur une période d'au moins 3 mois.</p>

Source : Organisation Mondiale de Santé (2008) & (2019)

1.3 Classification DSM

1.3 a) Généralités

La classification DSM a été créée par l'Association Psychiatrique Américaine (*American Psychiatric Association - APA*) et publiée dans le Manuel « Diagnostic et Statistique des troubles mentaux » (*Diagnostic and Statistical Manual – DSM*). Cette classification médicale des affections psychiatriques repose sur une approche catégorielle. Autrement dit, les troubles mentaux répertoriés dans le DSM sont divisés en plusieurs catégories. Chaque catégorie comporte une description de la pathologie, les critères et caractéristiques du diagnostic, le code CIM correspondant et des informations annexes (prévalence aux États-Unis, comorbidités, facteurs de risque et pronostiques, etc.).

L'élaboration et la révision des différentes versions du DSM sont effectuées par les experts en toxicomanies de l'APA et les représentants de l'OMS. Il est devenu aujourd'hui le manuel de référence en psychiatrie utilisé à l'échelle internationale par les praticiens et les chercheurs dans le domaine de la santé mentale. Les deux versions du DSM utilisées actuellement sont la 4^{ème} version révisée en 2000 (DSM-IV TR) [48] et la 5^{ème} version publiée en 2013 (dernière version DSM-5) [49].

Remarque : *Après le DSM-IV-TR, l'APA a abandonné l'utilisation des chiffres romains pour la numérotation des ouvrages.*

1.3 b) Classification DSM-IV-TR

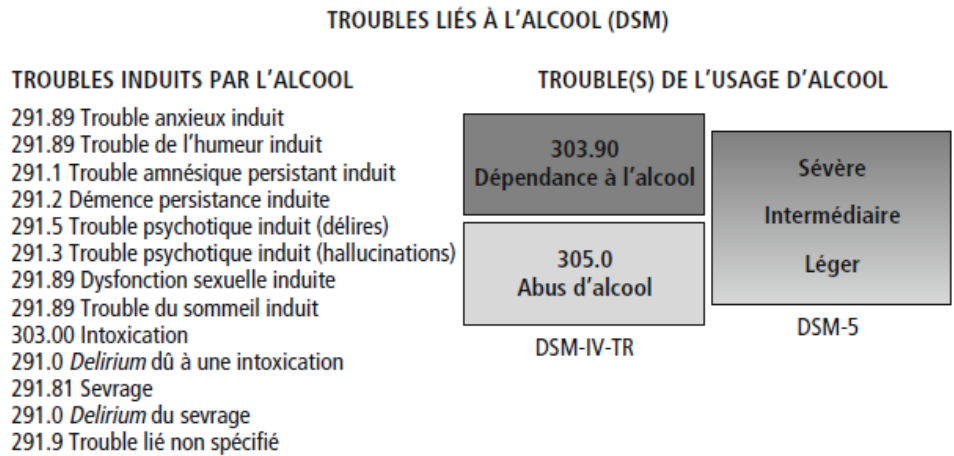
Dans le DSM-IV TR [48], les TUAL sont également classés en deux sortes de diagnostic : Abus d'alcool & Dépendance alcoolique (**Figure 18**). Leurs critères de définition sont présentés dans **Tableau 19 p. 80**. Ils s'appliquent quelle que soit la substance active. Il n'existe pas de critères spécifiques supplémentaires pour l'alcool.

1.3 c) Classification DSM-5

Dans le DSM-5, les termes d'« abus d'alcool » et de « dépendance alcoolique » sont supprimés, laissant place à l'unique diagnostic de TUAL. Ainsi, la dépendance à l'alcool ne sera pas considérée comme un diagnostic à part entière [49] : **Figure 18**.

Les 11 critères diagnostiques sont présentés dans **Tableau 19 p. 80**. Ils reprennent pour la majorité d'entre eux ceux du DSM-IV TR [50].

Figure 18 : Représentation des troubles de l'usage d'alcool dans le DSM-IV-TR versus le DSM-5 [45]



Source : *Traité d'addictologie* (p. 440-443), deuxième édition (2016)

Tableau 19 : Définitions des TUAL selon le DSM-IV-TR versus DSM-5 [51]

DSM-IV-TR [45] [48] <u>ABUS DE SUBSTANCE</u> (Abus d'alcool)	DSM-5 [49] <u>TROUBLES DE L'USAGE D'ALCOOL</u> (TUAL)
Au moins une des manifestations suivantes est présente au cours d'une période de 12 mois : <ol style="list-style-type: none"> 1. Usage répété d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école, ou à la maison ; 2. Usage répété d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux ; 3. Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance ; **Critère non intégré dans le DSM-5** 4. Usage persistant de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance. 	Au moins deux des manifestations suivantes sont présentes au cours d'une période de 12 mois : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Usage répété d'alcool conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison. ➤ Usage répété d'alcool dans des situations où cela peut être physiquement dangereux. ➤ Envie impérieuse (craving), fort désir ou besoin pressant de consommer de l'alcool. **Nouveau critère intégré dans le DSM-5** ➤ Consommation continue d'alcool malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux persistants ou récurrents causés ou exacerbés par les effets de l'alcool.
<u>DÉPENDANCE À UNE SUBSTANCE</u> (Alcool-dépendance) <p>Au moins une des manifestations suivantes est présente au cours d'une période de 12 mois :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tolérance, définie par l'un des comportements suivants : <ol style="list-style-type: none"> (a) Besoin de quantités plus fortes de la substance pour obtenir l'effet désiré ; (b) Effet diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : <ol style="list-style-type: none"> (a) Besoin de quantités notablement plus fortes d'alcool pour obtenir l'effet désiré. (b) Effet diminué en cas de l'usage continu de la même quantité d'alcool.

<p>2. <u>Sevrage</u> caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :</p> <p>(a) <u>Syndrome de sevrage de la substance</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Développement d'un syndrome spécifique d'une substance dû à l'arrêt (ou à la réduction) de l'utilisation prolongée et massive de cette substance ; - Syndrome spécifique de la substance étant à l'origine d'une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants. <p>(b) <u>Même substance (ou substance très proche) prise pour soulager ou éviter les symptômes du sevrage</u></p>	<p>➤ <u>Sevrage</u> caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :</p> <p>(a) <u>Syndrome de sevrage caractéristique de l'alcool</u> : Au moins deux des manifestations suivantes se développent de quelques heures à quelques jours après l'arrêt (ou la réduction) d'un usage d'alcool qui a été massif et prolongé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperactivité neurovégétative (transpiration ou fréquence cardiaque > 100 battements/minute) ; - Augmentation du tremblement des mains ; - Insomnie ; - Nausées ou vomissements - Hallucinations ou illusions transitoires visuelles, tactiles ou auditives ; - Agitation psychomotrice ; - Anxiété ; - Crises convulsives généralisées. <p>(b) <u>Alcool (ou une substance très proche, telle qu'une benzodiazépine) pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.</u></p>
<p>1. Substance souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus longue que prévu ;</p>	<p>➤ Alcool souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus longue que prévu ;</p>
<p>2. Désir persistant ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance</p>	<p>➤ Désir persistant ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance ;</p>
<p>3. Beaucoup de temps passé pour obtenir la substance, l'utiliser ou récupérer de ses effets</p>	<p>➤ Beaucoup de temps passé pour obtenir l'alcool, l'utiliser ou récupérer de ses effets</p>
<p>4. Abandon progressif des activités sociales, professionnelles ou de loisirs au profit de l'usage de la substance</p>	<p>➤ Abandon progressif des activités sociales, professionnelles ou de loisirs au profit de l'usage de la substance ;</p>
<p>5. Poursuite de l'utilisation de la substance malgré la prise de conscience d'un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent causé ou exacerbé par la substance.</p>	<p>➤ Poursuite de l'utilisation de l'alcool malgré la prise de conscience d'un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent causé ou exacerbé par la substance.</p>
<p>Dans la classification binaire du DSM-IV-TR, le diagnostic de la dépendance est considéré comme étant de niveau sévérité maximale, supérieure à celui de l'abus d'alcool.</p>	<p>Les critères diagnostiques du DSM-5 permettent aussi d'évaluer la sévérité des TUAL comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • TUAL « léger » : présence de 2 - 3 critères ⇒ correspond à la classification F10.1 (CIM-10) Usage nocif pour la santé • TUAL « moyen » : présence de 4 - 5 critères ⇒ correspond à la classification F10.2 (CIM-10) Syndrome de dépendance • TUAL « grave » : présence de 6 critères ou plus ⇒ correspond également à la classification F10.2 (CIM-10) Syndrome de dépendance.

Source : American Psychiatric Association (2003) & (2013) ; National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2016)

En résumé, l'évolution importante dans la classification des TUAL avec la disparition du terme de « dépendance » du DSM-5 s'explique pour plusieurs raisons [45] :

- Le concept de la dépendance proposé dans les précédentes classifications a été défini sous trois aspects : dépendance physique, dépendance psychique et conséquences psychosociales. Il a été jugé trop ambigu et reproché par des experts de créer des confusions avec d'autres notions de troubles comportementaux. De ce fait, le terme de dépendance a été supprimé au profit d'une seule notion de TUAL mentionnée dans le DSM-5.
- La classification binaire (*e.g.* DSM-IV-TR, CIM-10 ou CIM-11) proposait les critères de dépendance comme étant le diagnostic principal avec un niveau de sévérité supérieur par rapport à l'abus d'alcool. Cette considération n'est pas toujours exacte. Du point de vue de l'addictologie, la sévérité des troubles comportementaux ne dépend pas uniquement de la présence ou non de la dépendance. Elle est également liée à d'autres facteurs : isolement social, comorbidités psychiatriques associées, etc.

Par conséquent, le DSM-5 a été élaboré en utilisant une nouvelle approche dimensionnelle permettant d'avoir une autre description des TUAL sans la séparation en plusieurs catégories d'abus et de dépendance.

Cela dit, en supprimant la notion de dépendance, le DSM-5 a fait l'objet de critiques. Le risque de cette approche étant de brouiller la limite entre normal, anormal et pathologique, susceptible d'entraîner une médicalisation abusive des problèmes d'usage d'alcool. De ce fait, les classifications CIM-10, DSM-IV TR continuent à être utilisées en parallèle avec le DSM-5 en fonction des préférences des experts, des praticiens et des chercheurs en France, ainsi qu'à l'international [50].

2. Physiopathologie de l'alcoolodépendance

Comme nous l'avons déjà évoqué, l'alcoolodépendance constitue une maladie chronique et récurrente. Elle se définit par des signes cliniques caractéristiques tels que : consommation abusive d'alcool, perte de contrôle sur les comportements associés à l'alcool, tolérance à l'alcool, *craving* (envie irrésistible de consommer) et syndrome de sevrage. Cette pathologie résulte de perturbations neuronales complexes générées par les stimulations répétitives et à long terme de l'alcool. En début de ce chapitre, nous allons aborder de façon globale et simplifiée, l'ensemble des théories neurobiologiques avancées sur le mécanisme de la maladie. Nous

détaillerons, ensuite les dysfonctionnements observés au niveau des quatre grands systèmes de neurotransmission : dopaminergique, glutamatergique, GABAergique et sérotoninergique.

Il convient de noter que l'alcool possède certaines particularités. À savoir qu'il s'agit d'une molécule de petite taille ayant une propriété amphiphile (*e.g.* affinités pour l'eau et les lipides). Ainsi, il est capable de se comporter comme un neurotransmetteur pouvant se lier à un grand nombre de récepteurs cérébraux [52]. Du fait de l'interaction complexe entre les différents circuits neurotransmetteurs, l'alcoolisation chronique peut donc provoquer des perturbations importantes sur un large réseau cérébral. Elles ne sont pas limitées aux principaux systèmes neuronaux décrits ici.

2.1 Théories liées au développement de la dépendance

L'utilisation de l'alcool est initialement motivée par un objectif donné, notamment : la recherche de plaisir, la désinhibition, ou la sociabilité, etc. Cependant, lorsque le comportement de consommation est maintenu, il devient une habitude, puis un automatisme. Le sujet devient progressivement addict à la consommation et aux effets de ce psychotrope. À l'étape de la dépendance, l'usage de l'alcool n'est plus lié au plaisir, mais dû à un renforcement de la motivation à rechercher des effets de soulagement des sensations de manque.

La survenue de l'alcoolodépendance correspond ainsi à un ensemble de théories neurobiologiques de l'addiction : **Figure 19 p. 85**. Elles sont complémentaires entre elles permettant de comprendre les différents aspects de l'alcoolisme.

2.1 a) Théorie du « renforcement positif – renforcement négatif »

Cette théorie est utilisée pour expliquer le changement de l'objectif de consommation d'un sujet et la raison pour laquelle il maintient sa consommation. Les consommations répétitives d'alcool sont souvent générées par :

- Soit **un renforcement positif** : le sujet consomme de l'alcool pour se procurer des sensations de plaisir
- Soit **un renforcement négatif** : la consommation permet au sujet de soulager des émotions négatives.

Dans le développement de l'addiction, on retrouve fréquemment un renforcement positif en début de consommation. Puis il est progressivement remplacé par un renforcement négatif. Le sujet maintient sa prise de drogue pour se soulager des effets du sevrage (dysphorie, état émotionnel négatif) [53].

2.1 b) Théorie des « apprentissages aberrants ou de l'automatisme »

La consommation d'alcool à long terme peut se transformer en un réflexe, une sorte d'automatisme. Cette observation est à l'origine d'un processus d'apprentissage associatif. L'action de consommer est intégrée progressivement par le cerveau comme étant une routine comportementale associée à des indices contextuels et environnementaux particuliers.

La consommation répétitive devient un trouble comportemental envahissant en dépit des autres activités. Elle évolue en un automatisme inflexible [53] [54].

2.1 c) Théorie de « sensibilisation motivationnelle »

Cette théorie stipule que le développement de l'addiction est attribuable à une motivation croissante à consommer de l'alcool. Il n'est pas dû au fait que le sujet dépendant apprécie de plus en plus les effets de la drogue [53].

En effet, il existe un phénomène de sensibilisation à la valeur incitatrice (la plus-value) associée à la drogue dans la dépendance. Cela joue un rôle important dans l'augmentation de la motivation à consommer. C'est ce qu'on appelle la sensibilisation motivationnelle [55].

La sensibilisation de la motivation à consommer se développe au fil des expositions répétées à l'alcool. L'utilisation de la drogue est donc liée à un besoin de plus en plus pressant en cas d'addiction. L'envie de consommer devient incontrôlable et compulsive au cours du temps. Ainsi, la sensibilisation motivationnelle est impliquée non seulement dans l'escalade de la dépendance, mais aussi dans les phénomènes de rechute et de *craving* [55].

2.1 d) Théorie des « processus opposants » ou « allostase hédonique »

Cette théorie évoque l'existence de phénomènes de neuroadaptation dans la dépendance. Ces processus s'installent suite à la stimulation chronique des neurones dopaminergiques due à l'abus d'alcool. Ainsi, le système dopaminergique va se réguler à la baisse pour s'opposer à

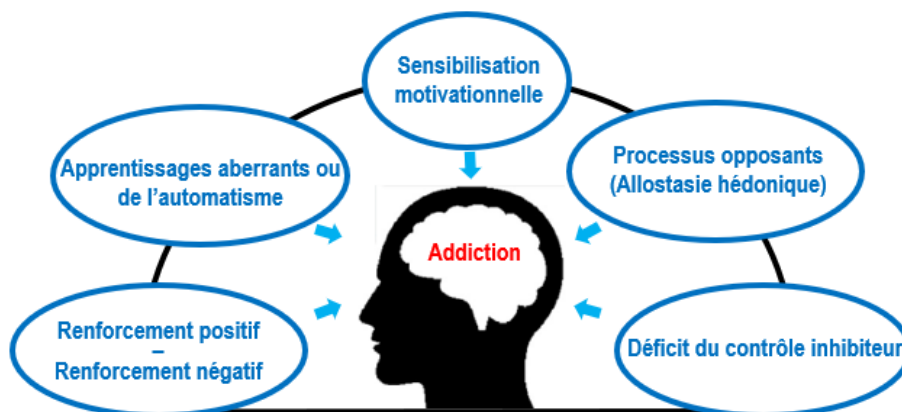
cette hyperactivité neuronale jusqu'à atteindre un nouvel état d'équilibre. Cela crée un mal-être, une dysphorie et des émotions négatives. C'est ce qu'on appelle l'allostase hédonique (nouvel équilibre responsable de l'installation d'un état émotionnel négatif) [53].

2.1 e) Théorie de « déficit du contrôle inhibiteur »

Sous l'influence d'une consommation chronique d'alcool, l'activité cérébrale est diminuée pour maintenir un état d'allostase hédonique. Chez des alcooliques, l'hypoactivité neuronale se traduit par une diminution importante des fonctions exécutives, de la capacité de planification et du jugement des conséquences de ses actes. Ce phénomène comprend également la présence d'un déficit de contrôle inhibiteur, c'est à dire la perte de contrôle sur la consommation d'alcool.

La mise en place des mécanismes de neuroadaptation en cas de consommation chronique, permet de réduire l'activité cérébrale face aux stimulations répétitives de l'alcool. En revanche, en cas d'arrêt brutal de consommation, ces processus opposants provoquent une hyperexcitabilité des systèmes de neurotransmission en l'absence du stimulus extérieur (alcool). On observe ainsi les signes cliniques du syndrome de sevrage, notamment des crises convulsives et un *delirium tremens* [53].

Figure 19 : Représentation des théories de l'addiction [53]



Source : M. Naassila (2018) « Bases neurologiques de l'addiction à l'alcool »

2.2 Mécanismes neurobiologiques de la dépendance

L'évolution d'une consommation d'alcool épisodique par plaisir vers une alcoolo-dépendance chronique implique des changements importants dans l'interaction des différents circuits cérébraux. Ces phénomènes de neuroadaptation générés par une stimulation chronique de

l'alcool, seront présentés dans cette section. Ils permettront ainsi d'avoir une explication plus approfondie des théories de l'addiction telles que présentées précédemment.

2.2 a) Rôle central du circuit de la récompense dopaminergique

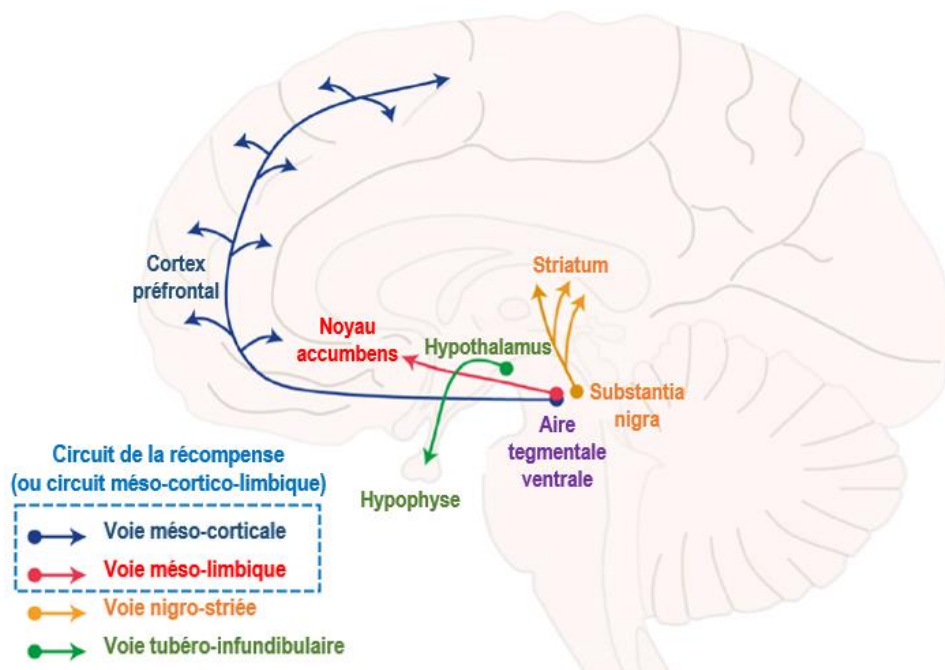
❖ Généralités

Le circuit de la récompense fait partie d'un ensemble de neurotransmissions dopaminergiques. Il a été mis en évidence en 1954 par Olds et Milner sur des modèles murins. Ce fut le premier circuit identifié, responsable du développement et du maintien de la dépendance [53] [54].

Au niveau du système nerveux central, le grand système dopaminergique est en réalité, composé de quatre principales voies (*Figure 20*) :

- **Voie méso-corticale** comprenant des projections dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale projetant vers l'ensemble du cortex préfrontal : elle a une rôle crucial dans la cognition, la mémoire de travail (mémoire permettant de stocker et de traiter des informations temporaires pour réaliser une tâche donnée) et la prise de décision [56].
- **Voie méso-limbique** comprenant des projections dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens (y compris l'amygdale et l'hippocampe) : elle est liée à l'attribution des récompenses et au plaisir [56].
- **Voie nigro-striée** comprenant des projections dopaminergiques de la substance noire (substantia nigra ou locus niger) vers le striatum : elle est impliquée dans le contrôle des mouvements et l'apprentissage des habilités motrices [56] [57].
- **Voie tubéro-infundibulaire** comprenant des connections dopaminergiques entre l'hypothalamus et l'hypophyse : elle permet la régulation de la sécrétion de la prolactine [56] [57].

Figure 20 : Schématisation des 4 principales voies dopaminergiques [57]



Source : M. O. Klein et al. (2019)

Les deux premières **voies méso-corticale** et **méso-limbique**, forment le circuit de la récompense ou encore appelé le circuit dopaminergique méso-cortico-limbique. Ce circuit est sous contrôle des différentes structures cérébrales telles que [54] :

- L'aire tegmentale ventrale reçoit des informations émanant des neurones du cortex préfrontal, de l'amygdale et de l'hypothalamus.
- Le noyau accumbens est placé sous contrôle des innervations en provenance du cortex préfrontal, de l'hippocampe et de l'amygdale

La dopamine est un neurotransmetteur primordial dans ce circuit. Il est produit à partir de la tyrosine et de la phénylalanine par le biais de la tyrosine hydroxylase. Cette dernière catalyse l'étape de la transformation de la tyrosine en lévodopa (L-DOPA). Il s'agit d'une enzyme clé limitant la vitesse de production du neurotransmetteur. Elle a lieu principalement au niveau des neurones dopaminergiques, mais aussi dans certains organes périphériques, tels que les reins et l'intestin [57].

Les neurotransmetteurs synthétisés sont rapidement séquestrés dans des vésicules pré-synaptiques par les transporteurs vésiculaires monoamines 2 (VMAT2, *Vesicular MonoAmine Transporter 2*) jusqu'à leur libération dans la fente synaptique [57].

La recapture dopaminergique s'effectue au moyen de transporteurs membranaires sélectifs DAT (*Dopamine Transporter*) permettant de mettre fin à la signalisation neuronale. Les DAT sont présents au niveau péri-synaptique régulant les concentrations des neurotransmetteurs extracellulaires. Ils constituent de ce fait, un facteur majeur dans l'intensité et la durée de la transmission dopaminergique [58].

En ce qui concerne les voies de dégradation, elles sont prises en charge dans le cytosol par les monoamines oxydases (MAO). Ces enzymes sont situées au niveau de la membrane mitochondriale externe des neurones dopaminergiques [57].

La dopamine peut avoir à la fois des actions excitatrices et inhibitrices en fonction de sa liaison avec différents sous-types de récepteurs. Il existe cinq sous-types décrits dans la littérature jusqu'à présent. Il s'agit tous des récepteurs transmembranaires métabotropiques couplés aux protéines G. Ce sont des récepteurs, dont leur activation conduit à la formation de seconds messagers capables de moduler les différentes voies de signalisations intracellulaires [58]. Ces récepteurs dopaminergiques sont en général divisés en deux grandes familles :

- **Les récepteurs de type D1 (ou D1-like)** incluant les sous-types D1 et D5 : la fixation de la dopamine sur ces récepteurs active l'enzyme adénylate cyclase à l'origine d'une augmentation des niveaux d'adénosines monophosphates cycliques (AMPC) intracellulaires. Cela induit la stimulation des protéines kinases A qui ont différentes cibles, notamment : les récepteurs glutamatergiques, GABAergiques et les canaux ioniques. Ainsi, l'activité de ces récepteurs peut être affectée par l'action de la dopamine [57].
- **Les récepteurs de type D2 (ou D2-like)** incluant les sous-types D2, D3 et D4 : à l'inverse des récepteurs D1, l'activation de ces récepteurs par la dopamine inhibe l'adénylate cyclase et diminue donc les taux d'AMPC intracellulaires. Leurs principaux effets reposent sur la modulation de l'excitabilité neuronale pouvant ainsi perturber la régulation des autres voies de signalisation [59].

Le dysfonctionnement de l'activité des récepteurs dopaminergiques est à l'origine des troubles neuropsychiques importants chez l'homme, dont les TUAL.

❖ Processus d'apprentissage du système dopaminergique

La dopamine est souvent vue comme un neurotransmetteur de plaisir. En réalité, elle constitue plutôt un signal d'apprentissage associé à l'obtention d'une récompense dans un contexte donné [54].

En effet, les neurones dopaminergiques augmentent leur décharge en dopamine lors d'une récompense inhabituelle (*e.g.* alcool). Et ils diminuent leur activité en réponse à un stimulus aversif (punition) ou en cas de retrait d'une récompense qui est habituellement présente [53]. L'activation du système dopaminergique se produit pour signaler au cerveau l'importance de l'évènement vécu [54].

Ainsi, la signalisation de ces neurones code pour une erreur de prédiction en présence d'une stimulation inhabituelle par l'éthanol. Autrement dit, il y a une erreur de prédiction puisque le système cérébral n'a pas été préparé au préalable à la réception du stimulus de l'alcool. Ce signal d'erreur non-prévu conduit donc à la mise en place d'un processus d'apprentissage. Il correspond à des modifications synaptiques au niveau de la neurotransmission, responsables du changement de la prédiction. Ce processus d'apprentissage a différentes fonctions [60] :

- Fournir des informations préalables au cerveau sur l'anticipation des futurs stimuli ;
- Attribuer une valeur de motivation aux indices environnementaux (contextuels) qui sont associés aux effets du stimulus reçu ;
- Établir des réactions comportementales en fonction du stimulus et du contexte, telles que : comportement de recherche des sensations plaisantes ou d'évitement des effets indésirables générés par le stimulus.

L'apprentissage s'arrêtera lorsque la prédiction est corrigée et adaptée au stimulus perçu, c'est-à-dire que le cerveau est préparé pour recevoir des stimulations par l'alcool comme étant une récompense habituelle.

Cette observation montre que l'activité des neurones dopaminergiques avec libération de dopamine sont capables de coder pour différents aspects de la récompense avec une adaptation de la réponse comportementale [53] en fonction des facteurs suivants :

- ⇒ Le type et la qualité de la récompense
- ⇒ Le délai et l'effort pour obtenir la récompense
- ⇒ Le risque et la probabilité pour l'obtenir, etc.

2.2 b) Mise en place des processus opposants

En cas consommation chronique, l'alcool induit des libérations importantes de dopamine. Ces décharges de neurotransmetteur inhabituelles et répétitives sont responsables de fortes perturbations au niveau du circuit de la récompense. De ce fait, on observe la mise en place des

processus d'opposition à la drogue. Ils correspondent à des contre-régulations, indispensables à la survie, visant à établir un nouvel état d'équilibre appelé l'allostasie. Le terme est utilisé dans le domaine du stress. Il révèle l'existence de mécanismes d'adaptation internes permettant de maintenir un état de stabilité en présence de l'élément perturbateur (alcool) [54].

En effet, face à des stimulations excessives des neurones dopaminergiques, les contre-régulations tentent de modérer l'activité neuronale via de deux principaux mécanismes [54] :

- ⇒ Internalisation des récepteurs dopaminergiques
- ⇒ Découplage de la signalisation intracellulaire (*i.e.* déliaison entre des récepteurs et leurs systèmes effecteurs couplés aux protéines G).

Ainsi, chez les alcoolo-dépendants, la dopamine est présente à des niveaux supra-physiologiques, en particulier dans le noyau accumbens. Cet excès est toutefois contrebalancé en partie par une diminution importante des taux de récepteurs D2 (surtout au niveau du striatum) permettant donc une réduction notable de l'activité dopaminergique [53]. Il reste que ce déséquilibre entraîne une désensibilisation du circuit de la récompense, liée à l'élévation de son seuil d'activation. Il génère donc le besoin de consommer davantage dans le but de :

- ⇒ Restaurer les sensations initiales (effets plaisants)
- ⇒ Éviter des symptômes de sous-dosage, notamment : dysphorie, anxiété, irritabilité et état émotionnel négatif, etc.

Chaque augmentation de dose d'alcool consommée accentue les mécanismes d'adaptation, c'est-à-dire la baisse de l'activité et du nombre de récepteurs dopaminergiques. Par conséquent, le sujet alcoolo-dépendant est de plus en plus incité à accroître les doses ou à ajouter d'autres produits psychoactifs pour compenser les effets attendus devenus insuffisants. Cette observation correspond au phénomène de tolérance (ou accoutumance) [54].

2.2 c) Genèse des habitudes de consommation

Le circuit de la récompense opérant au niveau de l'aire tegmentale ventrale, du noyau accumbens et du pallidum ventral, comporte également une voie efférente (sortie motrice) vers le striatum dorsal.

Sous l'influence des libérations dopaminergiques, l'apprentissage des indices contextuels associés à la prise d'alcool va s'effectuer au niveau de la voie du striatum ventral. L'usage d'alcool sera donc progressivement conditionné par des signaux environnementaux.

Après une période de conditionnement, des comportements de consommation liés aux habitudes et à l'automatisme s'installent. Ils résultent de l'activité des neurones dopaminergiques au niveau du striatum dorsal.

La libération de la dopamine provoquée par les indices contextuels dans le striatum dorsal peut parfois être supérieure à celle induite par l'alcool lui-même. Ces facteurs environnementaux constituent une des valeurs incitatrices associée à la drogue. Dès lors, ils renforcent le désir de consommation (*craving*) et participent au maintien de la motivation à consommer. Cette observation explique l'impact de l'environnement associé à la prise d'alcool sur les comportements de dépendance [53] [54].

2.2 d) Affaiblissement du contrôle inhibiteur

L'évolution vers la dépendance est due en partie de la perte de contrôle comportemental sur l'usage d'alcool. On observe également une altération de la capacité de la prise de décision et du jugement des conséquences de ses actes. Ces éléments expliquent le maintien d'un comportement d'alcoolisation chronique tout en ayant pourtant connaissance des effets délétères du produit ou même malgré une volonté d'en réduire la dose ou d'arrêter. Ce phénomène résulte d'un dysfonctionnement du contrôle exécutif du cortex préfrontal [53] [54].

Le cortex préfrontal est une large région (30%) du cerveau recevant de nombreuses connexions directes et indirectes provenant des différentes parties de l'encéphale. Le traitement de ces informations lui permet d'exécuter des fonctions indispensables à la vie quotidienne. Certaines d'entre elles jouent un rôle important dans la dépendance, notamment :

- Les réactions émotionnelles,
- Le comportement social,
- L'attribution de la valeur motivationnelle d'une récompense
- Le contrôle des actions vis-à-vis de la récompense
- La prise de décision
- Le jugement des différentes actions possibles destinées à la sélection de l'action à exécuter par le striatum dorsal

L'altération du cortex préfrontal est consécutive à la réduction des récepteurs dopaminergiques de type D2 et à la neuro-inflammation chronique due aux effets neurotoxiques de l'alcool. Elle conduit à une impulsivité et à un déficit de contrôle des quantités consommées. On observe donc un usage compulsif et excessif chez l'alcoololo-dépendants. Par ailleurs, les difficultés dans la prise de décision et le manque de discernement peuvent également expliquer qu'un grand nombre de patients ne recourent pas aux soins [54].

2.2 e) Dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique

❖ Généralités

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du système nerveux central. Il est localisé au niveau de l'encéphale et l'ensemble des cellules de l'organisme sous forme de glutamine, un acide aminé précurseur des protéines [61].

La transmission glutamatergique s'effectue dans la fente synaptique par libération vésiculaire capable d'activer deux grandes classes de récepteurs [62]:

(1) Les récepteurs ionotropiques (iGluR – *ionotropic Glutamate Receptor*) post-synaptiques constitués de quatre sous-unités qui entourent un canal ionique perméable aux cations. Ils sont impliqués dans la transmission synaptique excitatrice rapide. Il existe trois formes de récepteurs ionotropiques :

- Récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) : ce sont des hétéromères composés obligatoirement de deux sous-unités GluN1 (anciennement dénommées NR1) et deux autres sous-unités le plus souvent GluN2 (GluN2A à GluN2D ou NR2A - NR2D) ou parfois GluN3 (GluN3A & GluN3B ou NR3A & NR3B). Le site de liaison du glutamate est situé au niveau des sous-unités GluN2, tandis que celui de la glycine (co-agoniste) est localisé dans des sous-unités GluN1.
- Récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate) : ils peuvent être des homo- ou hétéromères composés de sous-unités GluA1 à GluA4 (anciennement GluR1 - GluR4). Chaque sous-unité comporte un site de liaison au glutamate.
- Récepteurs kainates : ce sont aussi des formations à la fois homo- et hétéromères comportant des sous-unités GluK1 à GluK5 (anciennement GluR5 - GluR7 et KA1 - KA2). Chacune de ces sous-unités possède également un site de liaison au glutamate.

(2) **Les récepteurs métabotropiques (mGluR – *metabotropic Glutamate Receptor*)** pré- et postsynaptiques ne sont sensibles qu'à des expositions prolongées au glutamate. Leur activation déclenche une cascade de signalisations intracellulaires modifiant les propriétés du neurone. Elle permet ainsi une modulation lente des réponses synaptiques, notamment par l'intermédiaire d'une régulation des canaux potassiques et calciques. Il y a huit types de récepteurs mGluR classés en trois groupes [63] [64] : Groupe I (GluR1 et mGluR5) ; Groupe II (mGluR2 et mGluR3) et Groupe III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 et mGluR8).

Au niveau du SNC, le glutamate se situe essentiellement sur le plan intracellulaire. Sa concentration extracellulaire (synaptique) est régulée par les astrocytes via des transporteurs de glutamate. Ces cellules dites gliales (cellules de soutien) ont un rôle essentiel et indispensable dans la recapture et la synthèse du glutamate [64].

❖ **Effets de l'alcool sur le système glutamatergique**

Lors d'une consommation aiguë, l'alcool réduit l'activité glutamatergique intracellulaire et stimule le système inhibiteur GABAergique favorisant son effet dépresseur du système nerveux central. En revanche, lors d'une exposition chronique, on observe une augmentation des concentrations extracellulaires en glutamate dans les régions méso-cortico-limbiques (aire tegmentale ventrale, noyau accumbens et cortex préfrontal).

Les effets notables de la consommation chronique de l'alcool sur la transmission glutamatergique, ont été rapportés dans de nombreuses études, avec pour conséquences [64] :

⇒ Régulation à la hausse de l'expression des récepteurs NMDA et AMPA avec une augmentation du nombre et de l'activité de ces récepteurs ionotropiques.

⇒ Effets modestes sur l'expression des mGluR comprenant :

- Régulation à la hausse des mGluR du groupe I au niveau des neurones post-synaptiques régulant la neurotransmission excitatrice lente favorisant la libération de glutamate.
- Régulation à la baisse des mGluR des groupes II et III au niveau des neurones pré-synaptiques régulant la neurotransmission inhibitrice lente [63].

⇒ Régulation à la baisse de l'expression des transporteurs de glutamate

En résumé, **l'élévation du glutamate extracellulaire** liée à une exposition répétitive à alcool, résulte de l'augmentation de la libération synaptique et de la diminution de la recapture [64].

❖ Implication dans l'alcool-dépendance

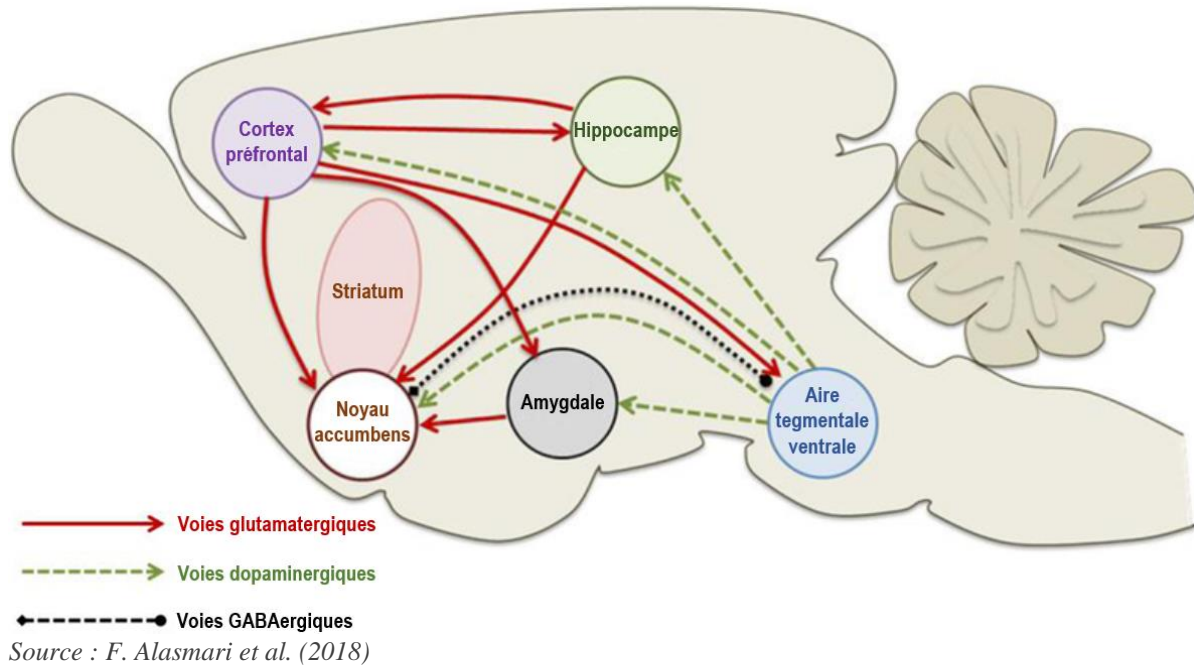
Malgré des mécanismes d'action complexes, non complètement élucidés à ce jour, il existe un grand nombre de publications scientifiques qui ont rapporté des impacts importants des perturbations de l'homéostasie glutamatergique dans l'alcool-dépendance [64] :

- Au niveau des projections glutamatergiques du cortex préfrontal vers le noyau accumbens et l'aire tegmentale centrale (Figure 21 p. 95) :
 - ⇒ Implication dans le déclenchement des mécanismes de la dépendance et de l'apprentissage aberrant (pathologique) associés aux comportements de recherche de la consommation
 - ⇒ Impulsions motivationnelles induisant des comportements addictifs
 - ⇒ Dysfonctionnement partiel du système sérotoninergique impliqué dans les phénomènes de *craving* et de déséquilibres émotionnels (anxiété et stress, etc.) [54]
 - ⇒ Dysfonctionnement partiel du système dopaminergique, responsable de la modulation des effets de récompense associés à l'alcool
 - ⇒ Diminution de l'excitabilité du cortex préfrontal affectant aussi l'activité neuronale du circuit de la récompense
- Au niveau de l'interconnexion entre le cortex préfrontal et l'hippocampe (centre de la mémoire) (Figure 21 p. 95) :
 - ⇒ Développement de nouvelles réponses comportementales associées au processus d'apprentissage du circuit de la récompense
 - ⇒ Intensité du *craving* corrélée à une augmentation significative des niveaux de glutamate dans la région dorsolatérale du cortex préfrontal
 - ⇒ Diminution (réversible) de la taille de l'hippocampe
 - ⇒ Mort neuronale, diminution de la neurogénèse et réduction du développement neural observés au niveau de l'hippocampe conduisant à l'altération des fonctions cognitives (en particulier la mémoire, phénomène de « trou noir »)
- Au niveau des projections glutamatergiques de l'amygdale et de l'hippocampe vers le noyau accumbens et le cortex préfrontal (Figure 21 p. 95) : ces projections sont impliquées dans la réponse comportementale aux stimuli (*craving*) en fonction des associations établies avec des signaux motivationnels (cf. sections 2.1.b et 2.1.c, partie II), dont :
 - ⇒ Sensibilisation à la valeur motivationnelle de l'alcool

⇒ Exacerbation du comportement de recherche d'alcool

Ces observations montrent les effets délétères du dysfonctionnement glutamatergique dans le développement de la dépendance, le *craving* et la rechute. Il contribue également aux perturbations des autres systèmes de neurotransmission au niveau de l'encéphale [64].

Figure 21 : Schématisation des voies glutamatergiques, dopaminergiques et GABAergiques dans les régions méso-cortico-limbiques [64]



2.2 f) Dysfonctionnement de la neurotransmission GABAergique

❖ Généralités

La GABA (acide gamma-aminobutyrique) est le neurotransmetteur inhibiteur primordial du système nerveux central, capable d'activer trois types de récepteurs [65] :

- **Récepteurs GABA-A** : ce sont des récepteurs ionotropiques formés par la combinaison de cinq sous-unités différentes. L'activation de ce type de récepteur entraîne des changements conformationnels favorables à l'ouverture du canal chlorure. Le passage des ions chlorure (Cl^-) en intracellulaire induit une hyperpolarisation neuronale. Ce phénomène est responsable des effets sédatifs, anxiolytiques et anticonvulsivants de ligands, tels que : alcool, benzodiazépines et barbituriques.
- **Récepteurs GABA-B** : ils font partie des récepteurs métabotropiques couplés aux protéines G. L'activation de ces récepteurs induit une inhibition neuronale lente et prolongée via des

mécanismes de signalisations intracellulaires régulant l'activité des canaux potassiques et calciques.

- **Récepteurs GABA-C** : ce sont des récepteurs ionotropiques ligand-dépendants ayant des mécanismes d'actions similaires à ceux des récepteurs GABA-A. Cependant, ils sont constitués seulement de trois sous-unités (ρ_{1-3}). Historiquement, ils étaient classés comme un sous-type des récepteurs GABA-A.

Parmi ces récepteurs, les GABA-A sont les plus étudiés dans le domaine de l'alcoolisme. Ils constituent une cible majeure de l'alcool, responsable des effets déprimeurs sur le système nerveux central.

➤ Particularités des récepteurs GABA-A

La plupart de ces récepteurs pentamériques sont constitués de deux sous-unités α , deux β et une γ . Chaque sous-unité possède plusieurs isoformes, notamment : α_{1-6} ; β_{1-3} ; γ_{1-3} ; δ ; ϵ ; θ ; π ; ρ_{1-3} . La combinaison des différentes isoformes de ces sous-unités est en fonction des localisations cérébrales. Elle détermine les propriétés électrophysiologiques et pharmacologiques des récepteurs GABA-A [66].

Les récepteurs GABA-A ont une large distribution dans le cerveau (environ 20%), notamment au niveau du cervelet, de l'hippocampe, du cortex cérébral, de l'amygdale, de l'aire tegmentale ventrale, du noyau accumbens et du thalamus [65]. Ils ont différentes localisations neuronales [66] :

- Sur les synapses des dendrites (parties du neurone recevant des informations provenant des autres neurones)
- Sur les corps cellulaires et les axones (branches principales émanant du corps cellulaire des neurones)

Par ailleurs, ils peuvent être synaptiques ou extra synaptiques et capables d'exercer deux types d'inhibitions neuronales :

- Inhibition phasique : elle est générée par l'activation des récepteurs GABA-A post-synaptiques suite à des libérations vésiculaires de GABA ou en présence d'une concentration élevée d'éthanol dans la fente synaptique [65] [66].
- Inhibition tonique : il s'agit d'un courant tonique persistant déclenché par l'activation des récepteurs GABA-A extra-synaptiques en présence d'une faible concentration de GABA

(ou d'éthanol) extracellulaire. Elle permet de moduler l'excitabilité neuronale (désensibilisation neuronale). Parmi les différentes sous-unités, seule la δ , sensible à l'éthanol, est exclusivement extra-synaptique. Ces récepteurs se situent essentiellement au niveau des interneurons de l'hippocampe, du cervelet et du gyrus denté [66].

Ainsi, l'éthanol peut affecter différemment les récepteurs GABAergiques synaptiques et extra-synaptiques en fonction de sa concentration dans l'organisme. Ces récepteurs provoquent à leur tour des effets complexes sur l'inhibition phasique et tonique [65].

➤ Effets chroniques de l'alcool sur le système GABAergiques

Il existe des preuves pertinentes sur l'action GABA mimétique de l'alcool en cas de consommation aiguë, responsable des effets sédatifs et inhibiteurs au niveau du système nerveux central. En revanche, les mécanismes d'action liés à une exposition chronique à l'alcool sont complexes. Ils ne sont pas entièrement compris à ce jour et toujours en cours d'études plus approfondies. Néanmoins, les conséquences des perturbations du système GABAergique dans l'alcool-dépendance ont été démontrées dans de nombreuses publications scientifiques.

Ainsi, sous l'influence d'une alcoolisation chronique, on observe des **modifications de l'expression des différentes sous-unités constituant les récepteurs GABA-A** induisant une altération de l'activité GABAergique dans les régions méso-cortico-limbiques. La régulation à la hausse ou à la baisse des sous-unités est en fonction de leur type d'isoforme. Elle s'effectue par le biais des processus d'internalisation des récepteurs et par le contrôle des expressions géniques [65]. Ci-dessous quelques grands exemples de la modulation du système GABAergique sous l'effet chronique de l'alcool [67]:

- Régulation à la baisse rapide de l'expression des sous-unités δ composant les récepteurs extra-synaptiques : il s'agit d'un mécanisme compensatoire permettant une diminution des courants inhibiteurs toniques qui sont sensibles à l'éthanol. Ce phénomène est impliqué dans la tolérance comportementale précoce à l'alcool (*i.e.* le sujet s'habitue rapidement aux effets aigus de l'alcool). Elle favorise le développement de la dépendance.
- Régulation lente diminuant l'expression des sous-unités α_1 des récepteurs GABA-A : Cette régulation provoque également une insensibilité du système GABAergique aux mécanismes d'inhibitions synaptiques de l'éthanol. Le phénomène contribue à la tolérance au produit en réduisant son effet sédatif et hypnotique.

- Régulation à la hausse des sous-unités α_4 et α_2 des récepteurs GABA-A : ce mécanisme vise à remédier à la sensibilité des courants inhibiteurs synaptiques à l'éthanol. Il permet de maintenir en partie des effets de récompense positifs à l'origine de la dépendance.

Globalement, ces mécanismes d'adaptation neuronale augmentent le seuil d'activation des neurones GABAergiques en opposant à la potentialisation de la transmission du GABA par l'alcool. Cette observation est attribuable à une neuroadaptation appelée « plasticité GABAergique aberrante » [67]. Elle contribue au développement de la dépendance, de la tolérance à l'alcool avec augmentation des doses nécessaires et à l'hyperexcitabilité du cerveau en cas de sevrage alcoolique [65] [66].

En l'état des connaissances actuelles, la plasticité aberrante du système GABAergique serait un phénomène transitoire qui sous l'influence des surstimulations chroniques de l'alcool, pourrait s'avérer définitif [67].

2.2 g) Dysfonctionnement du système sérotoninergique

➤ Généralités

La sérotonine (ou 5-HT, 5-hydroxytryptamine) est une monoamine autacoïde. 98% des réserves de 5-HT sont localisés au niveau du tractus gastro-intestinal et des plaquettes [68].

En dehors du SNC, la sérotonine est synthétisée par les cellules entérochromaffines de l'intestin. Elle est responsable des contractions de l'intestin, de l'utérus, des bronches et des uretères. Sur le plan cardio-vasculaire, l'hormone a une action dose-dépendante [68]:

- Effets chronotrope et inotrope positifs sur le muscle cardiaque (accélération de la fréquence et renforcement des contractions)
- Effet vasoconstricteur (responsable des effets thérapeutiques de la molécule dans le traitement de la migraine).

Au niveau du système nerveux central, la sérotonine ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique. Elle est synthétisée par les noyaux du raphé à partir du L-tryptophane. Les projections sérotoninergiques sont de 2 types :

- Les voies ascendantes : projections vers les structures limbiques, comme l'hippocampe, l'amygdale, le noyau du lit de la stria terminalis (BNSD, *the Bed Nucleus of the Stria Terminalis*) et le cortex ;

- Les voies descendantes : projections dans la moelle épinière et le cervelet.

Ces projections sont impliquées dans de nombreuses fonctions cognitives, émotionnelles et sensorimotrices, notamment la mémoire, les phénomènes d'apprentissage, l'humeur, la prise alimentaire, la régulation des comportements sexuels, la thermorégulation ou la nociception. La sérotonine est aussi un précurseur de la mélatonine responsable de la régulation des cycles veille/sommeil [68] [69].

Dans l'état des connaissances actuelles, il existe 14 sous-types de récepteurs sérotoninergiques divisés en sept grandes familles. Excepté les récepteurs 5-HT₃, les autres sont des récepteurs couplés aux protéines G [68] [69] (**Figure 22 p. 100**) :

- **Récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₅** sont des récepteurs inhibiteurs métabotropiques. Ils sont couplés aux protéines G_i (inhibitrices). Ces dernières sont capables d'inhiber l'adénylate cyclase (AC) responsable de la réaction d'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate (AMP). Selon le sous-type de récepteur, son activation peut générer des courants (de sorties) potassiques provoquant une hyperpolarisation membranaire ou entraîner une diminution de la libération du neurotransmetteur.
- **Récepteurs 5-HT₂** sont des récepteurs excitateurs métabotropiques couplés aux protéines G_p, stimulatrices de la phospholipase C (PLC). Cette enzyme est responsable du clivage de phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP₂) en diglycéride (DAG ou diacylglycérol) et inositol triphosphate (IP₃). L'activation de ces récepteurs entraîne une augmentation des taux de calcium intracellulaire puis une dépolarisation neuronale.
- **Seuls les récepteurs 5-HT₃** sont des récepteurs excitateurs ionotropiques ligands-dépendants. Ils constituent des canaux ioniques perméables aux ions sodium (Na⁺), potassium (K⁺) et calcium (Ca²⁺). La stimulation de ces récepteurs augmente localement l'excitabilité neuronale.
- **Les 5-HT₄, 5-HT₆ et 5-HT₇** sont des récepteurs excitateurs métabotropiques couplés aux protéines G_s (stimulatrices). Elles renforcent l'activité des adényl-cyclases responsables de l'augmentation de l'AMP intracellulaire. Ce phénomène peut influencer différentes voies de signalisation.

Les récepteurs sérotoninergiques sont principalement des récepteurs post-synaptiques, sauf les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} qui peuvent être aussi localisés sur le corps cellulaire et à l'extrémité des neurones pré-synaptiques : **Figure 22 p. 100**. Il s'agit des autorécepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A} et pré-synaptiques 5HT_{1B/D} pouvant exercer un rétrocontrôle

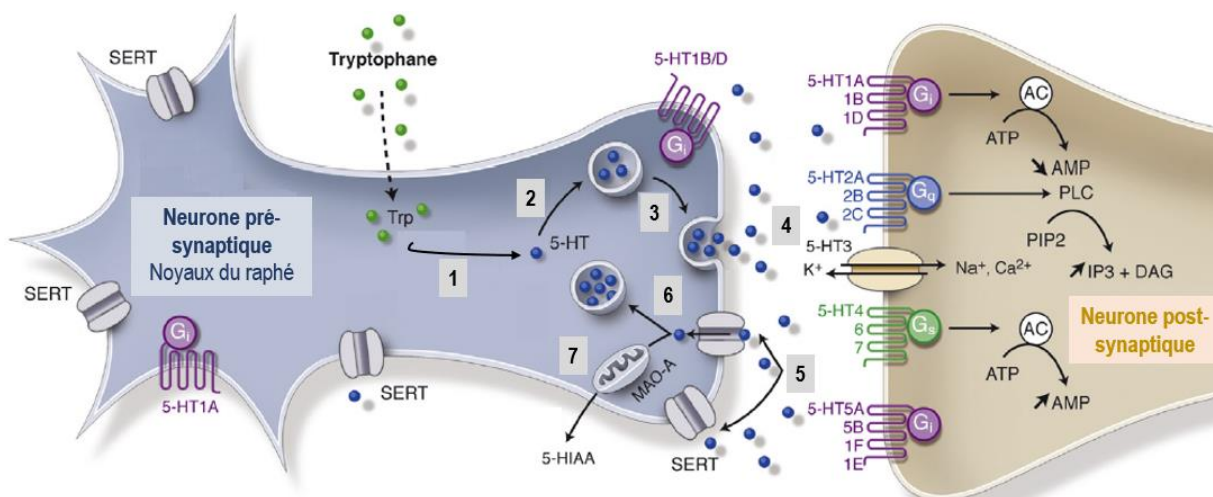
négatif sur la synthèse et la libération vésiculaire de la 5-HT. Ils ont un rôle important dans le maintien de l'homéostasie sérotoninergique.

Par ailleurs, il existe deux autres éléments essentiels dans la régulation de cette homéostasie [68] : **Figure 22 p. 100**

- La monoamine oxydase de type A (MAO-A) : enzyme intra-neuronale et intra-mitochondriale responsable du catabolisme de la 5-HT en aldéhyde. Le composé intermédiaire est ensuite oxydé par une aldéhyde déshydrogénase en 5-HIAA (acide 5-hydroxyindol-acétique), le principal métabolite de la dégradation de la sérotonine. Il est sécrété dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) puis dans le sang et enfin dans les urines.
- Le transporteur sérotoninergique, SERT (SERotonin Transporter) : transporteur membranaire sélectif capable de recapter jusqu'à 80% de la 5-HT libérée.

Ces régulateurs sont des cibles thérapeutiques importantes pour les médicaments, tels que : les Inhibiteurs de la Monoamine-Oxydase (IMAO), les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), les Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa). Ils ont une place importante dans les prescriptions médicales contre la dépression liée à l'alcool-dépendance.

Figure 22 : Représentation schématique des différentes étapes de la biosynthèse à la dégradation de la sérotonine (5-HT) dans un neurone des noyaux du raphé [68].



Étape 1 : Biosynthèse in situ de la 5-HT dans les noyaux du raphé à partir du L-Tryptophane (Trp) apporté par l'alimentation et capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Étape 2 : Stockage de la 5-HT dans des vésicules à l'aide d'un transporteur vésiculaire, le VMAT (Vesicular Monoamine Transporter) de type 2.

Étape 3 : Libération vésiculaire de la 5-HT dans la fente synaptique. Le phénomène est dépendant de l'entrée du calcium.

Étape 4 : Présence de la 5-HT dans la fente synaptique, capable d'agir sur différents types de récepteurs sérotoninergiques.

Étape 5 : Majorité de la 5-HT libérée soumise à un mécanisme de recapture par les transporteurs sérotoninergiques (SERT)

Étape 6 : Partie de la 5-HT recaptée puis réintégrée dans des vésicules

Étape 7 : Dégradation de la 5-HT recaptée par les MAO-A intra-mitochondriales en 5-HIAA.

Source : D. J. David et A. M. Gardier (2016)

➤ **Implication dans l'alcool-dépendance**

La stimulation en aigüe de l'alcool provoque une élévation des niveaux de 5-HT extracellulaire dans différentes régions cérébrales. Ce phénomène est lié davantage à une augmentation de la libération vésiculaire qu'à une diminution de la recapture. De ce fait, on observe une présence importante de 5-HT extracellulaire, sans réduction du métabolite principal 5-HIAA [70].

En cas d'exposition chronique à l'alcool, comme dans les autres cas de neurotransmissions citées précédemment, on observe des phénomènes de neuroadaptation complexes provoquant des perturbations du système sérotoninergique. Bien que la connaissance actuelle ce sujet reste incomplète, il existe des preuves solides démontrant les impacts importants sur ce système neurotransmetteur dans l'alcool-dépendance à savoir :

- **Diminution du taux de 5-HT** dans le noyau accumbens, le cortex préfrontal et l'aire tegmentale ventrale : on observe, en effet, un affaiblissement de l'activité sérotoninergique qui n'existe pas avec l'administration aigüe d'alcool. Cela se caractérise par une diminution du taux de renouvellement des 5-HT/5-HTIAA au niveau des structures limbiques. Par ailleurs, les niveaux de 5-HT dans ces régions cérébrales continuent à diminuer même pendant le période de sevrage. La réduction de la neurotransmission sérotoninergique est à l'origine, chez les consommateurs chroniques, d'une sensibilité accrue à l'anxiété et au stress. Elle contribue à l'apparition d'un besoin impérieux d'alcool (*craving*) et à la persistance d'une vulnérabilité après le sevrage alcoolique favorisant significativement le risque de rechute [71].
- **Hypersensibilité et augmentation de l'expression des autorécepteurs 5-HT_{1A}** au niveau du raphé dorsal [71] : cette région comporte une forte densité d'autorécepteurs 5-HT_{1A}. La libération excessive de la 5-HT par l'éthanol augmente l'activité de ces derniers qui limitent en retour la décharge neuronale. Le renforcement de la signalisation inhibitrice des autorécepteurs 5-HT_{1A} au niveau du raphé dorsal peut, de ce fait, générer une augmentation de la consommation d'alcool. Cela serait en partie lié à la diminution de la capacité de la 5-HT à s'opposer aux actions appétitives (incitations à consommer) et motivationnelles

(renforcement de la motivation) de la dopamine au niveau du noyau accumbens et de l'aire tegmentale ventrale [69].

- **Régulation à la baisse des récepteurs 5-HT_{2A}** au niveau du cortex préfrontal, du noyau accumbens et du striatum **et des récepteurs 5-HT₃** dans l'amygdale : ces récepteurs semblent capables de moduler les effets sur l'humeur, induits par la consommation chronique d'alcool. Les neuroadaptations observées sont d'ailleurs associées à un degré d'anxiété plus élevé chez les alcoolos-dépendants [71].

Cela dit, le blocage des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT₃, peut réduire la consommation d'alcool, le *craving* et la recherche d'alcool provoqués par le stress.

- **Diminution de l'expression et de la fonction des transporteurs sérotoninergiques (SERT)** observée au niveau de l'amygdale, du cortex et du striatum : Cet effet contribue à la réduction du tonus sérotoninergique dans différentes régions du cerveau. Il contribue donc aux changements d'humeur (anxiété, stress, dépression, etc.) chez les buveurs chroniques [71].

En résumé, les conséquences de l'alcoolisation chronique sur la neuroplasticité sérotoninergique ont un rôle majeur dans l'augmentation de la consommation, l'état de manque et la rechute liés à l'émergence et l'aggravation des états émotionnels négatifs chez les buveurs chroniques [71].

Comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, cette section passe en revue principalement les dysfonctionnements des grands circuits de neurotransmissions ayant un rôle critique dans la dépendance. Néanmoins, il est important de noter qu'il existe d'autres systèmes de neurotransmission qui sont impliqués dans l'alcoolos-dépendance, notamment [54] [72] :

- **Le système opioïde** : son altération aggrave l'état hypo-dopaminergique et active les systèmes corticotropes. Cela provoque une dérégulation des émotions et de l'humeur (*e.g.* l'installation d'un état dysphorique) ;
- **Le système endocannabinoïde** : son dysfonctionnement contribue à l'état émotionnel négatif et aux difficultés de gérer le stress, ce qui conduit à un risque plus important de rechute à la consommation ;
- **Le système CRFergique** : l'alcoolisation chronique entraîne une hyperactivité de ce système, ce qui est responsable en partie de l'altération de l'équilibre des systèmes stress/anxiété et anti-stress.

3. Facteurs impliqués dans la vulnérabilité à l'alcool-dépendance

L'alcool-dépendance est en général considérée comme le dernier stade évolutif des TUAL. Par conséquent, l'étude des principaux facteurs de risque consiste donc à analyser ceux des TUAL et aussi ceux des TUS (Troubles d'Utilisation de Substances dont la définition est similaire à celle des TUAL, mais pour l'ensemble des substances psychoactives).

3.1 Exposition prénatale à l'alcool

L'exposition prénatale à l'alcool est impliquée dans le développement de troubles psychiatriques graves qui constituent un facteur de risque majeur de TUAL. Il peut s'agir alors du syndrome d'alcoolisation fœtale qui est caractérisé par un retard de croissance, une dysmorphie faciale et des déficits du système nerveux central [73].

Le mécanisme expliquant le lien entre l'exposition prénatale à l'alcool et le risque de survenue des TUAL à l'âge adulte est inconnu à ce jour. Cependant, il existe une hypothèse selon laquelle l'adaptation du fœtus aux toxicités de l'alcool pourrait provoquer une altération de la structure et du fonctionnement cérébral. Ces modifications sont associées au développement des troubles mentaux et comportementaux chez l'enfant [73].

Ces troubles psychiatriques persistent à l'adolescence et s'aggravent avec le temps conduisant progressivement au développement des TUAL. Cette évolution défavorable s'explique par :

- Une prédisposition à la déviance : elle est liée aux **comportements antisociaux** souvent associés au syndrome d'alcoolisation fœtale [73]. Ils sont caractérisés par une incapacité à se conformer aux normes sociales (les lois et l'éthique), un égocentrisme, une absence de considération pour autrui, une malhonnêteté, une irresponsabilité, des tendances manipulatoires et de prise de risque [49].
- Une vulnérabilité pharmacologique : l'exposition prénatale à l'alcool peut conduire au développement de sensibilités et d'appétences pour les substances psychoactives [73].

La consommation d'alcool chez la femme avant la grossesse n'a pas d'effets néfastes sur le fœtus si l'abstinence est maintenue pendant toute la durée de la gestation [74]. Néanmoins, par précaution, il est recommandé aux femmes d'arrêter ou du moins diminuer leur consommation d'alcool dès la période pré-conceptionnelle.

3.2 Influences familiales

Les enfants et les adolescents de parents alcooliques constituent une population à risque élevé de la survenue de l'alcoolodépendance [75]. La transmission intergénérationnelle dépend non seulement du composant génétique, mais aussi de l'environnement familial. Dans cette section, la discussion porte sur les principales influences familiales observées dans les foyers alcooliques. Ce sont des facteurs prédictifs importants de la survenue ultérieure des TUAL. La part génétique sera abordée dans une section à part.

Les parents jouent un rôle déterminant dans le développement des enfants. La relation parent-enfant est altérée au sein des familles alcooliques. Dans la plupart des cas, les enfants manquent de repères éducatifs et d'affection. Lorsqu'un seul parent est atteint de TUAL, il est rarement disponible pour prendre en charge les enfants et la gestion du foyer. Le deuxième parent sans problème d'alcool est fréquemment préoccupé par la consommation de son partenaire, sa propre détresse ou d'autres problèmes familiaux. Par conséquent, tous deux ne peuvent pas assurer un environnement favorable au développement sain de leur progéniture [76].

C'est dans ce cadre familial particulièrement perturbé dû à l'alcoolisation parentale qu'on a relevé deux types d'influences familiales : spécifiques et non-spécifiques à l'alcool [77].

3.2 a) Influences familiales spécifiques à l'alcool

Ce sont des prédictifs sélectifs de la survenue des TUAL comme suit :

➤ **Modèle parental de comportement d'alcoolisation**

Les enfants issus des familles alcooliques grandissent dans un environnement où les boissons alcoolisées sont omniprésentes. De plus, ils sont fréquemment exposés aux comportements d'alcoolisation de leurs parents. Ainsi, l'acquisition des connaissances relatives à l'alcool se fait très tôt durant l'enfance [78]. C'est à travers l'apprentissage cognitif au cours de leur développement que ces enfants ont tendance à reproduire ultérieurement des modèles de consommation d'alcool similaires à ceux de leurs parents. Autrement dit, ils présentent un risque significatif de développer des TUAL à l'âge adulte [77] [79].

➤ **Développement des attentes envers l'alcool**

En observant les modèles de consommation parentale, les enfants de familles alcooliques commencent à développer des attentes envers l'alcool très tôt dans l'enfance, avant même le début de leur consommation d'alcool. Il s'agit des changements émotionnels attendus lors de la consommation d'alcool, par exemple : la recherche de sensations agréables ou le soulagement des sentiments négatifs (anxiété, stress, dépression), etc. Ces attentes deviennent encore plus importantes à l'adolescence [80]. Ce phénomène constitue un facteurs de risque important d'initiation précoce à l'usage d'alcool et de TUAL [77] [81].

➤ **Ethnicité et pratique familiale**

C'est dans un cadre culturel que l'ethnicité exerce une influence sur les pratiques familiales relatives à l'usage d'alcool. En effet, la représentation de l'alcool et les attentes par rapport aux effets du produit sont différents d'un groupe de familles à un autre en fonction de son appartenance ethnique. Par exemple, parmi les études menées aux Etats-Unis, il a été démontré que comparées aux autres ethnies, les familles caucasiennes ont des traditions moins conservatrices en matière d'usage d'alcool. Leurs attentes sont plus « positives » envers le produit : l'alcool représente la convivialité, la festivité ou encore l'élément culturel permettant la socialisation ; ce qui favorise l'utilisation d'alcool au sein du foyer. Ainsi, les caractères ethniques dans un contexte familial d'alcoolisme font partie des prédicteurs de consommation excessive et/ou fréquente [82].

En somme, ces différents éléments montrent que les premières expériences d'apprentissage au sein de la famille jouent un rôle important dans l'évolution du comportement d'alcoolisation au début de l'âge adulte.

3.2 b) Influences familiales non-spécifiques à l'alcool

Ce sont les prédicteurs de la survenue non seulement des TUAL, mais aussi d'autres problèmes psychiatriques. Il s'agit des facteurs de risque suivants [77] :

➤ **Psychopathologie parentale**

Dans les familles alcooliques, ce sont souvent les deux parents qui sont concernés par des problèmes de santé mentale. Leur progéniture risque de ne pas recevoir le soutien, l'éducation et le suivi appropriés. Pourtant, la surveillance parentale a un rôle essentiel dans le

développement des enfants et constitue un facteur protecteur important contre les Troubles de l'Usage des Substances (TUS) [82] [83]. C'est pourquoi les enfants vivant dans cet environnement familial présentent un risque élevé pour des TUAL et d'autres pathologies psychiatriques en lien avec ceux de leurs parents.

➤ **Statut Socio-Économique (SSE) familial**

Le SSE est un prédicteur connu des habitudes de consommation d'alcool. On observe fréquemment les comportements de consommation d'alcool excessive dans des groupes de sujets de SSE inférieur (*i.e.* le revenu annuel en dessous de la moyenne) [84].

De la même manière, le taux de TUAL est aussi significativement élevé dans les familles à faibles revenus. Ainsi, en plus des perturbations familiales dues aux problèmes alcooliques des parents, les enfants sont aussi confrontés à des situations de précarité et de stress financier exacerbant encore les effets délétères sur leur développement et leur santé mentale [77].

➤ **Interaction familiale altérée**

Les foyers alcooliques sont caractérisés par une structure familiale instable avec manque de cohésion familiale. L'alcoolisation des parents affecte souvent les routines et les rituels du foyer. Par exemple :

- Les moments de repas commun sont difficiles ou rarissimes ;
- Les vacances en famille sont problématiques et dans certains cas, quasi-inexistantes.

En outre, les parents ayant des TUAL montrent en général des difficultés pour résoudre les problèmes du foyer. De ce fait, on y observe généralement de nombreux conflits familiaux. En grandissant dans un tel environnement, les enfants présentent un risque significativement accru de développer des TUAL et/ou TUS à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte [85].

Par ailleurs, dans ce type de foyer avec une faible cohésion familiale et un niveau de conflit élevé, il existe une forte probabilité de divorce parental. Ce dernier constitue également un prédicteur de la dépendance à l'alcool [77] [86].

➤ **Violence familiale**

Plusieurs études épidémiologiques ont démontré que l'alcoolisme parental est souvent associé à une augmentation de l'agressivité familiale. Les enfants sont alors fréquemment exposés à la violence. Ils peuvent être à la fois témoins et victimes des agressions au sein du foyer [77]. De

même, il a été prouvé que la maltraitance infantile (physique et psychique) est particulièrement liée au développement des troubles d'externalisation (ou troubles externalisés) précoces et graves chez les enfants [87]. Ils sont caractérisés par la présence d'un ensemble de comportements oppositionnels, agressifs, impulsifs, perturbateurs avec une tendance permanente à la transgression des restrictions et des règles.

La persistance et l'aggravation de ces troubles entraînent l'apparition des comportements antisociaux et violents (agressivité et délinquance) à l'adolescence. Ils sont un facteur de risque important de développement des TUAL et/ou de toxicomanie à l'âge adulte [88] [89] [90].

➤ **Déficiences cognitives chez les parents**

Les personnes ayant des consommations excessives et chroniques d'alcool ont généralement une faible capacité cognitive. La neurotoxicité de l'alcool en est responsable. Par conséquent, les enfants de parents alcooliques grandissent dans un environnement peu stimulant. La plupart ont des compétences linguistiques et des capacités de raisonnement inférieures à la moyenne. Leur niveau de scolarité est souvent plus bas que celui des enfants issus de familles non-alcooliques. Dans ce contexte familial difficile avec des échecs scolaires importants et des troubles de comportements précoces, ces jeunes ont tendance à fréquenter des jeunes qui leur ressemblent. Ils risquent donc d'aggraver leurs troubles d'externalisation (mépris de l'autorité, agressivité, délinquance) et de les conduire à l'abus d'alcool ou d'autres substances psychoactives avec un fort risque de dépendance [77] [91].

Enfin, les diverses influences familiales spécifiques et non-spécifiques à l'alcool, doivent être considérées dans leur ensemble. Prises séparément, il est difficile d'évaluer l'impact de chacune sur l'évolution de l'enfant. Elles peuvent apparaître à différents moments, mais interagissent tout au long de la vie familiale. L'accumulation d'événements traumatiques vécus pendant l'enfance, est fortement associée à la survenue des TUAL et/ou d'autres pathologies psychiatriques à l'âge adulte [86] [90].

L'étude de ces influences permet avant tout de construire des plans de lutte contre l'alcoolisme plus ciblés. Le but est de pouvoir organiser des interventions sociales adaptées aux situations familiales difficiles. Sachant qu'il existe une interaction entre tous ces facteurs, la prise en charge précoce d'au moins un de ces facteurs aurait un bénéfice plus grand sur la prévention du risque de TUAL chez les enfants et adolescents [85].

3.3 Facteurs génétiques

Le rôle de la génétique dans la transmission intergénérationnelle des TUAL est largement démontré à travers de nombreuses études épidémiologiques et études d'association pangénomique [92] [93].

3.3 a) Études d'épidémiologie génétique

Elles permettent d'évaluer la part du composant génétique, dont d'estimer l'héritabilité (influence génétique) de l'alcool-dépendance. Par définition, l'héritabilité est la proportion de l'implication du génotype dans le phénotype d'une population pour un événement donné [92].

Il s'agit essentiellement des études familiales, de jumeaux (vrais et faux) et d'adoption, dont leurs principes sont les suivants :

- **Les études familiales** permettent d'évaluer s'il existe une fréquence de la pathologie significativement plus élevée chez les apparentés des malades (souvent de premier degré, *e.g.* parents, fratrie, enfant) par rapport à ceux des témoins [94]. L'observation d'une agrégation familiale, constitue un premier indice des influences génétiques. Cependant, contrairement aux études de jumeaux ou d'adoption, ces études ne peuvent pas déterminer si la transmission de la pathologie dans la famille est d'origine génétique ou environnementale [95].
- **Les études de jumeaux** consistent à évaluer la concordance de l'expression de la maladie entre des jumeaux homozygotes (100% du patrimoine génétique en commun) *versus* des jumeaux dizygotes (50% du patrimoine génétique en commun), lorsque ces sujets partagent le même environnement de vie. Le fait que le taux de concordance est significativement supérieur chez les homozygotes, indique une influence de la génétique dans la survenue de la maladie [94].

Remarque : pour information, le taux de concordance est le rapport entre le nombre de paires de jumeaux atteints de la maladie et le nombre total de paires étudiées.

- **Les études d'adoption** permettent d'étudier des individus dans un environnement de vie différent de leurs parents biologiques. Lorsqu'il existe une supériorité de la proportion des enfants adoptés atteints de la maladie, issus des parents biologiques malades, mais pas des

parents adoptifs, ce fait indique que les facteurs génétiques sont susceptibles de contribuer à l'émergence de la pathologie [94].

Dans le cas de l'alcoolisme, les études d'épidémiologie génétique ont démontré depuis le début des années 1980 qu'il s'agissait d'une pathologie familiale ayant un mode de transmission intergénérationnelle importante [75] (*cf. section 3.2, partie II*). Par la suite, l'héritabilité de la pathologie a été estimée à environ 50%, selon les résultats obtenus dans les études de jumeaux et d'adoption [96]. Ces observations montrent qu'il existe une forte composante génétique associée à cette pathologie. Ainsi, les gènes d'intérêt impliqués dans l'alcoolisme peuvent être identifiés avec les analyses génétiques, telles que les GWAS.

Remarque : l'héritabilité ne doit pas être confondue avec le risque de survenue de la maladie, puisque ce risque doit également tenir compte de la prévalence de cette dernière dans la population étudiée [95]. Par ailleurs, pour information, le fait d'avoir un parent atteint de TUAL, le risque est augmenté de 1,44 fois chez la progéniture. Il est majoré de 2,29 fois, lorsque les deux parents sont atteints [75].

3.3 b) Études d'association pangénomique (GWAS)

Elles sont désignées sous le terme anglosaxon « *Genome-Wide Association Studies* » (GWAS). Il s'agit d'une approche qui consiste à scanner rapidement des marqueurs génétiques dans l'ADN d'un grand nombre de sujets, correspondant à un criblage à haut débit (test d'identification des gènes d'intérêt à haute vitesse). Cela permet de détecter des variations génomiques telles que le polymorphisme nucléotidique unique ou *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) liées à une maladie particulière. Il est défini par la variation (**polymorphisme**) d'une seule **paire de bases** du **génome** entre individus d'une même **espèce**, ou entre un individu et la séquence de référence de l'espèce.

Les SNPs constituent la forme la plus répandue (90%) de variations génétiques dans le génome humain. Ils sont à l'origine de la différence de sensibilité aux maladies entre populations ou individus [97].

L'alcoolisme étant une pathologie d'apparition tardive (à l'âge adulte) désocialisant, il est donc difficile de recruter un nombre suffisant de sujets dans les familles des patients alcooliques pour réaliser des études génétiques. De ce fait, les GWAS ont été utilisées pour comparer les distributions des polymorphismes génétiques de patients malades versus des sujets témoins

dans la population. Elles sont généralement réalisées sur des cohortes de plusieurs milliers de personnes pour obtenir les puissances statistiques nécessaires. Ainsi, il est possible d'identifier une surreprésentation de certains allèles, dans la population des malades, en association avec l'alcool-dépendance [70] [98].

À la différence des maladies génétiques Mendéliennes où la mutation d'un seul gène est responsable d'une maladie donnée, la vulnérabilité génétique à l'alcoolisme est polygénique. Elle résulte de la combinaison des polymorphismes de type SNP présents dans différents gènes.

Les principaux gènes impliqués dans l'alcool-dépendance peuvent être divisés dans deux catégories selon leur fonction, notamment :

- Gènes du métabolisme de l'alcool
- Gènes impliqués dans les mécanismes neurobiologiques de la dépendance

3.3 c) Gènes du métabolisme de l'alcool

Il s'agit principalement des gènes codant pour les enzymes telles que l'alcool déshydrogénase (ADH) et l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH) ayant des fortes concentrations au niveau hépatique. Certains allèles de ces gènes peuvent être impliqués dans la susceptibilité à l'alcool-dépendance mais aussi jouer un rôle de protecteur contre l'alcool-dépendance [92].

Lors du passage de l'alcool dans le foie, l'ADH catalyse la première réaction d'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde. Ensuite, le produit intermédiaire est rapidement dégradé en acétate par l'ALDH.

L'acétaldéhyde est un composant toxique. Sa concentration dans l'organisme dépend de l'activité enzymatique des ADH et ALDH, qui varie en fonction du polymorphisme des gènes codant pour ces enzymes. Ainsi, une métabolisation lente de l'acétaldéhyde, conduit à un risque d'accumulation systémique de ce dernier. Ce phénomène est responsable de rougeurs sur le visage (appelé *flush*). En cas de consommation d'alcool excessive, la concentration en métabolite toxique est plus importante provoquant les sensations plus sévères telles que des étourdissements, des nausées, une tachycardie, voire une perte de connaissance [92] [99].

Le lien entre les polymorphismes de certains groupes de gènes de l'ADH (*e.g. ADH1B* et *ADH1C*) & l'ALDH (*e.g. ALDH2*) et la dépendance à l'alcool, est particulièrement connu et clairement démontré par de nombreuses études pangénomiques (GWAS) [92]. Par exemple :

- S'agissant des gènes *ADH*, le variant fonctionnel *ADH1B*2* situé sur le chromosome 4, possède la plus grande activité enzymatique. Il est associé à une augmentation importante de la production de l'acétaldéhyde en cas de consommation d'alcool.
- S'agissant des gènes *ALDH*, le variant *ALDH2*2* localisé sur le chromosome 12, est largement connu pour son implication dans la dépendance à l'alcool. Il est responsable de la production d'une enzyme inactive induisant un retard de la dégradation d'acétaldéhyde.

Ces différents phénomènes ont pour résultat commun d'entraîner une accumulation rapide du métabolite toxique dans l'organisme. Les individus porteurs de ces allèles souffrent donc plus des réactions indésirables de l'acétaldéhyde après l'ingestion d'alcool. Ils sont relativement intolérants et ne peuvent donc le consommer qu'en petite quantité. Ainsi, le risque d'alcoolodépendance est réduit chez ces sujets [99] [100].

Les effets protecteurs des variants *ADH1B*2* et *ALDH2*2* sont importants contre le risque de développement d'une alcoolodépendance. Cependant, leur fréquence allélique est relativement faibles dans la population européenne mais importante en Asie de l'Est [99] [100] [101].

Actuellement, les recherches génétiques continuent à être menées sur les groupes de gènes *ADH* et *ALDH*, étant donné qu'ils ont un rôle majeur dans le risque de développer des TUAL.

3.3 d) Gènes impliqués dans la neurobiologie de la dépendance

Il existe de très nombreux gènes candidats responsables des comportements addictifs. Cependant, les études d'association pangénomiques ont permis de mettre en évidence certains polymorphismes plus spécifiques à l'alcoolodépendance. Ils peuvent être classés de la façon suivante selon leur appartenance aux différents systèmes de neurotransmissions [102]:

- ⇒ Système dopaminergique : *DRD2/ANKK1*
- ⇒ Système glutamatergique : *GRIN2A*
- ⇒ Système GABAergique : *GABRA2*
- ⇒ Système sérotoninergique : *SLC6A4*

➤ Polymorphisme du récepteur dopaminergique D2 : *DRD2/ANKK1*

Le système dopaminergique joue un rôle primordial bien connu dans le mécanisme neurobiologique de la dépendance en général. Il existe 5 types de récepteurs de dopamine : D1 à D5. Ils correspondent aux produits des gènes *DRD1* à 5, respectivement. Parmi ces différents

gènes, le gène *DRD2* (*Dopamine Receptor D2*) est le plus connu dans le domaine de l'alcoolisme. On s'intéresse en particulier à l'association entre le polymorphisme *TaqIA* du gène *DRD2* et la dépendance à l'alcool. Elle est largement étudiée dans la littérature scientifique [92] [103] [104].

Le polymorphisme *TaqIA* est situé à l'extrémité 3' terminale du gène *DRD2* au niveau du chromosome 11. En réalité, il n'appartient pas à la région codante pour le récepteur D2 mais au niveau de l'exon 8 (séquence codante) du gène *ANKK1* (*Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1 Gene*) : **Figure 23 p. 112.**

Ainsi, il est possible de retrouver différents types de retranscription du polymorphisme *TaqIA* dans la littérature : *TaqIA DRD2* (souvent dans les anciennes publications) ; *TaqIA ANKK1* ou encore *TaqIA DRD2/ANKK1*.

Figure 23 : Représentation de la localisation des gènes *DRD2* et *ANKK1* sur le chromosome 11 [104]



Source : A. Koeneke et al. (2020)

Le polymorphisme *TaqIA* comprend deux types d'allèle : *TaqIA A1* et *TaqIA A2*. Dans la littérature aujourd'hui, il existe de nombreux résultats de recherche en faveur d'une augmentation du risque de l'alcoolisme en présence du génotype *TaqIA A1* (SNP rs1800497).

Le produit du gène *TaqIA* est une enzyme X-kinase (ou protéine ANKK1). Cet enzyme serait capable de moduler la réponse dopaminergique au niveau des récepteurs D2 [92]. Selon les hypothèses actuelles, le génotype *TaqIA A1* serait associé au risque de l'alcoolisme-dépendance comme suit :

- Le génotype *TaqIA A1* serait responsable d'une faible densité de récepteurs D2, surtout au niveau du striatum et des structures associées. L'hypo-sensibilité des récepteurs dopaminergiques exacerberait vraisemblablement la vulnérabilité à l'alcoolisme [92] [103] (cf. section 2.2.c, partie II).
- Le génotype *TaqIA A1* serait également associé à une biosynthèse accrue de la dopamine, ce qui est responsable de l'augmentation du risque de développer une addiction. En effet, en

cas de consommation d'alcool, les effets des décharges plus élevées en dopamine sur les récepteurs D2, risquent de déclencher différentes voies de signalisation intracellulaire contribuant à l'émergence d'un trouble addictif [104] (*cf. section 2.2.b, partie II*).

Actuellement, la biologie de la protéine ANKK1 et le rôle du gène *ANKK1* dans la dépendance sont toujours en cours d'exploration. Ils pourraient potentiellement constituer une nouvelle voie de thérapie des TUAL [104].

➤ **Polymorphisme du récepteur glutamatergique NMDA : *GRIN2A***

Les niveaux d'expression des gènes liés au système glutamatergique peuvent être fortement modulés par des stimulations chroniques de l'alcool. Ce phénomène concerne en général des gènes codant pour les récepteurs métabotropiques et ionotropiques, ainsi que les transporteurs du glutamate. En plus de ces modifications d'expression génique, certains polymorphismes préexistants de ces gènes constituent également une prédisposition génétique aux problèmes d'alcool [105].

Parmi les gènes candidats étudiés dans le domaine de l'alcoolisme, le gène *GRIN2A* est très souvent mentionné dans la littérature scientifique du fait de son association significative à l'alcool-dépendance [64] [105] [106]. Situé sur le chromosome 16, il code pour la sous-unité GluN2A des récepteurs ionotropiques NMDA. Cette sous-unité est particulièrement sensible aux effets inhibiteurs de l'alcool [107].

Ci-après les polymorphismes du gène *GRIN2A* qui ont montré des résultats pertinents dans les études génétiques menées ces vingt dernières années :

- ⇒ Allèles longs contenant un nombre de motifs répétés (GT) > 22 situés dans la région 5'UTR (5' *Untranslated Transcribed Region*) régulant l'expression du gène [108]
- ⇒ Allèle C comportant le SNP rs2072450 [106] [107]

Ces polymorphismes à risque sont présents chez les patients alcool-dépendants à des fréquences significativement supérieures à celles des sujets témoins [107] [108]. Ils sont généralement liés à une réduction de la fonction des récepteurs NMDA. Ce phénomène permettrait d'éviter de ressentir des effets indésirables lors de la consommation d'alcool. Ainsi, une diminution de l'activité de ces récepteurs serait en partie responsable d'un mécanisme sous-jacent de la dépendance à l'alcool [108].

Par ailleurs, ces polymorphismes ont un lien significatif avec des déficits d'apprentissage aversif observés chez les personnes à haut risque d'alcoolisme. Autrement dit, chez ces sujets, il y a une diminution des signaux de peur conditionnée par des stimuli aversifs. Cette déficience est due à une réduction de la sensibilité de l'amygdale. Elle conduit à des comportements à risque répétés et à une potentielle dépendance aux substances psychoactives [106].

Enfin, les variants alléliques du gène *GRIN2A* sont également associés à un début précoce de consommation d'alcool et de comportements de mésusage à l'adolescence. Ces éléments sont fortement impliqués dans le développement d'un TUAL à l'âge adulte [107].

➤ **Polymorphisme des gènes du récepteur GABA-A : GABRA2**

Comme évoqué précédemment (*cf. section 2.2.f, partie II*), la combinaison des différentes isoformes des sous-unités du récepteur GABA-A conditionne fortement l'activité de la neurotransmission GABAergique. Ainsi, il a été démontré dans de nombreuses études qu'il existe un lien entre les polymorphismes des gènes du récepteur GABA-A et le risque de l'émergence d'une alcoolo-dépendance chez l'homme [92] [103]. Le gène *GABRA2* codant pour la sous-unité $\alpha 2$ constitue une référence tangible en raison de son importante implication dans l'étiologie des TUAL [109] [110].

Les gènes du récepteur GABA-A ont la particularité d'être organisés en clusters. Ce sont des regroupements de gènes étroitement liés et localisés sur le même chromosome [103]. Ainsi, le gène *GABRA2* fait aussi partie d'un cluster contenant d'autres gènes *GABRG1*, *GABRG4* et *GABRB1* situés sur le chromosome 4 [110].

C'est dans la région du gène *GABRA2* qu'on observe différents haplotypes à risque, responsables des phénotypes vulnérables au développement de la dépendance d'alcool. Ils résultent de la combinaison de plusieurs allèles situés à proximité les uns des autres et souvent hérités ensemble [111]. Ces haplotypes contiennent fréquemment les SNPs suivants : rs279871, rs279869, rs279858, rs279837. Les sujets présentant ces polymorphismes sont moins sensibles aux effets de récompense générés par la consommation d'alcool. De ce fait, ils ont besoin d'en consommer de grandes quantités pour ressentir les sensations attendues. Ce phénomène correspond à une tolérance initiale à l'alcool et donc un risque plus élevé de développer une alcoolo-dépendance [112].

D'ailleurs, les haplotypes à risque du gène *GABRA2* sont présents à 48% dans les populations alcoolo-dépendantes observées dans différentes études génétiques. Cette donnée constitue donc

un argument probant en faveur de l'implication des variations du gène *GABRA2* dans la vulnérabilité aux TUAL [112].

➤ **Polymorphisme du gène transporteur de la sérotonine : *SLC6A4***

Parmi des différents gènes codant pour les éléments régulateurs de la neurotransmission sérotoninergique, le gène transporteur de la sérotonine *SLC6A4* (*Solute Carrier Family 6 Member 4*) est largement étudié dû à son association significative avec des TUAL.

Ce gène est localisé au niveau du chromosome 17. La région promotrice de ce gène appelée *5-HTTLPR* (*5-HydroxyTryptamine Transporter gene-Linked Polymorphic Region*) peut contenir deux types d'allèles : allèle « long » (L) ou allèle « court » (S). Ce polymorphisme est capable d'affecter l'activité transcriptionnelle de l'ADN du gène *SLC6A4* en ARNm [113].

En effet, la présence du variant S conduit à une plus faible expression du transporteur sérotoninergique *5-HTT* (*5-HydroxyTryptamine Transporter*) par rapport à celle du variant L. On observe donc une réduction de l'activité de recapture post-synaptique de la sérotonine. Par ailleurs, cet allèle S est souvent retrouvé chez les apparentés des sujets alcoolo-dépendants ayant une forte tolérance initiale à l'alcool. Sa présence génomique a également un lien étroit avec le diagnostic de l'alcoolisme chez les patients sévèrement dépendants. Ces derniers présentent fréquemment des complications lors du sevrage de type *delirium tremens* ou convulsions [103].

Selon les résultats d'une étude récente menée par M. Calabrò et *al.* (2020) sur des groupes de patients d'origine européenne, il a été suggéré qu'une réduction de l'expression du gène *SLC6A4* pourrait contribuer à une élévation du risque de dépendance à l'alcool [114].

Il est toutefois possible de retrouver dans la littérature scientifique quelques méta-analyses qui n'ont pas pu mettre en évidence l'association des allèles *5-HTTLPR* avec l'alcoolodépendance [115]. Cependant, malgré ces incohérences, la majorité des données actuelles sont plutôt en faveur d'une association significative avec la pathologie [116]. Ainsi, il est important de rappeler que le polymorphisme du gène *SLC6A4* constitue un facteur de vulnérabilité. Il ne peut pas, pour autant, être considéré comme un marqueur directement lié à la pathologie [103].

Enfin, les différents polymorphismes génétiques impliqués dans le risque de la dépendance à l'alcool cités dans cette section ne sont pas exhaustifs. Cependant, ils sont connus et largement

étudiés à ce jour dans la littérature scientifique. Il existe encore de nombreux autres gènes qui sont en cours d'exploration actuellement. L'étude de ces facteurs génétiques permet non seulement de maîtriser la notion de vulnérabilité, mais aussi de découvrir des nouvelles voies de recherche et d'innovation thérapeutique, comme par exemple, la pharmacogénétique [107] [113]. Cette discipline s'intéresse aux conséquences des variations génétiques sur les réponses médicamenteuses des patients. Elle a pour objectif l'optimisation des traitements en terme d'efficacité et de sécurité d'emploi [117].

4. Repérage des mésusages d'alcool

Le diagnostic de la dépendance à l'alcool est initié en général par le repérage d'un mésusage d'alcool souvent dans le cadre de soins primaires (*i.e.* des prestations de santé de premiers recours). Il s'effectue à partir d'un faisceau d'informations obtenues lors de l'entretien avec le patient et basé sur les examens cliniques et biologiques.

Le détail de ces informations, est présenté dans ce chapitre en fonction des catégories suivantes [118] :

- Les indicateurs sociaux et cliniques
- La consommation déclarée d'alcool & les questionnaires de repérage
- Les marqueurs biologiques.

4.1 Indicateurs sociaux et cliniques

Les conséquences sociales d'un mésusage d'alcool se traduisent le plus souvent par les indicateurs suivants [118] [119] :

- L'incapacité de remplir des obligations majeures (au travail et à la maison)
- Les accidents répétés résultant d'un comportement de prise de risques
- Les problèmes judiciaires
- Les problèmes professionnels, financiers et interpersonnels (disputes, bagarres)
- Les violences conjugales et familiales.

En règle générale, ces indicateurs sociaux sont plus précoces que les signes cliniques apparentés. L'apparition de ces derniers est fréquente mais non spécifique [38]. Ils sont évocateurs d'une dépendance physique et psychique, correspondant à des [118] [119] :

- Troubles de l'humeur & perturbations du sommeil : anxiété, agitation, irritabilité, insomnie et cauchemar. Ces manifestations font partie du syndrome de sevrage. Elles apparaissent quelques heures après le dernier verre ;
- Troubles neuro-végétatifs : faciès bouffi et couperosé, sueur, tremblement, tachycardie et hypertension artérielle ;
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, ulcères duodénaux ;
- Troubles nutritionnels : anorexie, malnutrition avec carences vitaminiques ;
- Déficits cognitifs : troubles mnésiques, déficit du fonctionnement exécutif, altération des capacités visuo-spaciales et de la prise de décision, alexithymie (incapacité à identifier et décrire ses propres états émotionnels et ceux des autres), etc. [120]

4.2 Consommation déclarée d'alcool & Questionnaires de repérage

La consommation déclarée d'alcool est fréquemment demandée au patient en début d'un entretien ; c'est le premier repérage d'une consommation excessive établie en fonction des seuils de risque fixés par l'OMS (**Tableau 16 p. 73**). Cette information pourra également être renseignée via des questionnaires de repérage. Ces derniers n'ont pas une valeur de diagnostic, mais visent à évaluer les niveaux de consommation et à repérer les comportements de mésusage du patient. Leurs principales limites sont souvent dues à une sous- ou sur-déclaration des consommations. Par ailleurs, ces résultats pourraient également être altérés par les déficits cognitifs du patient. Ainsi, ils ne seraient pertinents qu'en association avec d'autres examens de dépistage [118].

Il existe plusieurs types de questionnaires de repérage. Les questionnaires présentés ci-dessous sont les plus connus dans le domaine de l'alcoologie clinique en France [38] [118] [119] :

4.2 a) Questionnaires AUDIT & AUDIT-C

L'AUDIT (*Alcohol Use Disorder Identification Test*) est un questionnaire d'auto-évaluation qui permet d'identifier les comportements de mésusage d'alcool. Il a été développé par l'OMS dans les années 1990, pour une application dans les soins de santé primaire. L'objectif est de pouvoir mettre en place des interventions précoces et efficaces [121] [122].

C'est le questionnaire de référence en raison de sa bonne spécificité et sensibilité [118]. Il est traduit dans de nombreuses langues [123]. Aujourd'hui, son utilisation est répandue dans le

monde, à la fois dans la pratique clinique et dans le domaine de la recherche [124] [125]. Il est validé pour toutes les populations : adolescents, femmes enceintes, population adulte générale et sujets âgés [118] [126]. L'ensemble du questionnaire AUDIT inclut au total 10 items portant sur la consommation d'alcool du patient les 12 derniers mois. La présentation du questionnaire est disponible dans **Annexe 3**. Le contenu de cette évaluation porte sur les différents aspects du mésusage de l'alcool et sont structurés de la façon suivante : **Tableau 20**

Tableau 20 : Organisation des éléments évalués par l'AUDIT en fonction du cadre de mésusage d'alcool [127]

Cadre	AUDIT Item	Éléments évalués
Usage à risque	1	Fréquence de consommation
	2	Quantité de consommation habituelle
	3	Fréquence de consommation excessive
Symptômes de la dépendance	4	Altération du contrôle de la consommation d'alcool
	5	Importance accrue accordée à la consommation d'alcool
	6	Consommation d'alcool matinale
Usage nocif	7	Culpabilité suite à la consommation
	8	Trouble mnésique (« trou noir »)
	9	Blessures liées à l'alcool
	10	Inquiétude de l'entourage concernant la consommation d'alcool

Source : T. F. Babor et al. (Organisation Mondiale de la Santé, 2001)

Chaque item est coté de 0 à 4 points selon la réponse cochée par le patient. Selon la recommandation de la SFA, l'interprétation du score total de ces 10 items, devrait permettre de catégoriser la consommation d'alcool en différents niveaux de risques comme suit [38] :

- Consommation à faible risque : < 7 pour les hommes et < 6 pour les femmes
- Consommation à risque : 7 - 12 chez les hommes et 6 - 12 pour les femmes
- **Alcoolodépendance : ≥ 13 pour les hommes et les femmes**

En pratique, certains praticiens ont jugé que l'utilisation de l'AUDIT en 10 items pourrait être difficile et longue dans des services cliniques chargés (e.g. les urgences). C'est pourquoi l'AUDIT-C (*AUDIT-Consumption*) a été développé pour faciliter le dépistage des usages d'alcool à risque [122]. Son utilisation a été validée par les travaux de K. Bush et al. (1998) [128]. Cette version abrégée contient seulement les trois premiers items de l'AUDIT et se présente de la façon suivante : **Tableau 24**.

Figure 24 : Présentation de l’auto-questionnaire AUDIT-C [38]

<u>Sur l’année écoulée</u>	
1. Combien de fois vous arrive-t-il de consommer de l’alcool ?	3. Au cours d’une même occasion, combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres standard ou plus d’alcool ?
<input type="radio"/> Jamais [0]	<input type="radio"/> Jamais [0]
<input type="radio"/> 1 fois par mois ou moins [1]	<input type="radio"/> Moins de 1 fois par mois [1]
<input type="radio"/> 2 à 4 fois par mois [2]	<input type="radio"/> 1 fois par mois [2]
<input type="radio"/> 2 à 3 fois par semaine [3]	<input type="radio"/> 1 fois par semaine [3]
<input type="radio"/> 4 fois ou plus par semaine [4]	<input type="radio"/> Chaque jour ou presque [4]
2. Combien de verres standard consommez-vous au cours d’une journée ordinaire où vous buvez de l’alcool ?	SCORE TOTAL : []
<input type="radio"/> 1 ou 2 [0]	
<input type="radio"/> 3 ou 4 [1]	
<input type="radio"/> 5 ou 6 [2]	
<input type="radio"/> 7 à 9 [3]	
<input type="radio"/> 10 ou plus [4]	

Source : Société Française d’Alcoologie (2015)

Comme dans le cas de l’AUDIT, chaque item de l’AUDIT-C est aussi coté de 0 à 4 points. L’interprétation du score total des 3 items est la suivante [38] :

- Consommation à faible risque : < 4 pour les hommes et < 3 pour les femmes
- Consommation à risque : 4 - 10 chez les hommes et 3 - 10 pour les femmes
- **Alcool-dépendance : ≥ 10 pour les hommes et les femmes**

La performance de l’AUDIT-C a été jugée par la communauté scientifique, quasiment égale à la version longue à 10 items ; la seule différence résidant dans les scores seuils [122].

4.2 b) Questionnaire DETA (CAGE)

Il s’agit d’un questionnaire bref permettant le dépistage d’un mésusage d’alcool et non son diagnostic, puisqu’il n’apporte pas d’informations sur la quantité, la fréquence ou les habitudes de consommation. Le questionnaire DETA (Diminuer - Entourage - Trop - Alcool ou en anglais CAGE) a été présenté pour la première fois par J. A. Ewing et B. A. Rouse en 1970 lors d’un congrès en Australie. À cette époque, les critères de diagnostic des problèmes de consommation d’alcool n’étaient pas aussi précis qu’aujourd’hui [129]. Ainsi, le questionnaire a été conçu avec simplicité pour être facile à retenir et à utiliser dans la pratique clinique. Il comprend 4

questions élémentaires portant sur des thèmes dont les acronymes ont donné le nom au questionnaire : **Figure 25**.

Figure 25 : Présentation du questionnaire DETA (en anglais, CAGE) [119]

DETA (en français)	CAGE (en anglais)	Questions
Diminuer	<i>Cut-down</i>	1. Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?
Entourage	<i>Annoyed</i>	2. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?
Trop	<i>Guilty</i>	3. Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?
Alcool	<i>Eye-opener</i>	4. Avez-vous déjà eu besoin d' alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?

Source : G. Brousse et al. (2018)

En ce qui concerne l'interprétation, l'obtention de deux réponses positives (ou plus) à ces questions est un bon critère prédictif de mésusage d'alcool [119].

Actuellement, malgré une performance inférieure à celle de l'AUDIT, le DETA est toujours utilisé en clinique, en particulier par les équipes soignantes des urgences. Il leur permet de procéder rapidement au repérage précoce et standardisé des consommations excessives d'alcool. Par conséquent, les patients pourront être réorientés vers les services d'addictologie pour recevoir une prise en charge plus adaptée [118] [130].

4.2 c) Questionnaire FACE

Il a été développé et validé par les travaux de A-V Dewost et al. (2006) pour répondre aux besoins des médecins généralistes en France dans le dépistage précoce d'une consommation d'alcool à risque [131]. Le questionnaire FACE (*Fast Alcohol Consumption Evaluation*) a été conçu en combinant les items les plus pertinents, sélectionnés parmi les trois outils de repérage suivants :

- Questionnaire AUDIT à 10 items : items 1 (fréquence de consommation) et 2 (quantité de consommation habituelle)
- Questionnaire DETA (ou CAGE) à 4 items : items 2 (inquiétude de l'entourage) et 4 (consommation matinale)
- Questionnaire TWEAK à 6 items : sélection de l'item 4 (trouble mnésique). Ce questionnaire initialement développé pour repérer des problèmes de consommation d'alcool chez les femmes enceintes comportait seulement 5 items [132]. Par la suite, il a évolué en 6 items

(item supplémentaire sur la tolérance) pour être utilisé dans la population générale [133]. Il permet d'obtenir des renseignements sur différents aspects du mésusage, tels que : *Tolerance* (items 1 et 2 : tolérance) ; *Worried* (item 3 : inquiétude de l'entourage) ; *Eye-opener* (item 4 : consommation matinale) ; *Amnesia* (item 5 : trouble amnésique) et *K/Cut-down* (item 6 : besoin de diminuer la consommation). Le *TWEAK* est peu utilisé en France par rapport aux autres présentés dans cette section.

En résumé, le questionnaire FACE utilisé dans la pratique clinique en France, comporte 5 items présentés de la façon suivante : **Figure 26**.

Figure 26 : Questionnaire FACE – Fast Alcohol Consumption Evaluation ou Formule pour Apprécier la Consommation par Entretien [38]

1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ? (Question portant sur la consommation d'alcool des 12 derniers mois)	3. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?
<input type="radio"/> Jamais [0] <input type="radio"/> 1 fois par mois ou moins [1] <input type="radio"/> 2 à 4 fois par mois [2] <input type="radio"/> 2 à 3 fois par semaine [3] <input type="radio"/> 4 fois ou plus par semaine [4]	<input type="radio"/> Non [0] <input type="radio"/> Oui [4]
2. Combien de verres standard consommez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ? (Question portant sur la consommation d'alcool des 12 derniers mois)	4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?
<input type="radio"/> 1 ou 2 [0] <input type="radio"/> 3 ou 4 [1] <input type="radio"/> 5 ou 6 [2] <input type="radio"/> 7 à 9 [3] <input type="radio"/> 10 ou plus [4]	<input type="radio"/> Non [0] <input type="radio"/> Oui [4]
	5. Vous arrive-t-il de boire et de ne plus vous souvenir ensuite de ce que vous avez pu dire ou faire ?
	<input type="radio"/> Non [0] <input type="radio"/> Oui [4]
	SCORE TOTAL : []

Source : Société Française d'Alcoologie (2015)

Les questions doivent être posées sans reformulation et sans donner les réponses proposées dans un premier temps. Chaque question est cotée entre 0 et 4 points selon la réponse spontanée du patient. C'est seulement en cas d'hésitation que les modalités de réponse sont suggérées au patient. Il devra choisir « celle la plus proche de la réalité » de sa consommation d'alcool [38].

L'interprétation du score total obtenu pour les 5 questions, est la suivante [38] :

- Consommation à faible risque : < 5 chez les hommes et < 4 chez les femmes
- Consommation à risque : 5 - 8 chez les hommes et 4 - 8 chez les femmes
- **Alcoolodépendance : ≥ 9 chez les hommes et les femmes.**

Par rapport à l'AUDIT-C, le questionnaire FACE permet de prendre en compte d'autres aspects de l'alcoolisation, autres que la consommation à savoir :

- Présence des symptômes de la dépendance : survenue d'un besoin de consommation d'alcool matinale ;
- Évaluation des aspects nocifs de l'alcool : apparition d'un trouble mnésique et déclenchement d'une inquiétude de l'entourage.

4.3 Marqueurs biologiques de référence

Ces biomarqueurs sont les suivants :

- Volume globulaire moyen (VGM) ;
- Transaminases : Alanine Amino Transférase (ASAT) & Aspartate Amino Transférase (ALAT) ;
- Gamma-glutamyl transférase (γ -GT)
- Transferrine déficiente en carbohydrate (CDT, *Carbohydrate Deficient Transferrin*)

Excepté la CDT dont le dosage doit être effectué dans des laboratoires spécialisés, les autres examens sont réalisés en routine.

Il est important de noter que ces biomarqueurs ne doivent pas être utilisés de façon isolée pour le dépistage d'une consommation à risque, leur spécificité et leur sensibilité étant insuffisantes. C'est l'interprétation de l'ensemble des résultats biologiques, qui permet d'évoquer une étiologie alcoolique [118]. Par ailleurs, ils ne fournissent pas d'indication sur la sévérité du mésusage d'alcool [38].

Remarque : la performance diagnostique d'un test (ou d'un indicateur) dépend de sa sensibilité et spécificité définies comme suit [134] :

- *Sensibilité (ou Fraction de Vrai Positif) : la probabilité que le test soit positif chez les sujets porteurs de l'événement (malades)*
- *Spécificité (ou Fraction de Vrai Négatif) : la probabilité que le résultat du test soit négatif chez les sujets non-porteurs de l'événement (non-malades).*

4.3 a) Volume Globulaire Moyen (VGM)

Le VGM est l'indice correspondant à la taille moyenne des globules rouges (GR ; il augmente sous l'effet d'une alcoolisation excessive et régulière [123]. Ce mécanisme de macrocytose est indépendant des carences en vitamine B12 et folates qui sont pourtant fréquentes en cas de malnutrition chez les alcoolo-dépendants. Il est lié à la toxicité de l'acétaldéhyde au niveau de la moelle osseuse et à l'interaction de ce métabolite réactif avec les différentes protéines de l'organisme [135].

Performance du VGM [38]:

- Faible sensibilité : 30 - 40%, due à l'existence de nombreuses causes de macrocytose. Par exemple : anomalies du métabolisme des folates et de la vitamine B12, anomalies de la lignée érythrocytaire, causes médicamenteuses (e.g. anti-cancéreux, pénicillines, sulfamides, isoniazide, valproate de sodium), etc. [118] [136] [137].

Remarque : la sensibilité du VGM peut être augmentée à 70 - 80% s'il est associé à la γ -GT. Cela signifie qu'en cas d'anomalies concomitantes de VGM et γ -GT, la probabilité que ces dernières soient attribuables à une consommation d'alcool excessive, est de 70 - 80%.

- Spécificité élevée : environ 90%. Cela signifie qu'en absence d'augmentation du VGM, il y a 90% de chances que le problème ne soit pas lié à un mésusage d'alcool chronique.

4.3 b) Transaminases : ASAT & ALAT

Ce sont des enzymes impliquées dans les réactions de transamination des acides aminés. Elles participent au processus de la néoglucogénèse hépatique [135]. Les ASAT et ALAT sont présentes en intracellulaire. L'augmentation de ces transaminases, correspond à la survenue de cytolyses, donc à une souffrance hépatique générale. Par conséquent, la performance de ces biomarqueurs est insuffisante pour qu'ils puissent être utilisés seuls dans le repérage d'une consommation d'alcool à risque : sensibilité et spécificité $\leq 60\%$ [118].

Néanmoins, en cas de mésusage régulier, l'alcool est susceptible de provoquer une cytolysse hépatique modérée, qui s'accompagne de certaines particularités : il s'agit d'une augmentation des transaminases de 2 à 5 fois la limite supérieure de la normale avec **une prédominance des ASAT**. On observe donc une inversion du rapport ASAT/ALAT, qui devient généralement supérieur à 2 [135]. Par ailleurs, ce phénomène est le plus souvent concomitant à une élévation marquée des γ -GT [38].

4.3 c) Gamma-glutamyl transférase (γ -GT)

Il s'agit d'une enzyme ancrée au niveau des membranes cellulaires, catalysant les réactions de transfert du groupement gamma-glutamyl provenant d'un glutathion sur un accepteur. Ce dernier peut être un acide aminé, un peptide ou de l'eau.

Ainsi, la γ -GT a un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie du glutathion dans l'organisme. Elle est essentielle à la résistance au stress oxydatif et à la détoxification des médicaments ou autres substances toxiques (alcool). L'enzyme est présente dans de nombreux organes : rein, foie, cœur, pancréas et canaux biliaires, etc. Son dosage s'effectue en général pour la fraction hépatique. Son taux sérique est significativement augmenté lors d'un mésusage d'alcool régulier [38] [135].

Performance de la γ -GT [38] :

Peu sensible et spécificité modérée (environ 60%). Il existe de nombreux faux positifs liés à des facteurs tels que : l'âge, le tabac, le diabète, l'obésité, les causes iatrogènes (contraceptifs oraux) et les autres maladies hépatiques, etc. Par ailleurs, on observe que [118] :

- Dans 5% des cas, l'augmentation des γ -GT est sans étiologie connue ;
- Environ entre 20 - 50% des consommateurs excessifs d'alcool ont des γ -GT augmentés ;
- 25% des alcoolo-dépendants ont des valeurs normales de γ -GT.

4.3 d) Transferrine déficiente en carbohydrate (CDT)

La transferrine est une glycoprotéine synthétisée par le foie, ayant le rôle de transporteur de fer dans le sang. Sa demi-vie est d'environ 15 jours. Il existe plusieurs isoformes en fonction du nombre de noyaux carbohydrates présents. Ce biomarqueur est relativement sensible au mésusage d'alcool. En effet, lors d'une consommation excessive durant seulement une courte période d'au moins 10 jours, on peut déjà observer une augmentation significative de la fraction de la transferrine déficiente en carbohydrate (CDT). Ainsi, sa mesure reflète une consommation d'alcool récente du patient. Son utilisation a un intérêt dans le repérage des fortes consommations d'alcool intermittentes ou dans les cas de rechute [38].

Performance de la γ -CDT [38] :

- Faible sensibilité, équivalente à celle de la γ -GT, due à la possibilité d'autres causes, telles que : grossesse, anomalies congénitales de certaines glycoprotéines, variants génétiques de la transferrine, atteintes hépatiques sévères.

Remarque : la sensibilité de la CDT peut être améliorée jusqu'à 80% en association avec la γ -GT.

- Spécificité élevée (80 - 90%) supérieure à celle de la γ -GT.

Il convient de noter que le dosage de la CDT est délicat. Il nécessite des équipements particuliers uniquement pris en charge par des laboratoires spécialisés, responsables ainsi de coûts relativement élevés.

4.3 e) Résumé des caractéristiques des biomarqueurs de repérage

Les caractéristiques de l'utilisation des quatre biomarqueurs de référence dans le dépistage des consommations d'alcool excessives chroniques sont résumées dans **Tableau 21**.

Tableau 21 : Présentation des principales caractéristiques des biomarqueurs de référence dans le repérage d'un mésusage d'alcool [12] [38] [135] [138]

	VGM	ASAT & ALAT	γ -GT	CDT
Milieu de dosage	Sang	Sérum	Sérum	Sérum
Sensibilité	Faible	Faible	Faible	Faible
Spécificité	Élevé	Faible	Modérée	Élevée
Type de consommation pouvant être dépisté	Consommation de 40 - 60 g d'alcool/jour pendant au moins 2 mois	Consommation de 40 - 60 g pendant plusieurs semaines	Consommation de 60 g d'alcool/jour pendant environ 2 semaines	Consommation de 60 g d'alcool/jour pendant au moins 10 jours
Valeur seuil de positivité	> 98 fl	> 2 - 5 N* ASAT/ALAT > 2	> 2 - 3 N* (sans lésions hépatiques) > 8 - 10 N* (cas de lésions hépatiques)	Environ 2% (selon la méthode de dosage)
Temps d'élévation**	> 4 - 6 semaines	Environ 7 jours	24h - 2 semaines	1 - 2 semaines
Temps de normalisation***	2 - 4 mois (durée de vie des GR de 120 jours)	4 semaines	Diminution d'environ de moitié tous les 15 jours	2 - 3 semaines

* N : limite de la normale. Par exemple : > 2 - 5 N signifie une valeur supérieure de 2 à 5 fois la limite haute de la normale.

** Temps d'élévation : il correspond à la durée nécessaire pour observer une élévation des valeurs biologiques.

*** Temps de normalisation : il correspond à la durée de temps nécessaire à la normalisation des valeurs biologiques en cas de réduction de consommation ou d'abstinence.

Source : J. P. Connor et al. (2016) ; Société Française d'Alcoologie (2015) ; P. Gonzalo et al. (2014) ; I. Jastrzębska et al. (2016).

Remarque : l'alcoolémie dans le sang ou dans l'air expiré n'est pas mesurée lors du dépistage des consommations à risque chronique. Elle est effectuée en cas d'ivresse ou d'intoxication éthylique aiguë et parfois dans le suivi de l'abstinence. Ces valeurs d'alcoolémie permettent d'évaluer la présence de l'éthanol dans l'organisme pendant une durée de quelques heures uniquement.

Par ailleurs, il existe d'autres biomarqueurs directs et spécifiques de la consommation d'alcool, tels que : éthylglucuronide, éthylsulfate et phosphatidyléthanol. Ce sont des métabolites issus des réactions de conjugaison de l'éthanol. Elles constituent des voies d'élimination mineure, métabolisant moins de 0,1% de la quantité d'alcool absorbée. Néanmoins, leurs présences permettent d'étendre la fenêtre de détection de la substance dans l'organisme sur plusieurs jours. Le dosage s'effectue principalement dans le sang, l'urine ou au niveau des cheveux. Ces biomarqueurs sont utilisés dans le suivi des patients pour la détection des rechutes [135] [138].

La partie suivante va se focaliser uniquement sur les principes de la prise en charge de l'alcoolodépendance. Cependant, il est important de noter que l'intervention médicale doit être précoce. Elle doit être effectuée dès le repérage d'une consommation à risque afin d'éviter le développement pernicieux de la dépendance. Ainsi, les chances de réussite seront davantage augmentées.

III. Prise en charge de l'alcool-dépendance

Dans cette grande partie, nous allons nous focaliser sur les principes de la prise en charge de l'alcool-dépendance. Les généralités vont être présentées en premier lieu pour donner un aperçu de l'organisation des différentes étapes de soins. Ensuite, les principaux aspects thérapeutiques vont être expliqués en détail au fur à mesure des chapitres, dans l'ordre suivant : les interventions psycho-sociales, le sevrage alcoolique, la rechute de consommation et la pharmacothérapie disponible actuellement. Le dernier chapitre sera dédié aux discussions concernant les perspectives de la prise en charge médicamenteuse dans l'avenir.

1. Généralités

Dans les cas où les résultats des examens de repérage sont en faveur d'une alcool-dépendance (AUDIT-C \geq 10), il est préférable de réorienter les patients vers les services d'addictologie pour la confirmation du diagnostic en fonction des critères du DSM ou de la CIM (ceux du DSM 5 sont le plus souvent utilisés en clinique, *cf. sections 1.2 et 1.3, Partie II*).

La prise en charge sera alors initiée et adaptée en fonction de l'objectif thérapeutique défini par le patient durant l'entretien initial avec le professionnel de santé. Par la suite, il existe un arbre décisionnel permettant d'orienter le choix des modalités de traitements en se basant sur cet objectif. Enfin, il faut garder à l'esprit que l'alcool-dépendance est une pathologie chronique. Ainsi, la prise en charge doit comporter des soins et un suivi au long cours.

1.1 Objectif thérapeutique

Ce terme peut prêter à confusion puisque le but des interventions est de toute évidence l'amélioration de l'état de santé et de la qualité de vie des sujets alcool-dépendants. Dans la pratique clinique, le terme correspond à l'objectif de consommation choisi par le patient parmi les deux propositions suivantes :

- Objectif idéal et à long terme : abstinence de toute consommation d'alcool
- Objectif alternatif (intermédiaire) : réduction de consommation

Auparavant, l'abstinence était le seul objectif reconnu par les professionnels de santé. Cependant, on observe en général qu'il y a d'ores et déjà une amélioration significative de la

situation des patients avec un changement important de la consommation. Il a été démontré que certains sujets dépendants pouvaient avoir une rémission stable sans abstinence. Ainsi, la réduction de consommation est devenue progressivement un objectif alternatif validé dans la prise en charge des alcoolo-dépendants [38].

L'avantage important de cet objectif alternatif est de permettre d'éviter des cas de refus de soins chez les patients dépendants non disposés à l'abstinence. L'inconvénient est que la réduction de consommation constitue un facteur significatif de risque de rechute [139]. Il a été démontré de façon évidente que l'objectif d'abstinence est associé à un meilleur taux de succès par rapport à celui de la seule réduction de consommation [100].

Néanmoins, la priorité de la santé publique actuelle est de favoriser au mieux l'entrée des patients dans les soins pour une prise en charge au stade le plus précoce possible [100]. Ainsi, le *NICE* a publié des recommandations claires en 2011 concernant les objectifs de consommation [140]. Elles ont été également reprises et préconisées par la SFA dans sa publication en 2015 [38]. Ces recommandations reconnaissent que l'abstinence est l'objectif de consommation le plus adapté pour la plupart des personnes alcoolo-dépendantes avec ou sans comorbidités physique et/ou psychique. Cependant, lors de l'entretien initial, il convient d'accepter l'objectif du patient, selon la ligne de conduite suivante [38] :

- Chez les sujets ayant une dépendance peu sévère, sans comorbidité significative, avec un soutien social adéquat, il est possible d'envisager l'objectif de réduction de consommation, sauf s'ils souhaitent l'abstinence ou s'il y a d'autres raisons de recommander l'abstinence.
- Chez les sujets souffrant de dépendance sévère avec des comorbidités significatives, qui ne souhaitent pas s'engager vers l'abstinence, il faut envisager un programme de réduction des dommages. L'objectif ultime de consommation restera néanmoins l'évolution vers l'abstinence.

Concernant la cible de réduction, en France, il est recommandé de limiter sa consommation en dessous du seuil d'un usage à risque soit 21 verres-standards/semaine chez les hommes & 14 verres-standards/semaine chez les femmes. Pour information, comme indiqué précédemment, ce repère de consommation publié par la SFA en 2015, a été revu à la baisse par la Santé Publique de France et l'INCa en 2017 : cf. *Tableau 15 p. 72 (section 1.1, partie II)*.

L'objectif de consommation peut être réalisé par étapes en fonction de l'évolution du patient. Tout changement significatif de la consommation moyenne d'alcool, telle que : une diminution

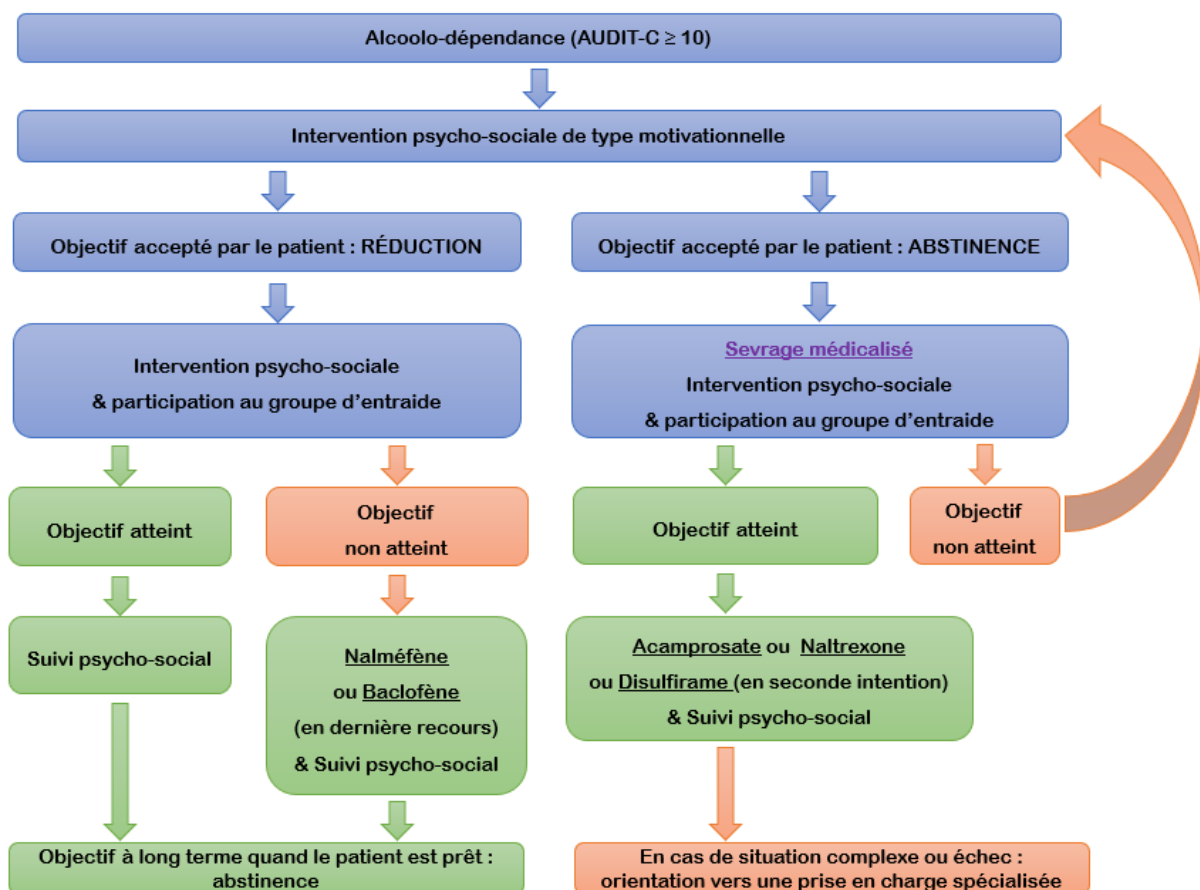
des jours de consommations excessives ou une augmentation des jours sans consommation, peut apporter un bénéfice dans la réduction des dommages liés à la conduite addictive [38].

Remarque : NICE (National Institute for health and Care Excellence) est une organisation officielle du Royaume-Unis en charge de l'élaboration des recommandations et des orientations nationales dans le but de promouvoir la protection sociale et les soins de santé publique [141].

1.2 Arbre décisionnel thérapeutique

Ci-dessous la représentation des modalités thérapeutiques de la prise en charge de l'alcoolodépendance en fonction de l'objectif thérapeutique choisi par le patient : **Figure 27**

Figure 27 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'alcoolodépendance [38] [142]



Source : Société Française d'Alcoologie (2015) ; VIDAL Recos (2021)

Comme déjà évoqué précédemment, suite au diagnostic de dépendance, un premier entretien de type motivationnel sera proposé au patient. Il a pour l'objectif d'échanger avec lui à propos

de sa pathologie et de l'encourager à accepter une démarche de soins. Ainsi, le patient devra fixer son objectif thérapeutique pour la suite de l'intervention.

➤ **Pour un objectif d'abstinence**

En théorie, l'intervention peut être divisée en deux périodes : (1) sevrage médicalisé ; (2) maintien de l'abstinence (parfois, appelée prévention de rechute). La distinction de ces deux phases permet de mettre en évidence la différence entre les stratégies de pharmacothérapies utilisées [38].

En pratique, le risque de rechute doit être surveillé pendant la période de sevrage et tout au long du parcours thérapeutique. Ainsi, un projet de soins (en ambulatoire ou en résidentiel) devra être établi au début de la prise en charge pour prévenir des complications et des échecs de traitement (*cf. section 4.3, partie III*). Par la suite, ce projet pourra être réadapté en fonction de l'évolution du patient.

➤ **Pour un objectif de réduction**

Il n'est pas nécessaire de prévoir un sevrage médicalisé. La réalisation de cet objectif est basée sur une consommation contrôlée. Ainsi, on ne distingue pas de périodes de réduction et de prévention de rechute. Elles s'effectuent en parallèle pour atteindre la cible de consommation fixée. Par ailleurs, il est préférable de planifier une période de préparation avant la réduction. Cette étape peut comporter différents éléments, tels que [38] :

- Les entretiens motivationnels pour préparer le patient à s'engager dans un changement
- Les interventions auprès de l'entourage pour solliciter leur soutien dans les démarches de soins du patient
- Les évaluations des états somatique et psychique et de la situation sociale du patient.

Quel que soit l'objectif thérapeutique défini, une intervention psycho-sociale et une participation à des groupes d'entraide seront proposés au patient. Chez les patients dépendants modéré à sévère, l'association du traitement pharmacologique et du suivi psycho-social sera indispensable pour optimiser le taux de succès thérapeutique.

Les détails de ces interventions seront présentés au cours des prochains chapitres. Avant cela, nous allons d'abord porter une attention particulière sur le caractère chronique de l'alcoolodépendance.

1.3 Prise en charge d'une maladie chronique

Le problème avec la prise en charge de l'alcoolodépendance est qu'elle est souvent effectuée de façon ponctuelle lors des périodes de crises isolées. Durant ces périodes, on observe une augmentation notable des consommations, accompagnées d'une altération plus importante de l'état de santé et de la qualité de vie des patients. Ces observations provoquent la montée d'inquiétude de l'entourage et des professionnels de santé primaire (médecins généralistes), dont la nécessité d'une prise en charge urgente. Cependant, par la suite, les soins et les suivis pour prévenir la rechute sont en général insuffisants en termes d'intensité et de durée [100].

L'alcoolodépendance est une pathologie permanente caractérisée par l'alternance des phases de rémission et de rechute. Elle répond à la définition générale des maladies chroniques : « des maladies qui sont rarement guérissables et qui nécessitent des soins prolongés, le plus souvent à vie » [143]. Par conséquent, il est important de tenir compte de ce cycle de la chronicité dans la prise en charge. Cette dernière doit être organisée en un parcours thérapeutique au long cours, avec un suivi intensif en début des soins [100]. Le rythme des suivis sera réajusté en fonction de l'évolution du patient après l'obtention d'un certain état de stabilité dans la consommation ou l'abstinence [143].

La prise de conscience de cette chronicité est aussi cruciale pour le patient. Plus ce dernier accepte et s'approprie sa pathologie, plus son engagement dans des programmes thérapeutiques à long terme sera amélioré [100].

Dans ce contexte, les approches psycho-sociales et motivationnelles sont des outils thérapeutiques indispensables pour les équipes soignantes. Ils fournissent une aide importante pour prévenir le problème de déni du trouble et gérer la résistance des patients aux soins. Ces éléments constituent très souvent un obstacle majeur à la prise en charge de la pathologie [38] [143].

2. Interventions psycho-sociales dans l'alcoolodépendance

Les interventions psychosociales sont indispensables à la prise en charge de l'alcoolodépendance. Elles comprennent diverses méthodes et approches. Les principales méthodes d'interventions psycho-sociales bien connues dans le domaine de l'alcoolisme seront présentées dans ce chapitre. Ce sont les suivantes :

- Interventions brèves
- Entretiens motivationnels
- Psychothérapies cognitives et comportementales
- Entraînement à l'autocontrôle comportemental
- Psychothérapies conjugales et familiales
- Thérapies de groupe & groupes d'entraide

Remarque : les interventions brèves ne sont pas adaptées aux patients ayant une dépendance avérée. Ainsi, elles seront présentées brièvement ici en raison de leur popularité dans le domaine de l'alcoolisme.

2.1 Interventions brèves

Elles sont recommandées à toute personne ayant un mésusage de l'alcool. La durée de chaque séance est généralement d'environ 5 à 20 minutes, mais parfois, d'une heure. Une première séance est proposée par le professionnel de santé après le repérage d'un comportement de consommation à risque, dans l'objectif d'établir une discussion focalisée sur le problème de mésusage du patient. Les interventions brèves peuvent être délivrées ponctuellement ou en plusieurs séances. Les séances uniques sont souvent proposées dans le cadre des urgences sans suivi.

Il n'y a pas de méthode standardisée pour mener une intervention brève. Cependant, il existe des recommandations délivrées par l'OMS concernant les principaux éléments à discuter lors d'un entretien avec le patient, tels que [38] :

- Restituer au patient les résultats de son test de repérage en lui expliquant que son usage d'alcool actuel correspond à « une consommation à risque » ;
- Informer le patient sur les risques qu'il encourt s'il continue à consommer de l'alcool de cette manière ;
- Orienter le patient vers un objectif de changement de comportement ;
- Conseiller le patient sur les limites de consommation à ne pas dépasser (**Tableau 16 p. 73**) ;
- Encourager le patient en lui expliquant que chez les personnes ayant une consommation d'alcool à risque, l'objectif est de retrouver un usage social d'alcool.

De par leur simplicité, les interventions brèves s'inscrivent dans une démarche de santé publique. Elles peuvent s'adresser à un grand nombre de personnes dès le repérage d'un

comportement de consommation excessive. Cependant, elles ne sont pas suffisamment efficaces chez les patients alcoolo-dépendants. Pour ces patients, il convient d'adopter par la suite d'autres techniques d'intervention psycho-sociales.

2.2 Entretiens motivationnels

Ils font partie des programmes d'intervention psycho-sociale de faible intensité. Ils sont essentiellement utilisés chez les patients ayant une dépendance modérée [38].

Selon une première définition en 1990, l'entretien motivationnel consiste en : « un style de communication collaboratif qui vise à renforcer la motivation personnelle et l'engagement au changement ». Il se caractérise par deux aspects : l'esprit de l'entretien et les outils utilisés [144].

➤ Esprit de l'entretien motivationnel

Dans l'objectif d'amener le patient vers un changement, l'esprit de l'entretien est composé de quatre principaux éléments [144] :

- Le partenariat : le lien thérapeute-patient repose sur un esprit de collaboration. L'objectif n'est pas de persuader ou de contraindre le patient au changement. Le thérapeute s'intéresse, explore et propose un soutien au patient, permettant ainsi de créer une atmosphère positive favorisant son intérêt pour la mise en place d'un potentiel changement.
- L'acceptation : c'est la condition nécessaire pour débiter un changement. Afin de favoriser l'acceptation du patient, le travail du thérapeute peut se baser sur différentes actions, notamment :
 - Honorer la valeur absolue du patient ;
 - Reconnaître et soutenir son autonomie dans le choix de sa propre voie ;
 - Comprendre sa perspective par l'empathie ;
 - Valoriser ses ressources comme ses efforts.
- La compassion : ce principe consiste à s'engager activement dans le sens des intérêts du patient, c'est-à-dire valoriser son bien-être et prioriser ses besoins.
- L'évocation : ce principe est basé sur l'idée que le patient est ambivalent. Il peut avoir à la fois des arguments en faveur du changement mais aussi en faveur du maintien de son état préexistant. Les motivations à réaliser un changement, sont alors déjà présentes. Elles sont alors plus fortes que des arguments provenant de l'extérieur. Dès lors, l'objectif du

thérapeute est de faire émerger, renforcer ces motivations et ressources, plutôt que de lui fournir d'autres raisonnements. Ces derniers risqueraient de complexifier la réflexion du patient et de le désorienter.

C'est dans cet esprit que l'entretien motivationnel est considéré comme : « un style thérapeutique centré sur la personne qui permet d'aborder l'ambivalence face au changement » [144].

➤ **Outils de l'entretien motivationnel**

Les outils de communication indispensables à la construction d'un entretien motivationnel sont les suivants [144] :

- **Questions ouvertes** : ce type de question invite le patient à réfléchir et à élaborer ses discours. Ainsi, elles permettent au thérapeute d'analyser le patient, de favoriser l'évocation de sa motivation personnelle et de l'aider à planifier un changement adéquat.
- **Écoute réflexive** : il s'agit avant tout d'une écoute attentive au discours du patient. Les signes d'attention peuvent s'exprimer par le regard, l'expression faciale et l'attitude corporelle. La dimension réflexive renvoie au fait que cette écoute amène le thérapeute à reformuler une hypothèse sur la base de ce que le patient a voulu exprimer. Lors d'une communication, il existe parfois un décalage entre ce qu'une personne a voulu dire et les mots qu'elle utilise, ainsi qu'entre les mots entendus leur interprétation. Ainsi, le reflet correspond à la compréhension du thérapeute des paroles du patient. Il est sous forme affirmative et non une question, par exemple :

- Le patient dit : « J'aime bien sentir l'alcool qui descend »
- Intervention 1 : « Vous avez du plaisir à boire ? ». C'est une question.
- Intervention 2 : « Vous avez du plaisir à boire ». Cette formulation est un reflet.

La question exige du patient une réponse, souvent associée à une justification des faits. Elle risque de mettre le patient sur la défensive, alors que le reflet encourage la communication. Pour instaurer une écoute réflexive, le thérapeute doit partir du principe que ce qu'il croit que le patient veut dire, n'est qu'une supposition. Ainsi, le thérapeute va formuler ce qu'il a compris sous forme de reflet. Ensuite, le patient va réagir en fonction de la justesse de cette compréhension. L'écoute réflexive permet donc de vérifier les propos du patient au lieu de présupposer qu'ils sont exacts. Cet outil prévient le décalage possible dans la communication entre le thérapeute et son patient. Parfois, l'entretien motivationnel n'a pas

de direction particulière, si ce n'est de comprendre le vécu du patient et de lui transmettre ce que l'on a compris. Ce type d'échange permet d'aider le patient à mieux comprendre sa situation pour arriver à faire ses propres conclusions avec ses ressources.

- Valorisation : dans l'entretien motivationnel, le thérapeute explore activement les forces, les qualités et les ressources du patient pouvant l'aider à changer. Valoriser un effort ou une démarche du patient permet de lui apporter un encouragement et un soutien lors de sa prise de décision.
- Résumé : il s'agit d'un reflet qui résume l'ensemble des éléments essentiels du discours du patient. La synthèse est organisée en une série d'idées permettant de donner au patient un nouvel éclairage aux événements qu'il a vécus.
- Partage d'informations/conseils : le thérapeute possède des connaissances et des expériences dans son métier. Parfois, en voulant fournir des informations et des conseils, il risque d'imposer au patient son point de vue et de répéter des choses que ce dernier sait déjà. De ce fait, le patient peut se sentir privé de son autonomie et le thérapeute peut être déçu par la résistance du patient à ses consignes. Cette situation n'est pas profitable et met en péril le lien collaboratif établi au départ.

En réalité, le but d'un entretien motivationnel n'est pas de fournir des informations, mais d'encourager et de soutenir le patient dans son changement. Il faut partir du principe que le thérapeute est expert dans son domaine et le patient expert de lui-même. L'entretien est donc basé sur un processus de collaboration avec des échanges d'information entre deux experts. Ainsi, le duo thérapeute-patient peut travailler efficacement à déterminer la direction à suivre. Le patient peut alors exprimer son point de vue sur les façons de changer qui lui semblent convenables. Dès lors, le changement peut être planifié en tenant compte de l'autonomie et du choix du patient.

La méthode d'entretien motivationnel utilisée seule, n'est pas plus efficace que d'autres méthodes. Cependant, elle permet de préparer le patient à des interventions psychosociales plus intensives, donc à améliorer leur efficacité [38].

2.3 Psychothérapies cognitives et comportementales

Ces psychothérapies font partie des interventions psycho-sociales de faible intensité [38]. Elles consistent à former le patient aux compétences nécessaires pour surmonter les déficits

interpersonnels et intrapersonnels dans les différents domaines de sa vie. Ces troubles sont souvent à l'origine de la dépendance à l'alcool [145].

La stratégie de ces thérapies est de cibler les mécanismes de la dépendance, comme par exemple : travailler sur l'amélioration du contrôle des pulsions pour résister aux effets du *craving*. L'objectif du traitement est que le patient acquière la capacité à [145] [146] :

- Comprendre le rôle de la consommation d'alcool dans son fonctionnement quotidien ;
- Reconnaître et éviter les situations à risque de déclencher une potentielle rechute ;
- Réguler ses émotions et utiliser des stratégies d'adaptation pour résister à l'addiction.

➤ **Principes généraux du déroulement d'une thérapie cognitivo-comportementale**

Il existe de nombreuses techniques de thérapie cognitivo-comportementales. Cependant, dans le modèle commun, les entretiens sont organisés selon un ordre du jour défini au préalable et incluent toujours de devoirs à réaliser par le patient en dehors des séances. Le but de cette démarche est d'aider le patient à mémoriser les techniques apprises et à les pratiquer en dehors des séances de soins [145].

Une thérapie cognitivo-comportementale comporte en général les éléments suivants [145] :

- Examen de l'ensemble des problèmes liés à l'addiction : ces sessions d'évaluation et de dépistage permettent au thérapeute de dresser le profil clinique de son patient.
- Analyse fonctionnelle : le principe est d'identifier les antécédents et les facteurs déclencheurs de la consommation d'alcool (*e.g.* identifier les moments, les lieux, les situations et les comportements à risque de rechute). Ces analyses permettent de mettre en place des stratégies de contrôle de la rechute.

L'évaluation psychométrique des motifs de la consommation, contribue également à l'analyse fonctionnelle. Elle comporte des tests standardisés mesurant des paramètres, tels que : la personnalité, la motivation, le raisonnement ou encore les aptitudes cognitives et comportementales du patient.

- Invitation à des activités alternatives : après l'identification des éléments à haut risque, le thérapeute peut proposer des activités hors du circuit de consommation.
- Entretiens motivationnels et cognitifs : les entretiens motivationnels ont pour objectif d'encourager le patient à effectuer des activités alternatives. En parallèle, le thérapeute met

également en œuvre des stratégies de traitement pour cibler les distorsions cognitives liées à l'addiction du patient.

- Psychoéducation : lors de ces séances, le patient apprend à prendre conscience de la nature et du schéma de ses pensées à l'origine de sa dépendance. Cette restructuration cognitive permet aussi d'améliorer les compétences à faire face à des situations ou à des émotions difficiles. Ainsi, le thérapeute peut (ou pourra mais pas pourrait) également initier le patient aux changements de ses croyances sur les conséquences de sa consommation.
- Anticipation des effets du sevrage : le travail porte sur la réduction des craintes liées au sevrage, dont : les sensations d'anxiété, l'agressivité potentielle et les impacts émotionnels induits par l'arrêt du produit.
- Renforcement des compétences : les entretiens sont focalisés sur les points suivants :
 - Renforcer les compétences de régulation des émotions ;
 - Améliorer la tolérance aux situations angoissantes et les capacités d'adaptation, en particulier lors de la période de sevrage.
- Établissement des objectifs futurs : le travail du thérapeute est de guider le patient à établir les objectifs de traitement à court et à long termes. Le but est de lui apporter de l'aide dans la mise en œuvre de ces objectifs et de le soutenir dans ses démarches de changement.

Il convient de noter que les patients alcoolo-dépendants ont généralement une altération des processus de traitement d'information, comme l'attention, la mémoire, l'habilité de compréhension et de communication. Bien que ces déficits puissent être améliorés après l'arrêt d'alcool, ils risquent tout de même, d'interférer avec l'efficacité de la thérapie. Par ailleurs, ces patients avec des problèmes cognitifs importants, ont souvent une faible motivation au changement et un déni de leur pathologie [146]. Ces facteurs présentent un obstacle important à la réussite du traitement. C'est pourquoi ils doivent être pris en compte lors de la mise en œuvre des stratégies de soins.

2.4 Entraînement à l'autocontrôle comportemental

Il s'agit d'une approche clinique utilisant des techniques comportementales visant à modérer l'usage d'alcool. Elle est plus adaptée à l'objectif de réduction de la consommation qu'à l'abstinence et souvent utilisée pour traiter les patients alcoolo-dépendants modérés [38] [147].

La technique comporte en général huit étapes [38] [147] :

- (1) Détermination des limites de consommation ;
- (2) Mesure quotidienne de la consommation dans les limites fixées ;
- (3) Auto-contrôle du rythme d'usage ;
- (4) Apprentissage des stratégies de refus aux occasions de boire ;
- (5) Organisation d'une liste de récompenses lorsque les objectifs sont atteints pour renforcer les succès ;
- (6) Analyse des situations à risque de consommation ;
- (7) Apprentissage des stratégies d'adaptation et des comportements alternatifs, en particulier lors du craving ;
- (8) Apprentissage des stratégies de prévention pour éviter qu'une rechute n'entraîne des consommations excessives incontrôlées.

L'efficacité de cette approche a été démontrée à travers des méta-analyses faites sur l'alcoolisme. L'élément le plus important de cet entraînement est de maintenir l'enregistrement quotidien de ses consommations d'alcool par le patient, même pendant les jours de rechute [38].

2.5 Psychothérapies conjugales et familiales

Le lien entre l'alcool-dépendance et les relations familiales sont à double sens.

D'une part, la pathologie entraîne une détresse maritale et familiale et est à l'origine de nombreux problèmes, notamment : problèmes de communication, financier, de travail, d'agressivité verbale et physique, etc.

D'autre part, les relations conjugales et familiales peuvent aussi être à l'origine de consommations d'alcool excessives et des rechutes [146].

Ces thérapies utilisent des techniques spécifiques. Elles sont souvent basées sur une formation à une bonne communication et sur des recommandations comportementales. L'objectif est d'accompagner le patient au changement et de rétablir l'équilibre dans le couple et dans la relation familiale [147].

La mise en œuvre de ce type de thérapie résulte d'un consensus entre les demandes de la famille et celles du thérapeute. La famille demande de l'aide face à des problèmes pour lesquels ils se sentent démunis. Quant au thérapeute, il sollicite l'implication des proches afin de pouvoir

prendre en charge la dépendance du patient dans son contexte de vie. Ainsi, la motivation des membres de la famille est un facteur important dans la réussite du traitement. Ils devront s'engager activement en se questionnant sur la nature et les difficultés de leur relation avec la personne malade. Le déroulement consiste principalement à analyser les potentiels de la relation, à revisiter les injustices et les rancunes du passé dans le but de rétablir la confiance dans la famille [148].

Il existe des preuves solides de l'efficacité des thérapies conjugales et familiales dans la réduction de la consommation. Elles pourraient être supérieure à celle des thérapies individuelles. Cependant, l'inconvénient majeur est que le conjoint ou l'entourage proche n'a pas toujours les ressources ou du temps à consacrer aux processus de soins [147].

2.6 Thérapies de groupe et groupes d'entraide

Les psychothérapies de groupe encadrées par un professionnel utilisent des stratégies d'interpellation et de confrontation pour amener le patient à une prise de conscience. Elle est indispensable pour induire un changement de comportement [149].

Cette approche encourage le patient à surmonter sa passivité pour pouvoir échanger avec ses semblables. Le partage du vécu en groupe favorise une interaction honnête, donc la création d'un lien de confiance. Ainsi, le patient pourra changer son regard sur les autres et la société. Par ailleurs, le travail en groupe induit un effet de miroir qui est efficace pour traiter le problème de déni chez certains patients [149].

Les groupes d'entraide constituent une forme dérivée des thérapies de groupe. Ils sont constitués par des patients et/ou leurs proches, sans la participation d'un thérapeute. Ces rencontres s'effectuent dans un contexte de soutien à l'abstinence ou de solidarité entre familles ayant des problèmes liés à l'alcool. Le groupe se réunit environ une fois par semaine en présence d'un hôte (organisateur ou parrain). Ce dernier est en général un ancien patient ayant été formé pour s'occuper des problèmes de la dépendance et qui travaille sur la base du volontariat. Les discussions des réunions ne portent pas uniquement sur l'usage d'alcool, mais aussi sur la détresse familiale et sociale [147].

Les thérapies de groupe et les groupes d'entraide constituent un soutien important pour les cas de dépendance sévère. La disponibilité et le partage d'expérience des personnes ayant une longue période d'abstinence sont utiles pour venir en aide aux malades.

Par exemple : en cas de *craving* imprévisible, la présence d'une écoute immédiate peut être un moyen efficace pour surmonter la rechute [149].

L'efficacité de ces thérapies n'est pas clairement démontrée dans la littérature scientifique. Cependant, il est recommandé aux professionnels de santé de les proposer systématiquement à tous les patients alcoolo-dépendants, en leur fournissant les informations précises et moyens d'accès à ces groupes.

Remarque : les coordonnées des groupes d'entraide par région sont disponibles sur le site web : <https://www.alcool-info-service.fr>, rubrique « Adresses utiles ».

3. Sevrage alcoolique

Le syndrome de sevrage alcoolique survient chez environ 50% de la population alcoolo-dépendante chronique, lorsque la consommation d'alcool est considérablement réduite ou arrêtée brutalement [150]. C'est pourquoi le sevrage alcoolique doit être programmé et médicalement assisté afin d'éviter des complications sévères. L'aggravation majeure est un état confusionnel aigu ou *delirium tremens* (« délire tremblant »).

3.1 Physiopathologie

Les mécanismes neurologiques du sevrage alcoolique et en particulier du *delirium tremens* seront présentés dans cette section.

3.1 a) Sevrage alcoolique

Comme évoqué précédemment, l'alcool agit comme un dépresseur du système nerveux central, principalement via un double mécanisme d'action à savoir [150] :

- ⇒ Potentialisation du système inhibiteur GABAergique ;
- ⇒ Réduction du système excitateur glutamatergique

Lors du développement de la dépendance, on observe la mise en place d'une **neuro-adaptation cérébrale** permettant de compenser les effets de l'alcool, telle que [151] :

- ⇒ **Régulation à la baisse du système GABAergique** via des modifications de l'expression des sous-unités constituant les récepteurs GABA-A

⇒ **Régulation à la hausse du système glutamatergique** via l'augmentation de l'expression des récepteurs NMDA.

En l'absence de stimulation d'alcool, les systèmes compensatoires sont révélés. Ce phénomène entraîne une hyperexcitabilité globale du système nerveux central. Il est responsable du syndrome de sevrage alcoolique [150].

3.1 b) *Delirium tremens*

Le *delirium tremens* correspond à un syndrome confusionnel aigu résultant d'un ensemble de manifestations cérébrales, telles que [151] :

- Syndrome adrénérgique induit par une hyperactivité catécholaminérgique
- Syndrome confusionnel, des manifestations psychiques d'anxiété, de panique et d'agitation liés à une hyperexcitation limbique
- Manifestations hallucinatoires liées à une hyperactivité dopaminérgique.

Par ailleurs, l'hyperexcitabilité glutamatergique et les comorbidités somatiques (*e.g.* maladies infectieuses) sont également évoquées comme mécanismes sous-jacents du *delirium*. Ils seraient à l'origine d'une inflammation neuronale et d'un stress oxydatif cérébral contribuant à l'aggravation des symptômes de sevrage et la survenue des complications [151].

Enfin, il existe également une hypothèse postulant l'existence d'un effet *kindling* (*i.e.* « petit bois d'allumage ») : chaque épisode de sevrage entraîne une toxicité cérébrale et une atteinte plus importante des fonctions cognitives. Cela favoriserait, en cas de sevrage ultérieur, l'apparition de symptômes plus sévères : crises convulsives et *delirium tremens* [151] [152].

3.2 Diagnostic

Les critères de diagnostic du sevrage alcoolique et en particulier du *delirium tremens*, sont présentés ci-dessous.

3.2 a) Sevrage alcoolique

En général, le diagnostic d'un sevrage alcoolique repose sur les recommandations du DSM-5. Elles exigent la présence des **quatre critères diagnostiques** suivants [49] :

- A. Arrêt ou réduction d'un usage d'alcool qui a été massif et prolongé.
- B. Au moins deux des manifestations ci-dessous, qui surviennent en quelques heures à quelques jours après l'arrêt (ou la réduction) d'un usage d'alcool relevant du critère A :
 - (1) Hyperactivité neurovégétative, *e.g.* transpiration ou fréquence cardiaque > 100 battements/minute
 - (2) Augmentation du tremblement des mains
 - (3) Insomnies
 - (4) Nausées ou vomissements
 - (5) Hallucinations ou illusions transitoires visuelles, tactiles ou auditives
 - (6) Agitation psychomotrice
 - (7) Anxiété
 - (8) Crises convulsives tonico-cloniques généralisées
- C. Les signes ou symptômes du critère B causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- D. Les signes ou symptômes ne sont pas liés à une autre affection médicale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, comme l'intoxication ou le sevrage d'une autre substance.

Il convient de noter que les crises de sevrage alcoolique sont typiquement tonico-cloniques. Autrement dit, elles sont composées d'une phase tonique caractérisée par une contracture généralisée du corps, suivie d'une phase clonique marquée par des secousses rythmiques mais saccadées, surtout au niveau des membres [150].

Les symptômes de sevrage s'installent quelques heures suivant la baisse importante de l'alcoolémie. Les premiers signes, bénins, apparaissent entre 2 à 6 heures suivant le sevrage : trémulations (tremblements involontaires), sueurs, nausées ou vomissements, hypertension artérielle, tachycardie, tachypnée et hyperthermie. Dans la majorité des cas, ces symptômes disparaissent sans traitements. Cependant, dans certains cas, ils peuvent s'aggraver et devenir potentiellement mortels. La mise en place d'un traitement préventif permet d'éviter l'évolution vers un syndrome avéré [153].

Concernant les formes modérées à sévères, des hallucinations transitoires sont présentes chez environ 2 à 8% des sujets présentant des symptômes physiques de sevrage. Et des crises convulsives surviennent chez environ 10% de ces patients. Lorsque les crises ne sont pas prises

en charge, un tiers des patients ayant un sevrage sévère sont susceptibles d'évoluer vers le *delirium tremens*. Ce dernier peut également apparaître sans crises préalables [150] [154].

➤ **Évaluation de la sévérité du syndrome de sevrage**

La sévérité du syndrome de sevrage est évaluée en utilisant des échelles standardisées. Les deux méthodes les plus souvent utilisées sont les suivantes : [151] :

- L'échelle CIWA-Ar (*Clinical Institute Withdrawal Assessment – Alcohol revised*) est très fréquemment retrouvée dans la littérature internationale. Il s'agit d'un questionnaire constitué de 10 items correspondants aux principaux symptômes recherchés dans le sevrage alcoolique : **Tableau 22, p. 144**. Chaque item du CIWA-Ar fournit un score de 0 à 7. L'attribution des scores dépend de la réponse du patient ou de l'observation de l'opérateur, en fonction des questions. L'interprétation du score total obtenu dans le questionnaire, permet de déterminer la sévérité des symptômes de sevrage. Pour information, la présentation de l'échelle CIWA-Ar est disponible dans **Annexe 4**.
- L'index de Cushman est couramment utilisé dans la pratique clinique en France. Le questionnaire comporte 7 items correspondants aux signes cliniques adrénérgiques du sevrage alcoolique [155]. Chaque item fournit un score de 0 à 3 points en fonction du résultat des examens cliniques ou de l'observation du clinicien : **Tableau 22, p. 144**. Ainsi, selon le score total obtenu, la méthode permet d'objectiver la gravité des manifestations du sevrage observées chez le patient. Pour information, la présentation de l'index de Cushman est disponible dans **Annexe 5**.

L'utilisation des échelles d'évaluation de la sévérité du syndrome de sevrage, permet également de guider la décision thérapeutique et de suivre l'évolution des patients durant leur prise en charge.

Tableau 22 : Présentation des échelles d'évaluation du sevrage alcoolique : échelle CIWA-Ar et index de Cushman [151]

	Échelle CIWA-Ar	Index de Cushman
Signes de sevrage	1. Nausées et vomissements	1. Fréquence cardiaque
	2. Tremblements – Bras étendus, doigts écartés (Observation de l'opérateur)	2. Tension artérielle systolique
	3. Sueurs (Observation de l'opérateur)	3. Fréquence respiratoire
	4. Anxiété	4. Tremblements
	5. Agitation (Observation de l'opérateur)	5. Sueurs
	6. Troubles tactiles	6. Agitation
	7. Troubles auditifs	7. Troubles visuels
	8. Troubles visuels	
	9. Maux de tête, tête lourde	
	10. Orientation au temps, à l'espace et aux personnes	
Interprétation du score	Sevrage léger : score < 8	Sevrage léger : score < 7
	Sevrage modéré : score 9 - 15	Sevrage modéré : score 7 - 14
	Sevrage sévère : score > 15	Sevrage sévère : score > 14

Source : N. Thiercelin et al. (2021)

3.2 b) *Delirium tremens*

Le *delirium tremens* apparaît généralement 2 à 3 jours suivant le début du sevrage et dure environ 7 à 10 jours. Les signes cliniques caractéristiques sont les suivants [150] [151] :

- Tremblements sévères ;
- Hallucinations visuelles, auditives et/ou olfactives : les plus connues sont des zoopsies. Ce sont des hallucinations avec vision d'animaux terrifiants ou répugnants ;
- Confusion associée à des délires paranoïaques ;
- Syndrome adrénérgique lié au sevrage : agitations, insomnies, tachycardie (> 120 battements/min), hypertension artérielle et tachypnée ;
- Autres manifestations végétatives : sueurs, nausées et hyperthermie.

Il existe de nombreuses causes de délires pouvant être associés à des tremblements, notamment : *delirium* postopératoire, pathologies somatiques (e.g. troubles métaboliques, traumatismes crâniens, etc.), intoxications médicamenteuses (e.g. anesthésiques, analgésiques, etc.), autres syndromes de sevrage (e.g. médicamenteux ou toxiques).

Ainsi, le diagnostic différentiel repose également sur les principaux éléments de l'anamnèse, tels que [151] :

- Information sur le niveau habituel de consommation d'alcool et les antécédents de sevrage : une forte consommation d'alcool (*Heavy Drinking* > 60 g/jour chez les hommes ; > 40 g/jour chez les femmes), une répétition d'épisodes de sevrage (effet *kindling*), des antécédents de crises convulsives et de *delirium tremens*, constituent des facteurs de risque importants.
- Délai entre début du sevrage et apparition des symptômes : un délai supérieur à deux semaines peut exclure le diagnostic du *delirium tremens* ;
- Présence ou non de maladies sous-jacentes (*e.g.* maladies infectieuses) : elles contribuent à l'aggravation du syndrome de sevrage, favorisant ainsi la survenue du *delirium tremens* ;
- Présence ou non d'une codépendance aux benzodiazépines : cette information permet d'anticiper les posologies nécessaires au traitement de la dépendance.

Le *delirium tremens* constitue une **urgence médicale**. En l'absence de prise en charge, la mortalité est élevée, pouvant atteindre jusqu'à 20% [154]. Le décès survient dans des situations telles que : chute, pneumopathie, arrêt respiratoire, collapsus cardiovasculaire, trouble électrolytique et état de mal épileptique. Les mesures préventives et un traitement adapté peuvent réduire le taux de létalité à 1 - 5% [152].

3.3 Traitements du sevrage alcoolique

L'objectif principal de la prise en charge du sevrage alcoolique est d'aider le patient à atteindre son objectif de consommation d'alcool en toute sécurité durant la période d'abstinence ou de réduction d'usage.

Un sevrage alcoolique programmé et médicalement assisté permet d'avoir un traitement médicamenteux suffisant pour éviter l'apparition de symptômes physiques et de complications plus graves telles que l'épilepsie ou le *delirium tremens*.

Le traitement est généralement composé des principaux éléments suivants [151] :

- Administration de benzodiazépines ;
- Hydratation suffisante (en évitant l'hyperhydratation) avec correction des troubles électrolytiques éventuels ;
- Suppléments en vitamines, en particulier en thiamine (ou vitamine B1).

3.3 a) Benzodiazépines

Il s'agit de la classe thérapeutique la plus efficace dans le traitement du sevrage alcoolique. Les molécules à demi-vie longue sont utilisées de préférence, en raison d'une meilleure stabilité de la concentration sérique. Dès lors, elles permettent de couvrir le risque de résurgence des symptômes [38].

Les benzodiazépines sont capables d'augmenter le seuil épileptogène, empêchant ainsi l'apparition des crises convulsives. Par ailleurs, leurs effets anxiolytique, hypnotique et myorelaxant permettent également de soulager les sensations déplaisantes du sevrage [151].

Le diazépam est la molécule recommandée en première intention. Il possède une rapidité d'action, une demi-vie longue et une efficacité bien connues contre l'anxiété [38].

L'objectif du traitement par les benzodiazépines est la sédation du patient jusqu'à l'obtention d'un état calme du patient sans perte de vigilance.

➤ **Posologie et schéma de prescription**

Il y a deux schémas de prescription possibles [38] :

i. Prescription d'une dose d'attaque le 1^{er} jour puis de doses dégressives

La dose d'attaque est administrée selon l'évaluation clinique basée sur des critères tels que :

- Connaissance de différents symptômes et de leur intensité lors d'un sevrage antérieur
- Délai habituel entre le lever et le premier verre d'alcool
- Importance et régularité de la consommation

Ensuite, la posologie est réduite progressivement sur une durée totale de 5 à 10 jours.

ii. Prescription personnalisée adaptée aux symptômes

Chaque délivrance de benzodiazépine est en fonction du score de sevrage : échelle de CIWA-Ar ou index clinique de Cushman. Une dose de charge peut être administrée en cas d'antécédents de complication ou lors de l'aggravation des symptômes de sevrage.

Ce schéma permet d'utiliser des doses totales moins importantes sur une durée de traitement plus courte. En revanche, cela nécessite une évaluation régulière du sevrage, jusqu'à plusieurs fois par jour. De ce fait, ce type de prescription personnalisée serait plus adaptée aux soins hospitaliers.

Dans les deux schémas de prescription, le traitement par benzodiazépines n'est pas recommandé au-delà d'une semaine, sauf en cas de complications. A l'hôpital, il peut être prolongé jusqu'à trois semaines. L'adaptation des doses se fait sous surveillance clinique en utilisant les échelles d'évaluation des symptômes de sevrage.

➤ **Précautions d'emploi**

Les benzodiazépines ne doivent être prescrites qu'en cas de manifestations cliniques du sevrage. En dehors de la période de sevrage thérapeutique, elles sont à éviter chez les patients alcoolo-dépendants. Les doses sont limitées en cas de traitement en ambulatoire pour prévenir des risques de surdosage ou de mésusage [38].

Elles sont contre-indiquées en prise répétée chez les insuffisants hépatocellulaires sévères avec risque d'encéphalopathie [38].

L'utilisation des benzodiazépines à demi-vie courte (oxazépam) est possible avec précaution chez des patients ayant eu un traumatisme cérébral récent, des troubles respiratoires ou une obésité morbide [38]. En revanche, leur action anticonvulsivante est moins durable, par rapport à des molécules à demi-vie longue.

Enfin, la tolérance cardiorespiratoire doit être particulièrement surveillée chez les patients sous traitement de substitution aux opiacés [38].

Pour information, le surdosage de benzodiazépines est traité par l'antidote flumazénil par voie intraveineuse. Les soins sont réalisés dans des structures hospitalières en raison des risques de convulsion [38].

3.3 b) Thiamine (vitamine B1)

La dépendance à l'alcool est souvent associée à une malnutrition. Cette dernière est à l'origine de carences vitaminiques, dont la vitamine B1.

La forme biologiquement active de la vitamine B1 est le pyrophosphate de thiamine. Elle a un rôle de cofacteur de la pyruvate déshydrogénase, qui est une enzyme essentielle à l'utilisation du glucose par l'organisme, surtout au niveau du système nerveux central [156].

De plus, on observe une surconsommation de la vitamine B1 en cas de survenue du syndrome adrénérgique induit par le sevrage d'alcool [151]. Ainsi, le traitement du déficit en thiamine est

essentiel dans la prise en charge globale du sevrage afin d'éviter l'aggravation des atteintes cérébrales et la survenue de troubles neurologiques importants, tels que :

- **Encéphalopathie de Gayet-Wernicke** : il s'agit d'un état confusionnel d'apparition brutale, caractérisé par [150] [157] :
 - Une altération de la conscience,
 - Une ophtalmoplégie (paralysie du mouvement de l'œil),
 - Une ataxie (troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements).

Sachant que la triade symptomatologique n'est présente que dans 10% des cas, certains tableaux cliniques similaires peuvent biaiser le diagnostic [38].

- **Syndrome de Korsakoff** : il s'agit d'un trouble amnésique lié à une carence en thiamine. Il peut également se développer à la suite d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke insuffisamment traitée. Le symptôme central est une amnésie à la fois antérograde et rétrograde, accompagné d'une désorientation dans le temps et l'espace. Le signe caractéristique est la présence de confabulations, c'est-à-dire que le patient rapporte un vécu imaginaire qu'il croit vrai pour compenser son déficit de mémoire [156].
- **Encéphalopathie de Marchiafava-Bignami** : elle est plus rare et due également à une carence de thiamine. La pathologie est caractérisée par une atteinte démyélinisante et/ou une nécrose du corps calleux (partie reliant des deux hémisphères entre-elles) [157]. Les symptômes sont divers et aspécifiques rendant le diagnostic difficile. Il existe deux formes [156] :
 - Forme aiguë : elle est souvent associée à une nécrose du corps calleux. Les manifestations cliniques les plus courantes sont les suivantes : confusion mentale, crises d'épilepsie, ataxie locomotrice. L'atteinte cérébrale peut, parfois, s'aggraver jusqu'au coma.
 - Forme subaiguë ou chronique : elle est liée aux lésions démyélinisantes. Le tableau clinique s'apparente à celui d'une démence (dégradation de la mémoire et du raisonnement) progressive évoluant sur des années. Un examen neurologique poussé peut permettre de relever aussi des signes de déconnexion calleuse, tels que :
 - Une apraxie de la main gauche (incapacité d'exécuter des mouvements intentionnels, préalablement appris avec la main gauche)

- Une anomie tactile gauche (incapacité de dénommer des objets explorés tactilement avec la main gauche sans la compensation par la vision).

L'IRM cérébral reste l'examen de référence pour détecter la démyélinisation et la nécrose calleuse [156].

Compte tenu de la gravité et de la difficulté du diagnostic de ces encéphalopathies alcooliques, le supplément en thiamine doit être administré précocement dès le début du sevrage.

➤ **Posologie et schéma de prescription**

En France, la thiamine seule, sans association avec d'autres vitamines, existe sous les formes galéniques suivantes : comprimés dosés à 200 mg, 250 mg et 500 mg ou solution injectable à 500 mg/5 ml.

Le schéma de prescription de la thiamine dépend de la présence ou non de signes de malnutrition et de l'objectif thérapeutique, c'est-à-dire en prophylaxie ou en traitement des encéphalopathies alcooliques [38] :

- En cas d'absence des signes de nutrition (en prophylaxie) :
 - ⇒ 500 mg/jour par voie orale pendant 5 jours, puis relais à 250 mg/jour pendant 14 jours
- Présence de signes carenciels associés à un niveau de consommation d'alcool élevé et/ou à d'autres affections, telles que : atteintes digestives, maladie alcoolique du foie et/ou troubles cognitifs (en prophylaxie) : l'utilisation de la thiamine par voie injectable est préférable pour couvrir les problèmes d'absorption. Il existe un risque de réaction anaphylactique avec cette voie d'administration. Cependant, ces réactions sont rares. Le rapport bénéfice/risque est largement en faveur de son utilisation dans ce cas de figure.
 - ⇒ 500 mg/jour par voie parentérale en 2 prises pendant 5 jours puis relai par voie orale jusqu'à la reprise d'une alimentation équilibrée.
- En cas de nécessité d'une perfusion de glucose par voie intraveineuse : afin d'éviter une déplétion vitaminique induite par l'utilisation du glucose, il est recommandé d'administrer au préalable la thiamine par voie intraveineuse
 - ⇒ 500 mg de thiamine par voie parentérale dans 100 ml de chlorure de sodium à 0,9% sur 30 minutes.

- En traitement lors d'une suspicion d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke : le traitement curatif par thiamine doit être débuté à forte dose, par voie parentérale et sur une courte durée
⇒ 1 g/jour par voie parentérale pendant 5 jours puis relai par voie orale

À distance du sevrage, en cas de reprise de la consommation d'alcool, il est préférable de maintenir la prescription de thiamine en prophylaxie [158].

3.3 c) Apports hydriques et d'autres vitamines

Les traitements associés doivent être adaptés en fonction de l'état clinique et biologique du patient.

➤ Apports hydriques

Ils sont donnés à titre préventif pour compenser les pertes par vomissements, sueurs, diarrhées pouvant survenir pendant la période de sevrage. Les conseils en apport hydrique, sont les suivants [158] : environ 1,5 litre/jour en condition normale & en moyenne 2 litres/jour en cas de syndrome de sevrage avéré.

L'hyperhydratation est à éviter en raison du risque de perturbation électrolytique plus important chez les patients alcoolo-dépendants. En cas de troubles électrolytiques éventuels, l'hyponatrémie doit être corrigée de façon progressive. Quant à l'hypokaliémie, le traitement sera effectué par un apport conjoint de potassium et de magnésium [158].

➤ Autres vitamines

En présence de signes de dénutrition, un apport poly-vitaminé et d'oligo-éléments, tels que vitamines B1, PP (*Pellagra Preventing* ou B3 en prévention du pellagre), acide folique, zinc et magnésium, est conseillé pendant quelques jours. Ces vitamines contribuent au fonctionnement normal du système nerveux [38].

Il convient de noter qu'une hypervitaminose B6 (pyridoxine) est neurotoxique. Une dose de pyridoxine > 500 mg/jour peut provoquer une neuropathie périphérique [159]. Ainsi, la prescription de la vitamine B6 à une posologie limitée, ne doit pas se prolonger au-delà d'un mois. Pour information, à titre d'exemple, les autorités américaines recommandent une posologie maximale de 100 mg/jour pour la vitamine B6 [38].

3.4 Traitements des complications du sevrage

Dans cette section, seront présentés les médicaments utilisés dans le traitement des deux complications principales du sevrage alcoolique : les crises convulsives et le *delirium tremens*.

3.4 a) Crises convulsives

Les crises convulsives se produisent en général dans les premières 48 heures, et jusqu'à 5 jours après l'arrêt de l'alcool [154]. Elles sont en général de courte durée et peuvent être multiples. Cependant, l'évolution vers un état de mal épileptique, c'est-à-dire de crises de durée anormalement longue ou de crises très rapprochées sans possibilité de reprise de conscience, reste rare [153].

Pour information, il existe également des crises comitiales non provoquées (hors de la période de sevrage) chez les patients sévèrement dépendants. Il s'agit alors d'une épilepsie alcoolique. Ce sont également des crises tonico-cloniques. Elles ne sont pas fréquentes et se produisent environ 1 à 2 fois par an [156].

La prise en charge doit être effectuée dans les structures de soins disposant du matériel de réanimation respiratoire. Après une crise convulsive, le traitement par benzodiazépines sera débuté en l'absence d'autres étiologies comitiales. Le médicament (de préférence le diazépam en iv) est à administrer le plus tôt possible, à dose suffisante pour éviter la récurrence et/ou l'évolution vers un *delirium tremens* [38] [154].

Les **autres anticonvulsivants**, tels que l'acide valproïque, la carbamazépine, la gabapentine et le prégabaline, n'ont pas démontré une supériorité par rapport aux benzodiazépines en termes d'efficacité. Cependant, ils représentent une alternative possible au traitement conventionnel. Par ailleurs, ces médicaments, en particulier la carbamazépine et la gabapentine, peuvent être utilisés en adjuvant aux benzodiazépines chez les patients à haut risque d'épilepsie [154].

3.4 b) *Delirium tremens*

La survenue du *delirium tremens* nécessite une hospitalisation en urgence. Les mesures générales de la prise en charge sont les suivantes [151] :

- Un environnement calme : le patient doit être placé en chambre seule avec une lumière apaisante et à l'écart du bruit ;
- Un monitoring fréquent ou en continu des fonctions vitales, en particulier des paramètres cardio-vasculaires et respiratoires ainsi que de l'état de conscience du patient ;
- Une rééquilibration hydroélectrolytique ;
- Un traitement par benzodiazépines en première intention : elles sont utilisées à forte dose jusqu'à l'obtention d'une légère sédation ;
- Un traitement par neuroleptiques si besoin : ces médicaments ont un effet antipsychotique lié leur action anti-dopaminergique. En cas de manifestation hallucinatoire et d'agitation importante, l'utilisation de l'halopéridol par voie parentérale ou orale est possible en association avec des benzodiazépines pour traiter ces symptômes. Il convient de noter que les neuroleptiques peuvent déclencher des crises d'épilepsie. Ils ne peuvent donc pas être prescrits en monothérapie dans le sevrage alcoolique et le *delirium tremens*.

Le *delirium tremens* peut être traité dans des services de médecine polyvalente. Cependant, il existe des cas plus rares de *delirium* réfractaire, c'est-à-dire lorsque les symptômes de sevrage et l'agitation ne peuvent pas être contrôlés malgré des doses massives de benzodiazépines. Dans ces situations, il est nécessaire d'effectuer un transfert en Unité de Soins Intensifs avec l'utilisation d'autres traitements.

4. Rechute après un sevrage alcoolique

En France, selon la SFA, la rechute après un sevrage est définie actuellement comme une reprise de fortes consommations d'alcool telles que [38] :

- ≥ 5 verres standards/jour en une seule occasion pour les hommes de moins de 65 ans ;
- ≥ 4 verres standards/jour pour les hommes et les femmes de plus de 65 ans.

Dans ce chapitre, nous allons étudier les trois principaux aspects de la rechute :

- Les étapes de la rechute
- Les facteurs de risque de la rechute
- Les règles de rétablissement

4.1 Différentes étapes de la rechute

Connaitre le déroulement d'une rechute est indispensable pour la prévention de sa survenue. Cela permet de reconnaître les signes avant-coureurs afin de développer des stratégies d'intervention adaptées, lorsque les probabilités de succès sont optimales.

Il est important de comprendre qu'une rechute alcoolique n'est pas un événement brutal. Elle se produit progressivement et prend des semaines, parfois des mois, avant que le patient ne revienne à sa consommation initiale. Selon la publication de S. M. Melemis (2015), le déroulement d'une rechute peut être divisé en trois étapes [160] :

4.1 a) Rechute émotionnelle

Cette étape est souvent associée à un problème de déni. Cela veut dire que le patient ne pense pas encore à consommer. Il n'est pas conscient du risque de rechute potentiel. Cependant, ses émotions et ses motivations se dégradent progressivement au fil du temps.

Les signes d'une rechute émotionnelle sont parmi les suivants : (1) refouler ses émotions ; (2) s'isoler ; (3) ne pas assister aux réunions de soutien ; (4) être présent aux réunions sans partager ses pensées ; (5) se concentrer seulement sur les problèmes des autres ; (6) reprendre de mauvaises habitudes alimentaires et de sommeil.

Globalement, ils sont le résultat d'une mauvaise gestion personnelle avec négligence de la prise en charge émotionnelle, psychologique et physique.

4.1 b) Rechute mentale

Lors de cette étape, le patient lutte consciemment entre l'envie de consommer et la volonté de ne pas rechuter. Au fur à mesure que le patient s'enfonce dans le processus, la résistance cognitive se dégrade pour laisser place au besoin de céder.

Les signes d'une rechute mentale sont parmi les suivants : (1) envie de consommer ; (2) souvenir des stimulus environnementaux (personnes, lieux, choses) associés à l'usage d'alcool ; (3) minimisation des conséquences de la consommation ou valorisation des usages antérieurs ; (4) négociation avec soi-même : le patient pense à des scénarios où il est acceptable de consommer ; (5) mensonges ; (6) planification de stratégies pour pouvoir consommer en

gardant le contrôle sur l'usage d'alcool ; (7) rechercher d'occasions de rechuter ; (8) planification de la rechute.

Il convient de noter que les pensées occasionnelles de consommation sont normales. Elles sont différentes d'une rechute mentale. Une surveillance attentive de l'évolution des comportements du patient permet de distinguer ces deux situations. Avec une bonne capacité d'adaptation, le patient peut rapidement abandonner ces pensées. En revanche, la rechute est marquée par l'augmentation de la fréquence de ces pensées qui, sans maîtrise, deviennent alors de plus en plus insistantes.

4.1 c) Rechute physique

Elle signifie que le patient recommence à consommer. Il existe deux notions : (1) le « glissement » (en anglais, *lapse*) qui désigne la première consommation après une période d'abstinence et (2) la « rechute » (en anglais, *relapse*) qui correspond à un usage incontrôlé de l'alcool. Cette distinction est souvent utilisée dans la recherche en alcoologie. Cependant, elle est délétère pour les patients. En effet, l'alcool-dépendance est une pathologie compulsive. Après la consommation d'un premier verre, il est fort probable que le sujet enchaîne sur une consommation excessive. De plus, ce seul verre peut provoquer une rechute mentale associée à des pensées obsessionnelles conduisant à une véritable rechute physique.

Les rechutes physiques se produisent en général dans les moments où le patient se persuade que son usage d'alcool sera anodin et non détectable. Ainsi, en prévention de la rechute, il est important de former le patient aux connaissances nécessaires pour reconnaître et éviter ces situations à haut risque de consommation [161].

4.2 Facteurs prédictifs de rechute

Dans une revue systématique récente portant sur un total de 321 articles publiés entre 2000 et 2019, les auteurs W. Sliedrecht et *al.* (2019) ont présenté un ensemble de facteurs identifiés comme étant prédictifs de la rechute alcoolique. Ils peuvent être regroupés dans les catégories suivantes [139] :

- Les facteurs biologiques
- Les facteurs psychologiques
- Les facteurs sociaux

- Les facteurs spirituels

Ci-dessous le détail des principaux facteurs prédicteurs, dont l'association avec le risque de rechute a été significative dans la majorité des études sélectionnées dans la revue. Ces études ont par ailleurs une taille d'échantillon suffisamment importante pour permettre une extrapolation à la population générale.

4.2 a) Facteurs biologiques

- **Âge** : en règle générale, l'apparition d'une TUAL à un âge avancé, a une bonne probabilité de rémission. En revanche, sa survenue à un plus jeune âge est un facteur de risque de rechute.
- **Santé physique** : la plupart des études analysées dans la revue indiquent qu'une mauvaise santé physique est significativement associée à un risque de rechute plus élevé.
- **Perturbations du sommeil** : les patients ayant un sommeil de mauvaise qualité, ont également un risque plus important de rechute.

4.2 b) Facteurs psychologiques

- **Comorbidités psychiatriques** : anxiété, dépression, tendances suicidaires, TDAH, phobie sociale, dysthymie, trouble panique, trouble bipolaire, trouble de l'humeur ; les patients ayant une de ces comorbidités présentent un risque accru de rechute.
- **Gravité de la TUAL** : les pathologies sévères sont caractérisées par une évolution chronique récurrente. Ainsi, plus la gravité de la dépendance est importante, plus le patient est susceptible de faire une rechute.
- **Craving** : il constitue à la fois un critère diagnostique de la dépendance et un facteur pronostique de rechute.
- **Durée de l'abstinence** : elle est inversement liée au risque de rechute. Cela signifie que plus la durée de l'abstinence est longue, plus le patient est protégé contre la rechute.
- **Affects négatifs** : les patients présentant des émotions négatives sont à risque de rechute.
- **Auto-efficacité** (confiance d'un individu en sa capacité à exécuter une tâche) : un niveau d'auto-efficacité élevé est associé à un plus faible risque de rechute.

- **TUS (Troubles d'Utilisation de Substances)** : les patients ayant une codépendance à d'autres psychotropes (cocaïne, opiacés ou benzodiazépines), ont un risque plus important de rechute. Par ailleurs, la dépendance tabagique augmente également ce risque.
- **Antécédents de traitement** : les patients qui ont eu des traitements antérieurs pour l'alcool-dépendance, ont un risque élevé de faire à nouveau une rechute.
- **Capacité d'adaptation** : les patients avec une mauvaise capacité d'adaptation ont un risque accru de rechute.
- **Déficits cognitifs** : ils augmentent également le risque de rechute.
- **Évènements de la vie** : les traumatismes et le stress sont tous deux prédicteurs de rechute.
- **Autres facteurs**, dont « *insight* », recherche d'aide, motivation, objectif de consommation, attentes à l'égard de la substance consommée. Ils sont peu étudiés. Cependant, dans toutes les études portant sur ces facteurs, ils sont significativement associés à la rechute comme suit :
 - **Déficit d'« insight »** : l'« *insight* » est un terme anglosaxon introduit dans le champ lexical de la psychiatrie clinique pour désigner la perception et la conscience du patient de sa pathologie. Son déficit se traduit en général par une incapacité de reconnaître son problème d'addiction, le déni de son état et du besoin de se soigner [162].
 - **Passivité dans la recherche d'aide ou de soutien**
 - **Faible motivation au changement** (des habitudes de vie)
 - **Objectif thérapeutique de réduction de consommation** : cet objectif est plus à risque de rechute que l'abstinence.
 - **Attentes positives vis-à-vis de la consommation d'alcool**

4.2 c) Facteurs sociaux

- **Support social** : les patients vivant dans un contexte social positif, c'est à dire : un emploi, un statut socio-économique supérieur, une bonne éducation, ont un risque réduit de rechute.
- **Culture** : le fait de vivre dans une culture favorisant ou banalisant la consommation d'alcool est un facteur de risque important de rechute. Il est intéressant de noter que la quantité des points de vente d'alcool est un facteur de risque de TUAL, mais pas de rechute.

- **Soutien social sans alcool** : le soutien des amis dans le maintien de l'abstinence est significativement associé à une plus faible probabilité de rechute. À l'inverse, des réseaux sociaux à forte consommation d'alcool induisent un risque plus important de rechute.

4.2 d) Facteurs spirituels

- **Croyances et spiritualité** : il a été démontré sur un grand nombre de patients qu'elles ont un effet protecteur de la rechute.
- **Objectif de vie** : l'augmentation des niveaux d'objectifs de vie (*e.g.* apprendre une nouvelle compétence) est généralement associée à une réduction de la consommation. Ils ont donc un effet positif sur la réduction du risque de rechute.

Enfin, la détermination et l'évaluation de ces facteurs prédictifs de rechute permettent aux équipes soignantes et aux patients de mettre en œuvre des stratégies de prévention plus efficaces et plus adaptées à chaque situation.

4.3 Prévention de rechute

Selon la recommandation de bonne pratique de la SFA, publiée en 2015, il convient d'organiser la prévention de la rechute alcoolique par une prise en charge à la fois psycho-sociales et pharmacologiques [38].

Selon les résultats des études de suivi sur des patients alcoolodépendants non pris en charge, seul un faible taux d'abstinence (environ 21%) a été observé après un an de suivi [12]. De même, sans traitement pharmacologique associé à la thérapie psycho-sociale, les résultats cliniques sont médiocres : jusqu'à 70% de patients ont recommencé à boire [67]. Ainsi, l'association entre la psychothérapie et la pharmacothérapie est indispensable à la réussite globale du traitement [163].

Par ailleurs, le patient doit être l'acteur principal de son projet de soins. Cela signifie que le projet sera construit en fonction de facteurs patient-dépendants, tels que : ses objectifs de vie, ses capacités cognitives, son état somatique, son contexte familial et professionnel. Les soins peuvent être effectués en ambulatoire ou en résidentiel et organisés de différentes façons comme suit [38] [164] :

- Projet de soins en ambulatoire avec des consultations en CSAPA (Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ;
- Séjour en CSAPA résidentiel & hospitalisation complète ;
- Hospitalisation de jour ;
- Séjour en SSR (Soins de Suite et de Réadaptation).

4.3 a) **Projet de soins en ambulatoire & Consultations en CSAPA**

Les psychiatres de ville et les médecins généralistes sont des intervenants de premiers recours. Ils ont un rôle majeur dans les soins en ambulatoire. Cependant, la prise en charge par le réseau de soins en ville semble encore insuffisante. En effet, on observe que seulement 10% des patients alcoolo-dépendants reçoivent une psychothérapie ou un traitement pharmacologique après leur diagnostic. Et, plus des deux tiers recevant des traitements d'aide au maintien de l'abstinence après sevrage rechutent dans les 12 mois [143].

Cette observation peut être due au fait que la prise en charge de l'alcoolisme constitue un projet au long cours. Et beaucoup de médecins de ville pensent que les patients ayant un problème d'alcool ne sont pas prêts à suivre une démarche de soin pour arrêter ou diminuer leur consommation [143]. Il est alors indispensable de solliciter l'intervention des addictologues.

Ainsi, afin d'optimiser les chances de réussite du traitement, il convient d'organiser une alliance thérapeutique entre le réseau de ville et les autres réseaux de soins, tels que les consultations hospitalières ou les CSAPA [38].

Les CSAPA sont des structures de soins spécialisées dans la prise en charge des patients présentant des TUAL (ou généralement des TUS), et de leur entourage. Ils peuvent également conseiller les professionnels de santé non spécialisés en addictologie. Leurs principales missions sont les suivantes [165] [166] :

- Accueil, information, évaluation médicale psychologique et sociale et orientation du patient ou de son entourage ;
- Mise en place de consultations en vue du repérage précoce des usages nocifs et du diagnostic de la dépendance ;
- Réduction des risques associés à la consommation de substances psychoactives ;
- Suivi des traitements pour le maintien de l'abstinence ou la réduction de la consommation d'alcool

- Prise en charge médicale, psychologique, sociale et éducative, comme les prestations de soins, l'accès aux droits sociaux, et l'aide à l'insertion ou à la réinsertion.

4.3 b) CSAPA résidentiels & Hospitalisation complète

Lorsque la prise en charge en ambulatoire est insuffisante ou non pertinente, il est possible pour les patients d'envisager un projet de soins dans les CSAPA résidentiels ou une hospitalisation complète.

➤ CSAPA résidentiels

Il existe des structures de CSAPA pouvant proposer des hébergements collectifs [165] :

- **Les Centres Thérapeutiques Résidentiels (CTR)** ou encore appelés centres de postcure : la durée de séjour initial peut être de quelques semaines à plusieurs mois, avec des modalités de renouvellement possible jusqu'à 1 an. Il s'agit de consolider le sevrage ou le traitement de l'abstinence dans un cadre protégé, afin de retrouver un équilibre et construire un projet individuel de réinsertion.
- **Les Communautés Thérapeutiques (CT)** : ce sont des structures de soins résidentiels accueillant des patients en démarche de soins, mais sans projet de sevrage. Le fonctionnement des CT est basé sur l'entraide et la vie communautaire entre résidents. Les programmes thérapeutiques proposent des activités de groupe, des interactions avec les semblables, en favorisant la reconnaissance et l'expression des émotions. Les séjours peuvent durer jusqu'à deux ans avec comme objectifs un retour à l'autonomie et l'insertion sociale [166].
- **Les Centres d'Accueil d'Urgence et de Transition (CAUT)** : ils proposent des séjours de courte durée (de quelques semaines à trois mois). Il existe quatre centres en France dont trois spécialisés dans l'accueil des patients alcoolodépendants sortant de prison. Ces séjours permettent la mise en place d'un projet de soins et d'insertion avant la transition vers des structures proposant des séjours plus longs. Dans certains cas, il s'agit d'une phase de consolidation pour des démarches de réinsertion socio-professionnelle [166].

➤ Hospitalisations complètes

Il s'agit de courts séjours en addictologie d'environ deux à quatre semaines. Il s'agit des hospitalisations aiguës prenant en charge des patients ayant une dépendance sévère avec des comorbidités importantes. Leurs principales missions sont les suivantes [164] :

- Accueillir les patients, évaluer leur conduite addictive, les complications somatiques, les troubles psychiatriques, cognitifs et les problèmes sociaux ;
- Assurer le sevrage dans des conditions de sécurité appropriées ;
- Mettre en place des traitements de prévention de rechute en fonction de l'objectif thérapeutique choisi par le patient ;
- Organiser des projets de soins en collaboration avec d'autres partenaires, notamment : réseaux de soins en ville, SSR ou autres structures médico-sociales proposant des hébergements plus longs.

4.3 c) Hospitalisation de jour

Cette procédure constitue une alternative à une hospitalisation complète ou en relais de celle-ci. Elle assure une prise en charge ambulatoire des cas de dépendance sévère avec des complications somatiques ou psychiques. Ainsi, les patients peuvent recevoir des soins adaptés à leur situation, tout en conservant leur environnement et une certaine autonomie [38] [164].

L'ensemble des services proposés en hôpital de jour sont les suivants [164] :

- Prise en charge des cas de sevrage complexes ;
- Accompagnement du patient après un sevrage en hospitalisation complète afin d'assurer la transition avec son retour chez lui ;
- Accompagnement à moyen et long terme des patients à problèmes multiples et sévères ;
- Gestion des patients en crise (*i.e.* en cas de rechute ou de difficultés psychiques) ;
- Participation au suivi du patient par des réévaluations régulières et des prises en charge spécialisées.

4.3 d) Soins de Suite et de Réadaptation (SSR)

Il s'agit d'une prise en charge résidentielle (de type « postcure ») dans des structures hospitalières après des soins aigus. Les principales missions des SSR sont [164] :

- Organiser des projets de soins visant avant tout à consolider l'abstinence, à prévenir la rechute et les risques liés à l'abstinence ;

- Assurer un suivi médical, apporter une aide psychothérapeutique individuelle ou collective, mettre en place un programme socio-éducatif favorisant la réadaptation sociale.

Les SSR peuvent proposer une hospitalisation de jour ou complète de quelques semaines à trois mois. Ces séjours constituent une période résidentielle intermédiaire entre les soins aigus et le suivi en ambulatoire.

5. Pharmacothérapie de l'alcool-dépendance

En France, la prise en charge médicamenteuse basée sur la prévention de la rechute, repose sur l'utilisation de cinq principales molécules ayant une AMM dans cette indication. Elles peuvent être divisées en deux principales classes thérapeutiques :

- Les médicaments du maintien de l'abstinence : acamprosate, naltrexone et disulfirame
- Les médicaments réducteurs de la consommation d'alcool : nalméfène et baclofène

5.1 Médicaments du maintien de l'abstinence

La population cible de cette classe thérapeutique est constituée principalement de patients souhaitant rester abstinents après leur sevrage alcoolique.

Selon les recommandations de la HAS, la prescription dans le maintien de l'abstinence doit suivre l'ordre de priorité suivant :

- Acamprosate et naltrexone : traitements de première intention ;
- Disulfirame : traitement de deuxième intention

5.1 a) Acamprosate : traitement de première intention

- Nom de spécialité : AOTAL®
- Date de l'AMM : 24 juillet 1987
- Dosage et forme galénique : Comprimé enrobé gastro-résistant de 333 mg

Pour information, son utilisation est aussi approuvée par la FDA (*U.S Food and Drug Administration*) depuis 2004 dans le maintien de l'abstinence [167].

- **Indication thérapeutique**

« L'acamprosate est indiqué dans le "maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant". Il doit être associé à une prise en charge psychologique. » [168]

- **Mécanisme d'action**

L'acamprosate est une molécule de structure similaire à la taurine ; c'est un acide aminé ayant une activité GABAergique. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé.

Selon les données de la littérature, ce médicament se comporte comme un agoniste GABA-A, avec en parallèle un faible effet antagoniste glutamatergique au niveau des récepteurs NMDA et mGluR5. C'est cette double action qui confère à l'acamprosate son efficacité dans le traitement de la dépendance à l'alcool [38] [167].

- **Posologie et schéma de prescription**

Le médicament doit être administré dès que possible après la période de sevrage. La posologie de l'AMM est la suivante [168] :

- Sujets de poids inférieur à 60 kg : 1332 mg/jour, soit 2 comprimés le matin, 1 le midi et 1 le soir ;
- Sujets de poids supérieur à 60 kg : 1998 mg/jour, soit 2 comprimés matin, midi et soir.

Selon l'AMM, la durée de traitement est d'un an. Cependant, selon les recommandations de la SFA, il peut être poursuivi tant que les bénéfices persistent. En revanche, le médicament doit être arrêté après quatre à six semaines en cas d'échec [38].

- **Efficacité**

En octobre 2018, la Commission de la Transparence de la HAS a émis un avis favorable au maintien d'un SMR (Service Médical Rendu) de niveau important basé sur les résultats d'une méta-analyse effectuée par D. E. Jonas *et al.* (2014) [168] [169].

Il s'agit d'une revue systématique de différents types d'essais cliniques menés entre 1970 et 2013. Elle a eu pour objectif d'évaluer les bénéfices et les risques des médicaments utilisés pour le traitement des TUAL chez des adultes, dont l'acamprosate [168].

Ci-après la description et les résultats d'évaluation des différents critères d'efficacité de l'acamprosate *versus* placebo [168] :

- Sur le critère de rechute de la consommation : 16 études comparant l'acamprosate *versus* placebo, ont été sélectionnées pour cette analyse sur un total de 4847 patients. Les résultats ont démontré que l'acamprosate réduit significativement le risque de rechute : différence de risque -0,09 (IC95% [-0,14 ; -0,04]). Cela signifie que le médicament a permis d'éviter la survenue de 9 évènements de rechute sur 100 patients traités.
- Sur le critère de l'abstinence (nombre de jours sans consommation d'alcool) : 13 études comparant l'acamprosate *versus* placebo ont été sélectionnées, avec un total de 4485 patients. Une diminution significative du nombre de jour avec consommation d'alcool chez les patients ayant reçu l'acamprosate a été observée : différence moyenne de -8,8% (IC95% [-12,8% ; -4,8%]). Autrement dit, le médicament a permis de réduire en moyenne de 8,8% du nombre total de jours avec consommation d'alcool par patient traité.
- **Effets secondaires et contre-indications**

Dans l'ensemble, l'acamprosate est bien toléré par les patients.

Les effets secondaires fréquemment rapportés dans la méta-analyse de D. E. Jonas *et al.* (2014), ont été l'anxiété, la diarrhée et les vomissements. Cependant, il n'y avait pas de risque particulier d'arrêt de traitement lié aux effets secondaires du médicament [168].

Par ailleurs, il n'y a pas de contre-indication spécifique, excepté en cas d'insuffisance rénale avec la créatininémie supérieure à 120 $\mu\text{mol/l}$ [170].

Il convient de noter que la prise concomitante d'alcool avec l'acamprosate ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques des deux produits.

5.1 b) Naltrexone (chlorhydrate) : traitement de première intention

- Nom de spécialité : REVIA®, en arrêt de commercialisation depuis août 2018 [171]. Seules les formes génériques sont disponibles sur le marché en France.
- Date de l'AMM : 19 septembre 1996
- Dosage et forme galénique : Comprimé sécable de 50 mg

Pour information, la naltrexone a été approuvée par la FDA dans le maintien de l'abstinence depuis 1994. Son utilisation sous forme injectable à libération prolongée a été autorisée chez les alcoolodépendants en 2016 [167].

- **Indication thérapeutique**

« Traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique. » [172]

- **Mécanisme d'action**

La naltrexone agit comme un antagoniste non sélectif des récepteurs opioïdes μ , κ et δ . Les opioïdes endogènes libérés lors de la prise d'alcool engendrent un effet de renforcement positif susceptible de favoriser la recherche de consommation chez les alcoolo-dépendants. En bloquant cette réaction, la naltrexone peut réduire les effets plaisants de la substance et entraîner ainsi la diminution de son usage [167].

- **Posologie et schéma de prescription**

Seule la forme comprimé de 50 mg administrée par voie orale, est autorisée en France [172].

Le traitement est à prescrire après le sevrage alcoolique. La dose initiale est de 25mg/jour. Ensuite, elle est augmentée à 50 mg/jour en une seule prise [38].

La durée de prescription est de 3 mois selon l'AMM, mais les effets bénéfiques peuvent disparaître en quelques mois. Ainsi, il est possible de poursuivre le traitement jusqu'à 6 mois, ou plus si les bénéfices persistent. Comme dans le cas de l'acamprosate, le médicament doit être arrêté après quatre à six semaines en cas d'échec [38].

- **Efficacité**

Comme pour l'acamprosate, la naltrexone a reçu un avis favorable la Commission de la Transparence de la HAS le 17 octobre 2018 pour le maintien d'un SMR important. Son évaluation est également basée sur les résultats de la méta-analyse réalisée par D. E. Jonas et *al.* (2014) [169] [172]. Ci-dessous la description et les résultats d'évaluation des différents critères d'efficacité de la naltrexone 50 mg/jour *versus* placebo [168] :

- Sur le critère de rechute de la consommation : 16 études ont été sélectionnées dans l'analyse. Elle comprend un total de 2347 patients. Pour ce critère, la naltrexone a montré une efficacité significativement supérieure au placebo : différence de risque de -0,05 (IC95% [-0,10 ; -0,002]), c'est-à-dire que le traitement a permis d'éviter la survenue de 5 évènements de rechute sur 100 patients traités [172].

- Sur le critère de l'abstinence (nombre de jours sans consommation d'alcool) : l'analyse a été effectuée sur 15 études, soit un total de 1192 patients. Dans cette évaluation, la naltrexone a réduit significativement le nombre de jours avec consommation d'alcool *versus* placebo : différence moyenne de -5,4% (IC95% [-7,5% ; -3,2%]). Autrement dit, le médicament a permis de réduire en moyenne 5,4% du nombre total de jours d'abstinence par patient traité.

➤ **Effets secondaires et contre-indications**

Les effets secondaires fréquents du médicament sont les suivants :

- Somnolence, insomnie et étourdissements ;
- Nausées, vomissements, douleurs abdominales et diminution de l'appétit

Ces effets peuvent être atténués en prenant le traitement avec de la nourriture et en adaptant progressivement la dose [167]. Néanmoins, cela accroît le risque d'arrêt de traitement pour intolérance chez les patients [172].

La naltrexone est contre-indiquée dans les cas suivants [173] :

- Insuffisance hépatocellulaire ou hépatite aigüe : une surveillance régulière des fonctions hépatiques est recommandée [167] ;
- Insuffisance rénale sévère ;
- Chez les sujets ayant une codépendance aux opiacés : les patients doivent être négatifs au test à la naloxone (le test à la naloxone permet la confirmation de la non-dépendance aux opiacés chez le toxicomane sevré depuis suffisamment longtemps) avant d'être initiés au traitement par naltrexone. Cette précaution est nécessaire, puisque la naltrexone risque provoquer les symptômes de sevrage chez les personnes dépendantes aux opiacés [167]. ;
- En association avec des traitements morphiniques ou de substitution aux opiacés (méthadone) la naltrexone risque de bloquer les effets de ces traitements et/ou de provoquer un syndrome de sevrage ;
- Chez les sujets âgés en raison d'absence d'étude spécifique.

Par ailleurs, il convient de noter que la prise concomitante d'alcool avec la naltrexone est déconseillée en raison d'une majoration importante des effets sédatifs des deux substances.

➤ Acamprosate versus Naltrexone

Selon la méta-analyse de D. E. Jonas *et al.* (2014) qui ont sélectionné un grand nombre d'essais portant sur l'acamprosate et la naltrexone, on observe que [169] :

- Le nombre de patients à traiter (NNT : *Number Needed to Treat* : le NNT indique le nombre de personnes auxquelles il faut administrer un médicament pour qu'une seule personne reçoive un avantage) pour prévenir un retour à toute consommation d'alcool, a été de 12 pour l'acamprosate et de 20 pour la naltrexone. Autrement dit, il faut traiter 12 patients avec l'acamprosate pour qu'1 personne ait un bénéfice à savoir pas de rechute. Avec la naltrexone, on doit traiter 20 patients pour obtenir ce même résultat.
- Le nombre de patients à traiter pour prévenir un retour à une forte consommation d'alcool a été de 12 pour la naltrexone. L'acamprosate n'est été pas associé à une amélioration significative pour ce critère.

Ainsi, il semblerait que l'acamprosate soit plus efficace dans le maintien de l'abstinence par rapport à la naltrexone. Celle-ci serait plus efficace dans la réduction de la consommation excessive d'alcool [167].

5.1 c) **Disulfirame : traitement de deuxième intention**

- Nom de spécialité : ESPERAL®
- Date de l'AMM : 18 novembre 1997
- Dosage et forme galénique : Comprimé de 500 mg

Pour information, le disulfirame a été approuvé par la FDA dans la prévention des rechutes chez les alcoolos-dépendants en 1949 [167].

- **Indication thérapeutique**

« Adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolos dépendance. » [174]

- **Mécanisme d'action**

Le disulfirame agit par inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase au niveau du foie et du cerveau, bloquant ainsi la dégradation de l'acétaldéhyde. L'acétaldéhyde est aussi, pour rappel, le métabolite de l'alcool.

L'accumulation de ce métabolite toxique dans l'organisme est à l'origine de l'effet antabuse en cas de consommation d'alcool. Il se manifeste par des rougeurs (*flush*), nausées, bouffées vasomotrices, étourdissements, voire des réactions cardiovasculaires et neurologiques plus sévères [167].

L'effet antabuse se produit environ 10 minutes après l'ingestion d'alcool. Il peut durer de 30 minutes à plusieurs heures [175]. Il peut également apparaître jusqu'à deux semaines après la dernière dose de disulfirame en raison d'une inhibition irréversible de l'acétaldéhyde déshydrogénase [167].

Le principe de ce traitement est fondé sur la dissuasion de la reprise de consommation. L'accumulation d'acétaldéhyde provoquée par le disulfirame est augmentée par la prise d'alcool exacerbant de fait l'effet antabuse jusqu'à provoquer une aversion pour l'alcool chez le patient. Ainsi, le disulfirame est bien indiqué chez les patients motivés à cesser toute consommation d'alcool [38].

➤ **Posologie et schéma de prescription**

Le médicament doit être pris le matin au petit-déjeuner s'il est abstiné depuis au moins 24 heures. La posologie est de 250 mg à 500 mg/jour en une seule prise.

➤ **Efficacité**

Une méta-analyse réalisée par M. D. Skinner et *al.* (2014) [176] comprenant un ensemble de 22 essais comparatifs randomisés, a permis d'évaluer l'efficacité du disulfirame à une posologie de 150 mg à 400 mg/jour .

Pour les patients traités par disulfirame, les résultats ont montré une augmentation des paramètres suivants : abstinence totale, pourcentage de jours d'abstinence par rapport aux jours de traitement, nombre moyen de jours sans alcool, délai avant le premier verre et une diminution de la probabilité de rechute [167].

La significativité de ces résultats, a été observée uniquement dans les essais en ouvert et lorsque l'observance était supervisée. Par conséquent, l'efficacité du disulfirame ne serait pas entièrement attribuable aux effets pharmacologiques directs du médicament dans la prévention des rechutes. Elle dépendrait des anticipations du patient sur un état de désagrément, d'inconfort en cas de consommation d'alcool. De ce fait, le médicament pourrait être considéré comme une psychothérapie pharmacologiquement assistée [176].

➤ **Effets secondaires et contre-indications**

Les effets secondaires fréquents sont la fatigue et la somnolence modérées à sévères en début de traitement. Il existe également des effets moins courants mais graves, tels que [175] :

- Hépatites (principalement cytolytiques) pouvant être sévères et engager le pronostic vital : un contrôle biologique de la fonction hépatique doit être effectué avant le début du traitement, puis une fois par mois, en particulier pendant les trois premiers mois.
- Neuropathies périphériques : polynévrites des membres inférieurs, névrites optiques
- Encéphalopathie réversible à l'arrêt du traitement
- Réactions sévères liées à l'effet antabuse (réaction disulfirame-alcool) : elles sont principalement de deux types :
 - Cardiovasculaires : troubles du rythme cardiaque, collapsus cardiovasculaire et infarctus du myocarde ;
 - Neurologiques : confusion mentale, encéphalopathie et convulsions.

Concernant les **contre-indications**, le disulfirame ne doit pas être administré dans les cas suivants [175] :

- Insuffisance rénale et hépatique sévère ;
- Insuffisance respiratoire sévère : risque de dépression respiratoire en cas de réaction sévère disulfirame-alcool ;
- Diabète ;
- Atteintes neuropsychiques : le médicament peut bloquer la dopamine β -hydroxylase et provoquer une augmentation de la concentration en dopamine. Il y a donc un risque de psychose induite par le disulfirame chez les patients ayant des troubles neuropsychiques préexistants [167] ;
- Atteintes cardiovasculaires

Le patient et son entourage doivent donc être informés au préalable des principaux risques du médicament [38] et adopter certaines précautions :

- Risque d'effet antabuse : éviter de consommer ou utiliser des produits contenant de l'alcool, même en faible quantité, par exemple : le vin en cuisine, le vinaigre, les bains de bouche, les produits de toilette (après-rasage, parfums) et les sirops contre la toux contenant de l'alcool [167] ;
- Risque de neuropathies périphériques (signes évocateurs : cf. « Effets secondaires ») ;

- Risque d'hépatotoxicité : surveiller les signes évocateurs, tels que : asthénie, anorexie, vomissements, douleurs abdominales ou ictère [175].

La survenue de ces événements nécessite l'arrêt du traitement et une consultation urgente.

Par ailleurs, il est recommandé d'avoir un suivi médical bimensuel pendant deux mois, puis mensuel durant quatre mois et au moins bisannuel ensuite [38].

En raison des contre-indications, des interactions médicamenteuses et de la dangerosité potentielle de l'effet antabuse, le disulfirame est placé en deuxième intention après l'acamprosate et la naltrexone par la HAS [38] [177].

Il est important de noter que la supervision du traitement améliore l'observance et l'efficacité thérapeutique. Dans ces conditions, le disulfirame pourrait montrer une efficacité supérieure à l'acamprosate et à la naltrexone dans les rechutes (moins de rechutes et reprises d'alcool plus tardivement) [38].

5.2 Médicaments réducteurs de la consommation d'alcool

La population cible de cette classe thérapeutique est constituée de patients alcoolo-dépendants qui souhaitent réduire leur consommation d'alcool et qui ne sont pas nécessairement motivés par une abstinence complète dans le premier temps.

Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique dans l'alcoolo-dépendance qui a d'abord inclus le nalméfène (SELINCRO®) puis, plus tard, le baclofène (BACLOCUR® et BACLOFENE ZENTIVA®) [167] [178].

Selon les recommandations actuelles de la HAS, l'utilisation des spécialités à base de baclofène est réservée en dernière intention après l'échec thérapeutique des autres alternatives médicamenteuses [179].

5.2 a) Nalméfène

- Nom de spécialité : SELINCRO®
- Date de l'AMM : 25 février 2013 (AMM européenne par procédure centralisée)
- Dosage et forme galénique : Comprimé pelliculé sécable de 18 mg

Pour information, le nalméfène est non-approuvé par la FDA dans le traitement des TUAL [167]. Il n'est donc pas disponible aux États-Unis dans cette indication.

- **Indication thérapeutique**

Le nalméfène n'est pas destiné aux patients dont l'objectif thérapeutique est une abstinence immédiate.

Il est indiqué dans la « **réduction de la consommation d'alcool** chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé, **ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage** et **ne nécessitant pas un sevrage immédiat**, en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool » [180].

Le traitement sera initié uniquement chez les patients ayant une consommation d'alcool à risque élevé persistante sur deux semaines après une évaluation initiale [180].

- **Mécanisme d'action**

Lors de la consommation aiguë, l'alcool induit la libération des opioïdes endogènes dans les régions méso-cortico-limbiques impliquées dans le processus de récompense. Ces peptides stimulent la libération dopaminergique contribuant aux effets de renforcement positif de l'alcool [178].

En cas d'exposition chronique, l'alcool provoque en revanche une baisse des opioïdes endogènes. Elle est perçue par l'organisme comme un sevrage incitant le sujet à boire de l'alcool. Le mécanisme de renforcement négatif est donc à l'origine de la motivation à la consommation. Autrement dit, le sujet dépendant consomme de l'alcool pour soulager des sensations déplaisantes [178].

Le nalméfène est un modulateur du système opioïde. Il a une activité antagoniste des récepteurs μ et δ , ainsi qu'une activité agoniste partielle des récepteurs κ . Le médicament est capable de réduire la consommation d'alcool probablement en modulant les fonctions méso-cortico-limbiques [180].

Remarque : le médicament est un ligand sélectif des récepteurs opioïdes. Cependant, aucune forme de dépendance ou de consommation abusive éventuelle n'a été observée avec le nalméfène dans la littérature scientifique [180].

- **Posologie et schéma de prescription**

La prescription du nalméfène doit être précédée par une consultation médicale pour évaluer le niveau de dépendance du patient. Ensuite, le patient renseignera sa consommation d'alcool sur une durée de deux semaines [180].

Si la consommation d'alcool rapportée sur ces deux semaines, est considérée à risque élevé, le nalméfène sera initié en association à un suivi psychosocial axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool [180].

La **dose maximale du nalméfène est un comprimé par jour**, pendant ou en dehors des repas.

Le médicament sera pris en fonction du besoin du patient [178] :

- En cas de risque de consommation d'alcool : la prise du nalméfène doit se faire de préférence 1 à 2 heures avant le moment de consommation d'alcool anticipé par le patient ;
- En cas de consommation d'alcool avant la prise du médicament : un comprimé doit être pris dès que possible.

- **Efficacité**

L'évaluation de l'efficacité du traitement par la Commission de la Transparence de la HAS repose sur trois études de phase III. Ce sont des études randomisées en double aveugle comparant le nalméfène à 18 mg/jour (pris en fonction du besoin du patient) *versus* placebo, dont la durée de traitement est de 6 mois pour les deux études 12014A, 12023A et de 1 an (suivi de tolérance) pour l'étude 12013A [181]. Ces études ont inclus des patients alcoolo-dépendants avec au minimum un niveau de risque de consommation « moyen » : selon l'OMS, chez les hommes > 40 g d'alcool par jour et chez les femmes > 20 g d'alcool par jour.

Cependant, ce sont les résultats d'une analyse post-hoc sur une population à risque élevé ou très élevé qui permettent l'attribution de l'AMM. Ces résultats sont les suivants [178] :

En termes de réduction du nombre mensuel de jours de forte consommation observée au 6ème mois :

Le nalméfène a montré une efficacité supérieure au placebo dans les deux premières études :

- Étude 12014A (n = 338 patients) : une différence significative de -3,7 jours/mois
- Étude 12023A (n = 303 patients) : une différence significative de -2,7 jours/mois

Le nalméfène n'a pas montré une différence significative par rapport au placebo dans la dernière étude :

- Étude 12013A (n = 183 patients) : une réduction de -9,9 jours/mois observée dans le groupe de nalméfène *versus* -7,2 jours/mois dans le groupe de placebo.

En termes de réduction de la consommation journalière d'alcool observée au 6ème mois :

Le nalméfène a été significativement plus efficace que le placebo dans les trois études :

- Étude 12014A : une différence significative de -18,3 g d'alcool/jour, soit une amélioration de -2 verres standards/jour par rapport au placebo ;
- Étude 12023A : une différence significative de -10,3 g d'alcool/jour, soit une amélioration de -1 verre standard/jour par rapport au placebo ;
- Étude 12013A : une différence significative de -15,3 g d'alcool/jour, soit une amélioration de -1,5 verre standard/jour par rapport au placebo.

Selon l'avis de la Commission de la Transparence, les effets obtenus avec le nalméfène dans les études, restent faibles dans la population ayant un niveau de consommation à risque élevé et très élevé. De plus, l'efficacité observée est sous réserve d'avoir un suivi psychosocial et une bonne observance du traitement. Ainsi, le nalméfène a reçu un avis favorable de la HAS pour un SMR modéré et une ASMR IV (progrès médical mineur) comparée à une prise en charge psychosociale seule dans la réduction de la consommation d'alcool [178].

- **Effets secondaires et contre-indications**

Les effets indésirables fréquents observés dans les études cliniques ont été les suivants : nausées, sensations vertigineuses, insomnies et céphalées. Des états confusionnels, des hallucinations ou des dissociations, ont été rarement rapportés par les patients [180].

Ces effets étaient d'intensité légère ou modérée. Ils sont survenus à l'initiation du traitement et ont été de courte durée (de quelques heures à quelques jours). La majorité d'entre eux ont disparu avec la poursuite du traitement et ne sont pas réapparus par la suite [180].

Le nalméfène est contre-indiqué dans les principaux cas suivants :

- Insuffisance rénale sévère
- Antécédent récent de sevrage aigu à l'alcool (incluant hallucinations, convulsions et *delirium tremens*)

- Chez les patients dépendants aux opiacés ou traités par des agonistes opioïdes, tels que : analgésiques opioïdes et médicaments de substitution aux opiacés (buprénorphine et méthadone). Il existe des cas de syndrome de sevrage rapportés dans les études cliniques en cas d'utilisation concomitante d'opioïdes avec le nalméfène.

5.2 b) Baclofène

- Noms de spécialité : BACLOCUR® ; BACLOFENE ZENTIVA®
- Dates de l'AMM :
 - BACLOCUR® - Demande initiale de l'AMM approuvée le 22 octobre 2018
 - BACLOFENE ZENTIVA® - Demande de nouvelle indication approuvée le 27 novembre 2020
- Dosages et formes galéniques :
 - BACLOCUR® - Comprimés sécables de 10 mg ; 20 mg ; 30 mg et 40 mg
 - BACLOFENE ZENTIVA® - Comprimé sécable de 10 mg

Pour information, les spécialités à base de baclofène ne sont pas approuvées par la FDA dans le traitement des TUAL [167]. Elles ne sont pas disponibles aux États-Unis dans cette indication.

➤ Historique de l'extension de l'utilisation du baclofène

Le baclofène a été initialement utilisé pour son effet myorelaxant d'origine central. Il est commercialisé en France sous le nom de spécialité LIORESAL® indiqué dans le traitement des contractures spastiques des affections neurologiques. L'introduction du médicament dans la prise en charge de l'alcoolodépendance a pris plus d'une vingtaine d'années avant son approbation officielle dans cette indication. Ci-après un bref aperçu des différentes étapes de l'extension d'utilisation du baclofène dans la dépendance à l'alcool avant l'obtention de l'AMM [179] :

- 1974 : Indication initiale du baclofène en neurologie.
- 1993 : Premières études cliniques du baclofène à faible dose (30 mg/jour) dans le traitement de l'alcoolodépendance.

Les résultats obtenus ont suggéré que le médicament pourrait avoir un effet anxiolytique et une action sur la dépendance, ainsi que sur l'appétence à l'alcool.

- 2008 : Détection des premiers signes de l'utilisation du baclofène à haute dose (280 mg/jour) dans la prise en charge de l'alcool-dépendance.

Ce phénomène a probablement fait suite à la publication du livre « Le dernier verre » du Docteur Olivier Ameisen. Dans ce livre, l'auteur décrit son parcours de soins pour la dépendance à l'alcool et la réussite de son traitement par baclofène.

- 2011 : Mise en garde de l'ANSM sur l'utilisation du baclofène hors AMM.

Compte tenu d'une utilisation croissante du médicament à haute dose dans l'alcoolisme, l'ANSM a mis en place un suivi national de pharmacovigilance. De plus, elle a diffusé une mise en garde concernant l'insuffisance des données cliniques permettant d'établir le rapport bénéfice/risque du traitement.

- 2012 : Lancement de deux études françaises ALPADIR et BACLOVILLE dans le traitement de l'alcool-dépendance.

- 2014 : RTU accordée au baclofène dans deux indications : maintien de l'abstinence après sevrage et réduction de la consommation d'alcool.

L'Agence Nationale a mis en place une RTU pour encadrer l'utilisation hors AMM des spécialités LIORESAL® et BACLOFENE ZENTIVA® dans l'alcoolisme, à une dose maximale de 300 mg/jour.

- 2017 : Réduction de la dose maximale autorisée dans la RTU à 80 mg/jour.

Suite aux résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique réalisée en coopération entre CNAMTS, Inserm et ANSM, la dose maximale a été réduite à 80 mg/jour en raison d'un risque accru d'événements indésirables graves à des fortes doses.

- 2018 : AMM accordée à la spécialité BACLOCUR® dans l'indication de réduction de la consommation d'alcool.

- **Indication thérapeutique**

« Le baclofène est indiqué pour réduire la consommation d'alcool, **après échec des autres traitements médicamenteux disponibles**, chez les patients ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé. » [179] [182].

- **Mécanisme d'action**

Le baclofène est un agoniste sélectif des récepteurs GABA-B capable de traverser la BHE. Le circuit GABAergique est impliqué dans la régulation du comportement émotionnel, le contrôle de l'anxiété et l'activation du circuit de la récompense. Le traitement par le baclofène contribue à restaurer la neurotransmission GABAergique qui a une activité réduite lors de l'exposition chronique à l'alcool. En activant ce système, le médicament pourrait réduire la transmission dopaminergique et inhiber les comportements addictifs [167] [183].

- **Posologie et schéma de prescription**

Le baclofène peut être prescrit avec ou sans phase préalable de sevrage alcoolique. En cas de sevrage, le médicament sera initié dans les deux semaines qui suivent l'arrêt de la consommation d'alcool [183].

L'instauration du traitement nécessite une phase de titration de dose progressive comme suit [183] :

- Durant les 3 premières jours : dose initiale de 15 à 20 mg/jour répartie en 2 à 4 prises.
- Augmentation de la dose quotidienne par palier de 10 mg tous les 3 à 4 jours

Durant cette phase de titration, l'efficacité et la tolérance du baclofène doivent être surveillées régulièrement jusqu'à atteindre une posologie optimale adaptée au patient. Il s'agit de la posologie la plus faible ayant une réponse thérapeutique satisfaisante et une tolérance acceptable.

L'objectif thérapeutique du traitement est défini comme une réduction de la consommation d'alcool jusqu'à un niveau de faible risque, c'est-à-dire ≤ 40 mg d'alcool par jour chez les hommes & ≤ 20 mg d'alcool par jour chez les femmes.

Lorsque l'objectif thérapeutique est atteint et stable, une réduction de la posologie pourra être envisagée. S'il n'est pas atteint après 3 mois de traitement, le baclofène sera arrêté en réduisant progressivement la posologie sur une période de 2 à 3 semaines. Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement au risque d'apparition d'un syndrome de sevrage [132].

En ce qui concerne la posologie maximale du baclofène, l'ANSM a publié, le 18 novembre 2021, de nouvelles recommandations posologiques [184] :

- Suppression de la limitation de posologie, qui était fixée à 80 mg/jour lors de l’approbation de l’AMM du médicament ;
- Si l’objectif thérapeutique n’est pas atteint à la dose de 80 mg/jour, il est recommandé de proposer au patient une évaluation et une prise en charge pluridisciplinaire spécialisée en addictologie ;
- Il est fortement recommandé de ne pas dépasser la dose de 300 mg/jour, en l’absence de données d’efficacité et de sécurité au-delà de cette dose.

Enfin, concernant la durée du traitement, il n’existe pas de données issues d’études cliniques au-delà de 12 mois [183][134].

- **Efficacité**

Les données d’efficacité fournies dans le cadre de la demande d’inscription de la spécialité BACLOCUR®, sont basées sur les résultats des études suivantes [179] :

- ❖ **Deux études d’enregistrement françaises : études ALPADIR et BACLOVILLE**

Étude ALPADIR : étude randomisée en double aveugle d’une durée totale de 6 mois, dont l’objectif est d’évaluer l’efficacité du baclofène *versus* placebo dans le maintien de l’abstinence après sevrage chez des patients alcoolo-dépendants.

- Dose cible du traitement étudié : baclofène à 180 mg/jour pendant 17 semaines après une période de 7 semaines de titration progressive de la posologie.
- Résultat (critère primaire) : aucune différence significative n’a été observée entre les deux groupes (baclofène *versus* placebo) sur le pourcentage de patients avec une abstinence continue pendant 20 semaines après le sevrage.

Étude BACLOVILLE (non publiée) : étude randomisée en double aveugle d’une durée totale de 12 mois, dont l’objectif est de démontrer la supériorité du baclofène *versus* placebo en termes d’efficacité sur la réduction de la consommation quotidienne d’alcool à 6 mois de traitement chez des patients ayant une consommation à risque élevé.

- Dose cible du traitement étudié : baclofène à forte dose avec une croissance progressive jusqu’à un maximum de 300 mg/jour
- Résultat (critère primaire) : aucune différence significative n’a été observée entre les deux groupes sur la diminution de la consommation totale d’alcool (en grammes/jour) à 6 mois de traitement.

Les résultats des critères secondaires de réduction de la consommation d'alcool au 12^{ème} mois n'étaient pas exploitables en raison d'un nombre important de données manquantes.

❖ **Des publications d'études cliniques : 5 méta-analyses**

Ces cinq méta-analyses ont été réalisées par : (1) S. Minozzi et *al.* (2018) [185] ; (2) M. Pierce et *al.* (2018) [186] ; (3) A.K Rose et *al.* (2018) [187] ; (4) T. Bschor et *al.* (2018) [188] ; (5) C. Palpacuer et *al.* (2018) [189].

Sur le critère de jugement de réduction de la consommation (indication dans l'AMM) :

Seule la méta-analyse de C. Palpacuer et *al.* (2018) a suggéré une supériorité du baclofène à des faibles doses (< 75 mg/jour) par rapport au placebo dans la réduction de la consommation totale d'alcool [179] [189].

Sur les critères de jugement relatifs à l'abstinence :

Seules les méta-analyses de M. Pierce et *al.* (2018) et d'A.K Rose et *al.* (2018) ont suggéré un effet du baclofène par rapport au placebo sur le critère de délai de reprise d'alcool pour les faibles doses (< 75 mg/jour) et sur le pourcentage de patients abstinents à la fin de l'étude [179] [186] [187].

❖ **Des publications d'études cliniques : 6 études cliniques et une analyse *post-hoc***

- Trois études randomisées en double aveugle évaluant l'efficacité du baclofène à la posologie de 30 et 75 mg/jour versus placebo sur 12 semaines de traitement chez les patients alcoolo-dépendants atteints de cirrhose et/ou d'hépatite C [179] :
 - (1) Étude de G. Addolorato et *al.* (2007) [190] : significativité en faveur du baclofène sur le pourcentage de patients abstinents à la fin de l'étude
 - (2) Étude de P. Hauser et *al.* (2017) [191] : aucune différence significative entre les deux groupes (baclofène versus placebo) sur le pourcentage de jours d'abstinence.
 - (3) Étude de K. C Morley et *al.* (2018) [192] : significativité en faveur du baclofène sur une multitude de critères de jugement, tels que : délais de reprise du premier verre et de la première forte consommation ; pourcentage de jours d'abstinence.
- Analyse *post-hoc* réalisée par L. Leggio et *al.* (2012) sur une sous-population de l'étude de G. Addolorato et *al.* (2007) ayant une cirrhose et une hépatite C : significativité en faveur du baclofène sur le pourcentage de patients abstinents à la fin de l'étude.
- Trois études de cohortes dont D. Yamini et *al.* (2014) [193], L. Owens et *al.* (2016) [194] et C. Barrault et *al.* (2017) [195] : ce sont principalement des études monocentriques

évaluant l'efficacité du baclofène à la posologie de 30 à 210 mg/jour sur une durée totale de 12 mois, chez des patients ayant une maladie hépatique liée à l'alcool. Les résultats obtenus sont en faveur d'un effet du baclofène pour les principaux critères d'efficacité suivants [179] :

- Pourcentage de patients abstinents à la fin des études ;
- Réduction de la consommation totale et journalière d'alcool ;
- Amélioration du score AUDIT catégorisant les niveaux de risque de comportements de consommation d'alcool ;
- Taux de répondeurs : taux de patients abstinents et taux de patients avec une faible consommation (≤ 30 g d'alcool/jour) à la fin de l'étude.

Selon l'avis de la Commission de Transparence, les données disponibles sur l'efficacité du baclofène sont discordantes, hétérogènes et de faible niveau de preuve. Elles n'ont suggéré qu'une faible quantité d'effet du traitement comparé au placebo. Cependant, au regard du besoin médical et celui exprimé par les professionnels de santé et les associations de patients, la HAS a accordé une AMM au médicament dans l'indication de réduction de la consommation d'alcool en 2018. Ainsi, un SMR de niveau faible et une ASMR V (absence de progrès thérapeutique) ont été attribués au baclofène selon sa place dans la prise en charge actuelle de l'alcool-dépendance [179].

- **Effets secondaires et contre-indications**

Les effets secondaires les plus courants sont les suivants : somnolence, sédation, asthénie, vertiges, étourdissements et troubles de sommeil (insomnies). Ces effets, d'intensité légère à modérée, surviennent surtout en début du traitement. Une diminution de dose permet d'en réduire l'intensité, voire de les supprimer [183].

Il est important de noter que le traitement peut provoquer un **abaissement du seuil épileptogène**. Par conséquent, il y a un risque de survenue des crises convulsives à dose thérapeutique, en cas de surdosage ou lors de l'arrêt du baclofène. Ce risque est encore plus important chez des patients épileptiques ou ayant des antécédents. Sur le plan pharmacologique, cet effet paraît paradoxal par rapport au mécanisme d'action de la molécule. Selon les données de la littérature, ce phénomène dépend vraisemblablement des actions diverses du baclofène sur les neurones inhibiteurs et excitateurs de différentes régions cérébrales. Il pourrait être également attribuable en partie à son interaction avec d'autres neurotransmetteurs [196].

En cas d'arrêt brutal du traitement, il existe un risque d'apparition d'un **syndrome de sevrage** qui, parfois, peut être létal. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont [183] :

- Troubles neuromusculaires : spasticité, dyskinésie, paresthésie, rhabdomyolyse, convulsion, voire état de mal épileptique ;
- Réaction dermatologique : prurit ;
- Dysautonomie (dysfonctionnement autonome cardiovasculaire) : hypotension, hyperthermie ;
- Troubles de la conscience et du comportement : état confusionnel, anxiété, état psychotique maniaque ou paranoïde ;
- Troubles de la coagulation

Ainsi, le traitement ne doit jamais être arrêté brutalement sauf en cas d'urgence liée à un surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves.

Le risque de **surdosage** doit être également surveillé chez les patients sous baclofène. Les signes cliniques sont les suivants [183] :

- Troubles de la conscience, voire coma ;
- Hypotonie musculaire généralisée pouvant durer pendant 72 heures : risque d'atteindre les muscles respiratoires ;
- Atteintes cardiovasculaires : bradycardie, hypotension, hypothermie et modifications du tracé de l'ECG ;
- Autres manifestations : confusion mentale, hallucinations, vertiges, nausées et vomissements, hypersialorrhée (hypersalivation), convulsion

Il n'existe pas d'antidote spécifique au baclofène. **La conduite à tenir** en cas de surdosage est la suivante :

- **Arrêt immédiat du traitement**
- **Transfert en milieu hospitalier :**

⇒ Élimination rapide du produit ingéré :

- Lavage gastrique particulièrement dans l'heure qui suit l'ingestion du médicament ;
- Administration de charbon activé envisageable dans les premières heures suivant l'ingestion du produit ;
- Hémodialyse comme alternative chez les patients présentant une toxicité sévère

- ⇒ Traitement symptomatique des défaillances viscérales
- ⇒ Utilisation avec précaution du diazépam en intraveineuse pour traiter les convulsions : risque de majoration des effets déresseurs du système nerveux central

Il n'y a pas de contre-indication spécifique au traitement par baclofène, excepté l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients contenus dans le médicament.

Néanmoins, il existe des mises en garde spéciales sur les risques potentiels suivants [183] :

- Risque de chute avec fractures, traumatismes et d'accidents de la voie publique, en raison des effets sédatifs et myorelaxants du baclofène. Ces effets peuvent être majorés par la prise concomitante d'alcool ;
- Apparition d'idées et de comportements suicidaires avec risque de passage à l'acte chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques ;
- Risque d'abus et de mésusage chez les patients présentant une tendance à la toxicomanie.

Compte tenu des risques du traitement et des faibles preuves de son efficacité, la HAS recommande l'utilisation du baclofène en option thérapeutique de dernier recours dans la prise en charge de l'alcool-dépendance.

6. Perspectives des traitements médicamenteux

Ce chapitre est réservé à la présentation des avancées réalisées dans la pharmacothérapie de l'alcool-dépendance. Ainsi, les molécules actuellement en recherche clinique dans cette indication, seront présentés selon un ordre suivant :

- Médicaments ayant les résultats de recherche les plus prometteurs
- Autres médicaments en cours du développement dans l'alcool-dépendance

Enfin, l'application de la pharmacogénétique dans le domaine de l'alcoologie et les progressions réalisées dans cette discipline, seront décrites dans la dernière section. Il s'agit une évolution vers une médecine personnalisée qui semble plus adaptée à cette pathologie.

6.1 Médicaments ayant les résultats de recherche les plus prometteurs

Il existe de nombreuses molécules qui sont actuellement en cours d'étude dans les traitements de l'alcool-dépendance. La plupart d'entre elles, ont des efficacités modérées ou sont encore

dans des études cliniques préliminaires. Les résultats des méta-analyses et des revues systématiques de la littérature, ont suggéré que certaines molécules étant dans les stades de développement avancés, ont montré les résultats plus prometteurs, telles que [197] : Oxybate de sodium (approuvé dans certains pays européens) ; Topiramate ; Gabapentine ; Ondansétron ; Varénicline. Il s'agit des médicaments qui sont déjà commercialisés dans d'autres indications. Ils ont l'avantage de disposer préalablement des données concernant les administrations chez l'homme. Ainsi, la recherche clinique est en partie facilitée. Les avancées dans le développement sont plus notables lors qu'il s'agit des extensions d'indication dans l'alcoolodépendance.

6.1 a) Oxybate de sodium

AMM en France dans les indications suivantes [198] :

- Gamma-OH®, solution injectable : adjuvant anesthésique en chirurgie et en obstétrique
- Xyrem®, solution buvable : traitement de la narcolepsie chez les adolescents et les enfants à partir de 7 ans

Approbation dans le traitement de l'alcoolodépendance [38] :

- Alcover® : approuvé en Italie (1991) et en Autriche (1999)
- Utilisation à la fois dans le traitement de sevrage et du maintien de l'abstinence

Posologie utilisée dans l'alcoolodépendance [38] [199] : 50 - 100 mg/kg/jour en trois prises

Mécanisme d'action :

L'oxybate de sodium est le sel de sodium du Gamma Hydro-Butyrate (GHB). Il s'agit d'un composé analogue structural du GABA ayant une activité agoniste partielle des récepteurs GABA-B. Par ailleurs, il possède également des récepteurs spécifiques qui ont de nombreuses homologues fonctionnelles avec les récepteurs GABA-B. Ainsi, son action thérapeutique est essentiellement liée à des effets GABA-mimétiques (déresseurs du SNC) [200] [199] .

Effets thérapeutiques démontrés dans les études cliniques [200] :

- Efficacité supérieure au placebo dans le traitement de sevrage alcoolique
- Efficacité supérieure au placebo dans la prévention des rechutes chez des patients ayant eu une période de sevrage
- Efficacité équivalente à la naltrexone et au disulfirame dans le maintien de l'abstinence

- Efficacité en combinaison avec d'autres pharmacothérapies :
 - ⇒ En association avec la naltrexone et l'escitalopram : réduction du taux de rechute (*versus* oxybate de sodium seul) ;
 - ⇒ En association avec le disulfirame : augmentation du temps sous traitement des patientes résistants aux soins (*versus* oxybate de sodium seul)

Résultat cible du développement [200] : traitement potentiel des symptômes de sevrage et du maintien de l'abstinence.

Effets indésirables & précautions d'emploi [38] [198] :

- Produit bien toléré aux doses thérapeutiques ;
- Effets fréquents généralement bénins : nausées, vertiges, fatigues, somnolence et insomnie ;
- Arrêt du traitement devant être progressif au risque d'apparition des symptômes de sevrage. Ces derniers ressemblent cliniquement à ceux de l'alcool avec la survenue des convulsions et de *delirium tremens*.

Limites d'utilisation [198] :

- Produit potentiellement addictogène : on observe les phénomènes de *craving* ou mésusages liés au médicament (avec une augmentation des doses) mais rarement le développement d'une dépendance. Il s'agit d'un problème fréquent chez des patients présentant des comorbidités psychiatriques et/ou polyaddicts (*e.g.* cocaïnes ou héroïnes).

Perspectives [200] :

- Développement dans le traitement de réduction des symptômes de sevrage et du maintien de l'abstinence
- Développement pour une co-administration avec d'autres pharmacothérapies qui semble avoir des résultats prometteurs.

6.1 b) Topiramate

AMM en France dans les indications suivantes [201] :

- Spécialité : Epitomax®, gélule
- Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant : traitement antiépileptique
- Chez l'adulte : traitement prophylactique de la migraine

Molécule non-approuvée par l'EMA et la FDA dans le traitement de l'alcool-dépendance.

Posologie évaluée dans l'alcool-dépendance [197]: jusqu'à 300 mg/jour

Mécanisme d'action [200] :

Les mécanismes d'action spécifiques de la molécule sont toujours en cours d'étude. Il est probable que son action thérapeutique est liée à l'inhibition des récepteurs glutamatergiques : AMPA et kaïnate, ainsi que des canaux calciques de type L (canaux voltage-dépendant responsables des courants calciques lents). Il en résulte une amélioration de l'activité GABAergique. Les effets combinés induisent une atténuation de l'activité dopaminergique au niveau des circuits de récompense, réduisant ainsi le *craving* et les symptômes de sevrage.

Effets thérapeutiques démontrés dans les études cliniques [200] :

- Comparaison entre topiramate *versus* placebo :
 - ⇒ Réduction de l'intensité du *craving* et la consommation d'alcool
 - ⇒ Diminution des jours de consommation, des jours de forte consommation et du nombre de verres-standards par jour
 - ⇒ Augmentation du nombre de jours d'abstinence
- Efficacité supérieure à la naltrexone pour réduire la consommation excessive d'alcool mais pas pour améliorer l'abstinence
- Efficacité inférieure au baclofène pour le taux de patients atteints l'abstinence à la fin de l'étude et la tolérance.

Effets indésirables & précautions d'emploi [200] :

- Produit peu toléré avec les effets importants dose-dépendants : prurit, paresthésie, anorexie, dysgueusie (trouble du goût), étourdissements, nervosité et troubles cognitifs (difficultés de concentration et d'attention, troubles de la mémoire de travail et de la fluidité verbale, ralentissement mental)
- Administration du médicament nécessitant une titration de dose relativement lente et une surveillance continue

Limites d'utilisation [200] : Effets secondaires préoccupants affectant la mémoire et la cognition.

Perspectives [200] :

- Développement dans le traitement de réduction de consommation et non dans le maintien de l'abstinence. La molécule peut être administrée chez les patients ayant une consommation d'alcool active.
- Essais à plus long terme recommandés pour optimiser la posologie et la durée du traitement par topiramate, ainsi que pour surveiller davantage ses effets secondaires et sa tolérance.

6.1 c) Gabapentine

AMM en France dans les indications suivantes [202] :

- Spécialité : Neurontin®, gélule ou comprimé pelliculé
- Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant : traitement antiépileptique
- Chez l'adulte : traitement des douleurs neuropathiques

Molécule non-approuvée en Europe et aux Etats-Unis dans le traitement des TUAL.

Posologie évaluée dans l'alcool-dépendance [197] : 900 - 1800 mg/jour

Mécanisme d'action [197] [202] [203] :

Le mécanisme d'action exact n'est pas connu.

La gabapentine a une structure apparentée à celle du GABA. Son action est différente de celle des autres substances interagissant avec les récepteurs GABAergiques. Il existe plusieurs hypothèses sur les effets cellulaires de la gabapentine. Néanmoins, il semblerait que le mécanisme principal du médicament est lié à son interaction avec les canaux calciques voltage-dépendants, responsable du blocage de ces derniers. Le phénomène conduit à son tour à une atténuation de l'excitabilité postsynaptique produisant un effet modulateur sur le système inhibiteur GABAergique. Cette observation serait est à l'origine des actions thérapeutiques du médicament.

Effets thérapeutiques démontrés dans les études cliniques [200] :

- Comparaison entre gabapentine *versus* placebo :
 - ⇒ Réduction du *craving*, des jours de consommation, des jours de forte consommation et du nombre de verres-standards par jour ;
 - ⇒ Augmentation du pourcentage de jours d'abstinence ;

- ⇒ Augmentation du pourcentage de sujets sans jours de forte consommation ;
- ⇒ Augmentation du taux de patients avec une abstinence totale, en particulier dans le groupe de sujets ayant des symptômes de sevrage plus importants avant le traitement.
- Comparaison par rapport à la naltrexone : allongement du délai de rechute et moins de jours de forte consommation
- Efficacité accrue en association avec la naltrexone (versus naltrexone seul)
- Essais menés sur la gabapentine à libération prolongée : aucun effet significatif lié à l'alcool par rapport au placebo.

Effets indésirables & précautions d'emploi [200] :

- Effets les plus courants : somnolence, étourdissements, œdème périphérique, ataxie (en particulier, trouble de la marche)

Limites d'utilisation [200] :

- Risque d'abus et de mésusage chez les personnes souffrant d'une codépendance aux opioïdes

Perspectives [200] :

- Développement à la fois dans le traitement de réduction de consommation et du maintien de l'abstinence
- Essais supplémentaires plus approfondies sont recommandés pour étudier l'efficacité de la gabapentine qui semble meilleure chez les patients présentant des antécédents de symptômes de sevrage sévères.

6.1 d) Ondansétron

AMM en France dans les indications suivantes [204] :

- Spécialité : Zophren® comprimé, lyophilisat oral, sirop, solution injectable et Setofilm® film orodispersible ;
- Chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 mois : prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie.

Molécule non-approuvée en Europe et aux Etats-Unis dans le traitement des TUAL.

Posologie évaluée dans l'alcool-dépendance [197] : 0,5 mg/jour (dose fixe) ou jusqu'à 36 mcg/kg/jour.

Mécanisme d'action [205] :

Le mécanisme d'action spécifique reste toujours en cours d'étude.

L'ondansétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃. Il semblerait que le médicament peut traiter le dysfonctionnement sérotoninergique souvent présent dans les cas de TUAL à début précoce. Il permet réduire le phénomène de *craving* via la présence des récepteurs sérotoninergiques au niveau des connexions dopaminergiques dans le mésencéphale.

Effets thérapeutiques démontrés dans les études cliniques [200] :

- Comparaison *versus* placebo, chez les patients présentant des TUAL avec un début précoce de consommation d'alcool : diminution de la consommation d'alcool auto-déclarée par les patients et augmentation des jours d'abstinence
- Efficacité supérieure chez les patients ayant des TUAL d'apparition précoce *versus* ceux avec des TUAL d'apparition tardive.

Effets indésirables & précautions d'emploi [200] :

- Bonne tolérance, effets secondaires légers : diarrhée, constipation et maux de têtes

Limites d'utilisation [200] [206]:

- Faibles effets dans la population générale de patients ;
- Efficacité observée dans des groupes de patients à profil particulier.

Perspectives [200] :

- Développement dans le traitement de réduction de consommation chez les patients avec TUAL d'apparition précoce avec
- Développement pour une potentielle utilisation en association avec la naltrexone

6.1 e) Varénicline

AMM en France dans les indications suivantes [205] :

- Spécialité : Champix® comprimé pelliculé, traitement du sevrage tabagique chez l'adulte

Molécule non-approuvée en Europe et aux Etats-Unis dans le traitement des TUAL.

Posologie évaluée dans l'alcool-dépendance [197] : 2 mg/jour

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action spécifique sur la pathologie n'est pas encore élucidé.

La varénicline est à la fois un agoniste partiel et un antagoniste à haute affinité et sélectivité des récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 2\beta 2$. Cela signifie que [205] :

- Lors de la fixation du médicament sur les récepteurs, il exerce une activité intrinsèque partielle plus faible par rapport à la nicotine ;
- En présence de la nicotine, le médicament empêche de façon compétitive la fixation de cette dernière sur ses récepteurs.

Ce mécanisme de base est à l'origine de son utilisation dans le sevrage tabagique. La dépendance alcoolique est très souvent associée au tabagisme. Ces codépendances peuvent interagir entre-elles en termes de *craving*, de renforcements (positif et négatif) et de recherche de consommation [207]. De ce fait, la varénicline est susceptible d'agir également sur ces aspects dans l'alcool-dépendance.

En effet, les résultats des études pré-cliniques ont démontré que la molécule est capable de diminuer l'effet dopaminergique de l'alcool au niveau du noyau accumbens [208]. Ainsi, on a pu observer une réduction du comportement d'auto administration et de la consommation d'alcool chez les modèles de rongeurs [209]. Ces faits intéressants expliquent le développement de la varénicline dans le traitement de l'alcool-dépendance.

Effets thérapeutiques démontrés dans les études cliniques :

Les résultats des études menées sur la varénicline sont relativement discordants :

- La plupart des études ont démontré une efficacité de la varénicline dans la réduction de consommation d'alcool en comparaison avec le placebo [200] [208] : diminution du *craving*, du pourcentage hebdomadaire de jours de forte consommation, de la quantité d'alcool consommée par jour en moyenne et par jour de consommation.
- Deux autres essais les plus récents n'ont pas pu mettre en évidence une différence significative entre la molécule et le placebo sur les critères de jours de forte consommation d'alcool et de *craving* induit par l'alcool [200].

Par ailleurs, il n'y a en général aucun effet sur le taux d'abstinence dans ces études [208].

Certaines autres essais et des analyses de sous-groupes ont suggéré que la varénicline serait plus efficace dans les deux types de populations [200] [208] :

- Patients alcoolo-dépendants de faible gravité
- Patients présentant une codépendance tabagique

Effets indésirables & précautions d'emploi [208] :

- Molécule bien tolérée avec les effets les plus fréquents : nausées, vomissements, constipation, maux de tête, insomnie, rêves anormaux.

Limites d'utilisation [200] :

- Données d'efficacité mitigées chez les patients présentant une alcoolo-dépendance modérée à sévère.

Perspectives [200] :

- Développement dans le traitement réducteur de consommation : son utilisation serait intéressante chez les fumeurs ayant un mésusage d'alcool.

6.2 Autres médicaments en développement dans l'alcoolo-dépendance

Ce sont des médicaments qui ont des efficacités modérées ou sont encore dans des études cliniques préliminaires sur un faible nombre de patients. La présentation de ces molécules sera effectuée sous forme de tableau récapitulatif pour les deux groupes suivants [200] :

6.2 a) Médicaments réaffectés dans l'indication de l'alcoolo-dépendance

Comme indiqué précédemment, ces médicaments sont actuellement commercialisés dans d'autres domaines que celui de l'alcoolisme. Ils sont en cours d'étude pour une extension d'indication dans le traitement de l'alcoolo-dépendance : **Tableau 23 p. 190.**

6.2 b) Nouvelles molécules en développement

Ces molécules n'ont jamais été commercialisées. Les données sont encore limitées concernant les administrations chez les volontaires sains et chez les patients dépendants. Pour la majorité de ces molécules, elles sont encore dans les premières études cliniques : **Tableau 24 p. 193.**

La liste récapitulative des produits en développement présentés dans ce chapitre n'est pas exhaustive. Néanmoins, elle apporte une vue d'ensemble de nombreux profils de candidats prometteurs pour le traitement de l'alcoolodépendance. Ces derniers présentent des mécanismes d'action complexes avec différentes cibles thérapeutiques. Les données obtenues concernant ces molécules constituent également des pistes d'exploration et d'investigation futures. Ainsi, malgré d'un nombre limité de médicaments approuvés par l'autorité de santé, cette observation révèle le grand potentiel de la recherche dans le domaine de l'alcoolisme.

Tableau 23 : Récapitulatif des données concernant des autres médicaments en cours de développement pour une extension d'indication dans l'alcool-dépendance [200]

Médicament – Spécialité – Indication actuelle	Mécanisme d'action	Effets observés dans les études cliniques (et/ou précliniques)	Perspective de développement
<p>Aripiprazole – Abilify® – Traitement de la schizophrénie et des épisodes maniques des troubles bipolaires (données du <i>vidal.fr</i>)</p>	<p>Agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 et des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A ; & Antagoniste des récepteurs 5HT2A</p>	<p>Résultats cliniques discordants. <u>Dans des essais préliminaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réduction des effets euphorisants de l'alcool ▪ Augmentation des effets sédatifs ▪ En comparaison avec le naltrexone : efficacité inférieure pour la réduction du <i>craving</i> ▪ Efficacité notable chez les patients impulsifs ayant une faible capacité d'auto-contrôle : réduction de la quantité d'alcool consommé, prolongement de l'intervalle entre des beuveries <p><u>Dans des études multicentriques de plus grande taille d'échantillon :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ En comparaison avec le topiramate : aucun résultat significatif observé pour l'aripiprazole ▪ Aucun résultat significatif observé par rapport au placebo ▪ Taux d'arrêt de traitement significativement supérieur et arrêt de traitement plus précoce <i>versus</i> placebo, en raison des effets secondaires : fatigue, insomnie, agitation, anxiété et déficits d'attention, souvent pour les doses > 15 mg/jour. 	<p>Indication dans la réduction de consommation d'alcool ; Utilisation pouvant être intéressante chez les patients impulsifs</p>

<p>Prazosine – Alpress® – Traitement de l’hypertension artérielle</p> <p>& Doxazosine – Zoxan® – Traitement des symptômes de l’hypertrophie de la prostate (données du <i>vidal.fr</i>)</p>	<p>Antagonistes des récepteurs alpha-1-adrénergiques pouvant traverser la BHE pour bloquer l’excitation noradrénergique présente au niveau du circuit dopaminergique mésolimbique</p>	<p><u>Dans des essais préliminaires</u> En comparaison avec le placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution des jours de consommation et la quantité d’alcool consommée ▪ Diminution des consommations excessives ▪ Aucun effet sur l’abstinence <p>Efficacité notable dans la réduction de consommation chez les patients avec les patients ayant des profils particuliers (<i>i.e.</i> répondeurs aux traitements) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients présentant une comorbidité de Syndrome de Stress Post Traumatique (PDTS) ▪ Patients ayant une tension artérielle diastolique élevée (avant traitement) ▪ Patients ayant des symptômes de sevrage sévères avant le traitement. 	<p>Indication dans la réduction de consommation d’alcool, en particulier chez les patients ayant des profils répondeurs aux traitements</p>
<p>N-Acétylcystéine - Nombreuses spécialités à base de ce principe actif - Traitement fluidifiant des sécrétions bronchiques (données du <i>vidal.fr</i>)</p>	<p>Une prodrogue de cystéine permettant de rétablir le fonctionnement normal des échangeurs cystéine/glutamate situés au niveau des cellules gliales. L’activité de ces échangeurs a été désensibilisée sous l’effet chronique de l’alcool. Ainsi, le traitement utilisé dans l’alcool-dépendance, contribue à la restauration du tonus glutamatergique dans le circuit de la récompense.</p>	<p><u>Dans des méta-analyses et revues systématiques, en comparaison avec le placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réduction significative du <i>craving</i> ▪ Amélioration de la probabilité d’abstinence ▪ Réduction de la consommation d’alcool <p><u>Dans un essai préliminaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun effet sur le comportement d’auto-administration d’alcool <p>De nombreux autres essais cliniques évaluant l’efficacité et la sécurité du médicament chez différents profils de patients alcool-dépendants, sont en cours actuellement (données du <i>clinicaltrials.gov</i>)</p>	<p>Indication dans la réduction de consommation d’alcool</p>
<p>Mifépristone (RU-486) – Mifegyne® – Indication dans l’interruption médicale de grossesse (données du <i>vidal.fr</i>)</p>	<p>Antagoniste des récepteurs à la progestérone (indication actuelle) ; Antagoniste des récepteurs glucocorticoïdes (cortisol) pouvant agir sur la régulation du mécanisme de stress au niveau de l’amygdale.</p>	<p><u>Dans un essai préliminaire en comparaison avec le placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution du <i>craving</i> ▪ Réduction de la consommation d’alcool ▪ Amélioration des biomarqueurs de la fonction hépatique <p>Plusieurs essais cliniques évaluant l’efficacité et la sécurité du médicament dans l’alcool-dépendance, sont en cours actuellement (données du <i>clinicaltrials.gov</i>).</p>	<p>Indication dans la réduction de consommation d’alcool</p>

<p>Ibudilast</p> <p>- Non commercialisé en France</p> <p>- Utilisation au Japon et en Corée depuis plus de 20 ans dans le traitement de l'asthme et les troubles vasculaires cérébraux [210]</p>	<p>Un modulateur du système immunitaire neuronal avec les principales actions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibiteur sélectif des phosphodiésterases : PDE3, PDE4, PDE10A et PDE11A), ▪ Inhibiteur du facteur de la migration des macrophages (MIF) <p>Ces derniers sont impliqués dans les processus neuro-inflammatoires. Leur expression est régulée à la hausse sous la stimulation chronique de l'alcool. Ainsi, l'ibudilast pourrait réduire l'inflammation neuronale en inhibant ces facteurs. La molécule aurait également un effet neuroprotecteur en supprimant la production des cytokines pro-inflammatoires et en améliorant celle des cytokines anti-inflammatoires [211].</p>	<p><u>Dans les essais préliminaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution du <i>craving</i> ▪ Amélioration de l'humeur lors de l'exposition à l'alcool et face aux signaux de stress ▪ Réduction des effets psychotropes et stimulants de l'alcool chez les patients présentant les symptômes dépressifs importants ▪ Réduction du risque de consommation excessive ▪ Atténuation de la réponse neuronale aux signaux de l'alcool au niveau du striatum ventral ▪ Bon profil de tolérance ▪ Pas de différence significative dans les effets indésirables entre les groupes de traitement <i>versus</i> placebo <p>Plusieurs essais cliniques évaluant l'efficacité et la sécurité du médicament dans l'alcoolodépendance, sont en cours actuellement (données du <i>clinicaltrials.gov</i>).</p>	<p>Indication dans la réduction de consommation d'alcool.</p>
<p>Suvorexant</p> <p>- Non commercialisé en France</p> <p>- Un hypnotique approuvé aux États-Unis et au Canada dans le traitement de l'insomnie [212] [213]</p>	<p>Un double antagoniste des récepteurs aux orexines 1 (OX1R) et 2 (OX2R).</p> <p>L'activation de ces récepteurs par la liaison des orexines (A et B), induit l'excitation des systèmes dopaminergiques, noradrénergiques, cholinergiques et histaminergiques (contribuant ainsi à l'éveil) [214]. Il a été démontré que la signalisation des orexines a une implication notable dans la motivation liée à l'alcool (recherche de récompense) et la dépendance [215] [216]. Par conséquent, le suvorexant pourrait agir sur la consommation d'alcool en inhibant l'influence du système d'orexines sur le circuit de la récompense.</p>	<p><u>Aucun essai clinique n'a encore été effectué pour évaluer l'efficacité du suvorexant dans la dépendance à l'alcool.</u> Néanmoins, les résultats des études pré-cliniques sur les modèles murins, ont démontré des effets suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réduction de la consommation d'alcool ▪ Réduction de la rechute à la consommation <p>Actuellement, deux études cliniques sont en cours pour évaluer les effets du médicament dans l'alcoolodépendance et dans l'insomnie comorbide à la pathologie (données du <i>clinicaltrials.gov</i>). Cependant, dans certains cas, les effets sédatifs du suvorexant constituent un problème préoccupant, en particulier lors de la co-administration d'alcool durant la période de traitement.</p>	<p>Non encore déterminée</p>

Source : E. M. Burnette et al. (2022)

Tableau 24 : Récapitulatif des données concernant des nouvelles molécules en cours de développement dans l'alcool-dépendance [200]

Molécule	Mécanisme d'action	Effets observés dans les études cliniques (et/ou précliniques)	Perspective de développement
ABT-436	<p>Antagoniste hautement sélectif et actif par voie orale des récepteurs de la vasopressine de type 1B (V1B). La fixation de la vasopressine sur les récepteurs V1B induit la libération de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Cette dernière a un rôle central dans la régulation du stress au niveau de l'axe Hypothalamo-Hypophysaire-Surrénalien (HHS). Une dérégulation chronique de cet axe HHS est observée dans les troubles dépressifs, d'anxiété et la dépendance. Ces dernières sont également caractérisées par une hyper-réactivité à la vasopressine.</p> <p>En bloquant sélectivement les récepteurs V1B, l'ABT-436 semble pouvoir restaurer le fonctionnement normal de l'axe HHS, permettant d'avoir une efficacité dans l'alcool-dépendance [217] [218].</p>	<p><u>Selon les résultats de la seule étude de phase II comparant ABT-436 versus placebo dans le traitement de l'alcool-dépendance, publié par M. L. Ryan et al. (2017) [218] :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Sur le critère d'efficacité primaire :</u> Pas de différence significative, mais observation d'un plus faible pourcentage de jours de forte consommation dans le groupe d'ABT-436 ▪ <u>Sur les critères d'efficacité secondaires :</u> Augmentation du pourcentage de jours d'abstinence ; Diminution de la fréquence des épisodes de consommation d'alcool. ▪ <u>Sur les critères de l'innocuité :</u> Évènement diarrhée plus fréquent dans le groupe ABT-436 ; Aucune différence significative pour tous les autres critères de sécurité. <p><u>Observation particulière :</u> les patients présentant des signes de stress importants semblent mieux répondre au traitement par ABT-436</p>	<p>Essais supplémentaires, avec les critères d'évaluation plus adaptés, chez les patients ayant les profils répondeurs au traitement, i.e. ceux présentant une anxiété comorbide à la dépendance [218].</p>
GET73	<p>Analogue du Gamma Hydro-Butyrate (GHB) : cf. section 6.1.a partie II</p>	<p><u>Dans un essai de phase I et des essais préliminaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Molécules bien tolérée et sûre à des doses uniques ≤ 600 mg et des doses croissantes répétées ≤ 450 mg deux fois par jour. ▪ Aucun effet secondaire grave lors de co-administration avec l'alcool ▪ Paramètres pharmacocinétiques non modifiés par l'alcool ▪ Absence d'effet sur le <i>craving</i> ou le comportement d'auto-administration, ce qui nécessite d'autres recherches supplémentaires. <p>Deux études cliniques sont en cours pour évaluer les effets du GET73 sur les niveaux du glutamate et du GABA au niveau central en utilisant les mesures de spectroscopie par résonance magnétique chez les alcool-dépendants. L'objectif est de recueillir les informations sur le mécanisme d'action de GET73 permettant son utilisation potentielle dans la réduction du <i>craving</i> et de la consommation d'alcool (données du <i>clinicaltrials.gov</i>).</p>	<p>Non encore déterminée</p>

<p>ASP8062</p>	<p>Un modulateur allostérique positif, hautement sélectif et actif, pouvant augmenter l’affinité et l’efficacité de la liaison du GABA sur les récepteurs GABA-B [219].</p> <p>En comparaison avec les agonistes, tels que : oxybate de sodium et baclofène, l’ASP8062 cible un site allostérique non-compétitif du récepteur GABA-B. Elle permet de conserver la puissance et l’efficacité du GABA, réduisant le risque de développer une tolérance et des effets indésirables souvent observés dans les traitements par les agonistes.</p>	<p><u>Dans les études de phase I :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Molécule bien tolérée ; ▪ Absence de preuve concernant les effets potentiels sur la cognition, l’apparition des symptômes de sevrage ou des idées suicidaires liés au traitement. <p>Un premier essai évaluant l’efficacité d’ASP8062 <i>versus</i> placebo est actuellement en cours de recrutement (données du <i>clinicaltrials.gov</i>). Cette étude a été effectuée selon les résultats prometteurs obtenus dans les essais précliniques, tels que [219] :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Réduction du comportement de l’auto-administration d’alcool et de la quantité consommée chez les rats habitués à la consommation. ▪ Absence d’effets secondaires qui sont souvent observés avec le baclofène, tels que : hypoactivité locomotrice, sédation, etc. 	<p>Non encore déterminée</p>
<p>PF-5190457</p>	<p>La ghréline est un peptide orexigène produit par les cellules endocrines de l’estomac. Elle a un rôle dans la régulation de la sécrétion de l’hormone de croissance, l’apport alimentaire et l’homéostasie du glucose [220]. Le système de la ghréline peut également d’interagir avec d’autres circuits neurobiologiques, notamment : les voies dopaminergiques et cholinergiques. Il a été démontré que l’administration iv de la ghréline induit une augmentation du <i>craving</i> et la consommation d’alcool. Cette voie de signalisation est impliquée dans la stimulation du circuit de récompense et les comportements liés au stress [220].</p> <p>Le PF-5190457 est un agoniste inverse du récepteur de la ghréline GHS-R1a pouvant bloquer l’activation de ce dernier et inhiber son activité intrinsèque. Ainsi, en réprimant la voie de la ghréline, la molécule pourrait agir sur la consommation et la dépendance à l’alcool.</p>	<p><u>Dans les essais préliminaires, en comparaison avec le placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution des signaux de l’alcool dans les régions cérébrales impliquées dans le système de récompense ▪ Réduction du <i>craving</i> ▪ <u>En co-administration avec l’alcool</u> : molécule bien tolérée, sans interaction médicament-alcool ▪ Médicament pouvant augmenter la somnolence, la fréquence cardiaque et abaisser la glycémie. Ces effets ne sont pas majorés par la co-administration d’alcool. <p>Actuellement, il y a deux études cliniques en cours (données du <i>clinicaltrials.gov</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Un essai clinique évaluant l’efficacité du PF-5190457 <i>versus</i> placebo dans la réduction du <i>craving</i> lié à l’alcool, vient d’être terminé, dont les résultats ne sont encore publiés ; ▪ Un essai étudiant l’efficacité et l’innocuité du médicament dans le traitement de l’alcool-dépendance en association ou non avec l’alcool. 	<p>Non encore déterminée</p>

Cannabidiol (CBD)	<p>Il s'agit d'un composant non-psychotrope du <i>Cannabis sativa L.</i>, pouvant exercer des effets importants au niveau du SNC, tels que : anxiolytique, antipsychotique, analgésique et antiépileptique. Autres que ces effets centraux, le CBD a aussi des propriétés immunomodulatrices (anti-inflammatoires) et antioxydantes complexes [221].</p> <p>La molécule possède plusieurs actions [221] :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modulateur allostérique négatif des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. Cependant, pour la plupart des effets pharmacologiques du CBD, les mécanismes d'action ne semblent pas impliquer les récepteurs cannabinoïdes ; ▪ Antagoniste partiel des récepteurs 55 couplés aux protéines G (GPR55) : cette action serait à l'origine d'un effet réducteur de l'excitabilité neuronale ; ▪ Modulateur des niveaux de calcium intracellulaires en agissant sur les réserves des mitochondries et en bloquant les canaux calciques de type T (<i>i.e.</i> canaux pouvant être activés à basse tension suite à une dépolarisation, responsable d'un courant transitoire) ; ▪ Inhibiteur de l'hydrolyse enzymatique de l'anandamide (neurotransmetteur cannabinoïde endogène) <p>Le CBD peut également interagir avec les autres systèmes neurotransmetteurs non-endocannabinoïdes, tels que : système sérotoninergique et opioïde, etc.</p> <p>Compte tenu de ses divers effets sur le cerveau et sur les processus d'inflammation, le CBD serait un candidat potentiel du traitement de l'alcool-dépendance.</p>	<p><u>Dans les études de phases I :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Molécule bien tolérée ▪ Aucun risque d'abus <p>Aucun essai clinique sur les effets du CBD dans l'alcool-dépendance n'a été effectué. Cependant, plusieurs études cliniques sont actuellement en cours, évaluant l'efficacité et l'innocuité du CBD <i>versus</i> placebo dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients ayant différents profils (données du <i>clinicaltrials.gov</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients adultes sans comorbidités psychiatriques graves (de type schizophrénie) ou hépatiques, ou encore autres codépendances ; ▪ Jeunes patients (avec les mesures de neuroimagerie et les évaluations comportementales) ; ▪ Patients ayant une alcool-dépendance sévère ; ▪ Patients ayant un PTSD comorbide à la dépendance. <p>Pour information, la mise en œuvre de ces études est basée sur les effets observés dans les études précliniques, tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution de la consommation ▪ Réduction de la motivation à la recherche de récompense (alcool) ▪ Réduction du comportement de type rechute ▪ Amélioration des symptômes de sevrage 	Non encore déterminée
--------------------------	--	--	-----------------------

Source : E. M. Burnette et al. (2022)

6.3 Vers une pharmacothérapie personnalisée : pharmacogénétique

Selon l'opinion commune des experts, malgré des résultats discordants obtenus dans les essais cliniques sur les traitements de l'alcoolisme, il existe une réelle efficacité de ces molécules. Cependant, elle est encore très hétérogène dans la population générale de patients. En effet, il existe nombreux facteurs susceptibles d'affecter l'efficacité des traitements, notamment : les facteurs génétiques, neurobiologiques, psychologiques, sociaux et environnementaux [197]. Nous savons encore peu de chose sur ces facteurs.

Parmi ces différents modérateurs, les connaissances scientifiques de la génétique associée au domaine de l'alcoolisme, se sont beaucoup développées durant cette dernière décennie. Il s'agit de la pharmacogénétique. Comme expliqué précédemment (*cf. chapitre 3.3, partie II*), cette dernière étudie la façon dont les variants génétiques peuvent influencer les processus pharmacocinétiques et pharmacodynamies d'un médicament. Elle permettrait d'identifier les profils génétiques des patients répondeurs à certaines molécules ou résistants à d'autres, ou encore de prédire le risque potentiel des effets indésirables [113]. Compte tenu du faible nombre de médicaments autorisés dans la pharmacothérapie actuelle, l'optimisation des chances de succès du traitement semble cruciale. Ainsi, cette discipline est devenue progressivement une voie de recherche prometteuse dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool [208].

Les données de la pharmacogénétique concernant les cinq médicaments autorisés en France, sont extraites des revues récentes publiées par E. E. Hartwett & H. R. Kranzler (2019) [222] et F. W. Lohoff (2020) [113]. Elles sont présentées ci-dessous sous forme de tableau récapitulatif : **Tableau 25 p. 197.**

Cette synthèse a pour l'objectif de donner un aperçu des avancées intéressantes réalisées dans ce domaine, qui pourraient être bénéfiques pour une future application en clinique.

Tableau 25 : Récapitulatif des données pharmacogénétiques disponibles sur les médicaments ayant une AMM en France dans l'alcool-dépendance [113] [222]

Médicament	Gène modérateur potentiel de réponse au traitement	Allèle (SNP) concerné & effets observés chez les patients
Acamprosate	<i>GRIN2B</i> : gène codant pour une sous-unité du récepteur glutamatergique NMDA	Allèle A (rs2058878) associé une période d'abstinence plus longue.
	<i>GATA4</i> : gène codant pour le facteur de transcription GATA4 régulant l'expression du peptide natriurétique auriculaire (ANP). Il a été suggéré qu'une expression réduite de l'ANP est en lien avec une dérégulation des mécanismes de stress et de l'anxiété. Ce phénomène est présent dans l'alcool-dépendance.	Allèle G (rs13273672) associé un risque de rechute précoce
Naltrexone	<i>OPRM1</i> : gène codant pour le récepteur μ -opioïde	Allèle Asp40 (rs1799971) associé à plusieurs effets, en particulier chez les patients d'origine européenne, tels que : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution du risque de rechute ▪ Délai plus long avant une première rechute à une consommation excessive ▪ Diminution du pourcentage des jours de forte consommation ▪ Amélioration du pourcentage de jours d'abstinence
Disulfirame	<i>DBH</i> : gène codant pour la Dopamine β -Hydroxylase (DBH), l'enzyme catalysant la conversion de la dopamine en noradrénaline. Elle a donc un rôle régulateur du rapport dopamine/noradrénaline au niveau cérébral. Pour rappel (<i>cf. chapitre 5.1.c, partie III</i>) : autre que l'activité pharmacologique principale d'inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase, le disulfirame est également un inhibiteur de la DBH.	Allèle T (rs1611115) associé à plusieurs effets : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Risque accru d'effets indésirables ▪ Efficacité moindre pour le critère de réduction de la consommation d'alcool
	<i>ALDH</i> : gène codant pour l'aldéhyde déshydrogénase	Allèle ALDH2 codant pour une enzyme inactive, associé à une meilleure réponse du traitement pour l'abstinence.
Nalméfène	La recherche pharmacogénétique est encore limitée à ce jour. Une première étude a été réalisée proposant une analyse secondaire concernant l'association entre les effets modérateurs des SNP des gènes ci-dessous et la réponse au traitement : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deux SNP du gène <i>OPRM1</i> ▪ Deux SNP du gène <i>OPRD1</i> codant pour le récepteur δ-opioïde ▪ Un SNP du gène <i>OPRK1</i> codant pour le récepteur κ-opioïde Résultats : Aucun effet principal de ces génotypes étudiés n'a été démontré.	
Baclofène	<i>GABBR1</i> : gène codant pour une sous-unité du récepteur GABA-B	Allèle C (rs29220) associé aux effets suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Délai de rechute plus long ▪ Meilleur pourcentage de jours d'abstinence

Source : E. E. Hartwett & H. R. Kranzler (2019) ; F. W. Lohoff (2020)

La recherche dans le domaine de la pharmacogénétique, ne se limite pas seulement aux traitements approuvés par les autorités compétentes de santé, mais elle est également menée sur les composés en cours développement. Cependant, les résultats actuels sont obtenus, pour la plupart, à partir des essais cliniques préliminaires avec des petites tailles d'échantillons. Les études plus approfondies sont nécessaires pour une confirmation des effets observés. Elles doivent s'étendent sur un plus grand nombre de patients et portent sur d'autres polymorphismes de gènes.

Bien que le domaine a montré des progrès dans la compréhension de la pathologie et les effets des traitements associés, la littérature de la pharmacogénétique actuelle reste encore insuffisante pour soutenir la pratique clinique [222].

Discussion

Selon les données épidémiologiques actuelles de la consommation d'alcool en France, on constate que l'alcoolisation abusive et chronique reste un problème récurrent de santé publique en termes de morbidité, mortalité et de coût social. Cependant, il existe une amélioration lente et progressive qui a débuté depuis le début des années 1960. Après plus de 50 ans d'évolution, la quantité d'alcool consommée par habitant, qui était proche du seuil d'usage à risque élevé, est devenue aujourd'hui dans la limite d'usage à faible risque. Cette amélioration est également due à la prise de conscience de la population quant à la dangerosité de l'alcool. On observe, en outre un nombre croissant de recours aux soins pour traiter la dépendance et le sevrage. Tout cela témoigne des progrès importants réalisés dans le repérage précoce des mésusages d'alcool et dans les stratégies de prise en charge associées.

Les critères de définition de l'alcool-dépendance, ont aussi évolué. Actuellement, ils tiennent compte non seulement des dimensions liées à la consommation, mais intègrent aussi des aspects psychologiques associés à la motivation à l'usage. Cette maladie implique des dysfonctionnements complexes des systèmes de neurotransmission cérébrale. Elle a plusieurs dimensions, à la fois clinique, sociale et psychologique. Par conséquent, la prise en charge nécessite obligatoirement l'association d'interventions psycho-sociales et pharmacologiques.

Les stratégies de prise en charge actuelle peuvent avoir une efficacité réelle sur l'amélioration de l'état de santé et de la qualité de vie des patients. Cependant, ces stratégies doivent tenir compte de certains principes. Il convient, avant tout, que le parcours de soins soit organisé à long terme. L'intensité du suivi devra être adaptée aux cycles de chronicité, dont l'alternance des phases de rémissions et de rechutes. Ensuite, il est primordial que le patient soit aidé dans sa motivation pour devenir l'acteur principal de son propre projet de soins. Enfin, la prise en charge devra être pluridisciplinaire. Cela signifie qu'il est nécessaire d'avoir l'implication de plusieurs professionnels de santé : médecin généraliste, addictologue, psychiatre et d'autres spécialistes en fonction de la complexité du profil patient. Les soutiens de la famille et de l'entourage constituent également un modérateur positif de l'efficacité des soins.

Actuellement, la pharmacothérapie officielle approuvée par l'autorité compétente de santé, repose seulement sur cinq molécules. Ce faible nombre de médicaments disponibles est insuffisant pour endiguer la morbidité et la mortalité engendrées par cette pathologie. En revanche, le domaine de l'alcoologie montre des avancées notables dans le développement

clinique. Elles sont observables sur plusieurs points, notamment : un nombre significatif de nouvelles pistes de traitement, une variété de molécules ayant des mécanismes d'action très différents et plusieurs cibles thérapeutiques potentielles.

Il semble aussi que les prises en charge progressent vers une médecine personnalisée. Cela veut dire que le choix de la molécule thérapeutique dépendra du profil de patient répondeur ou non à celle-ci. Certains médicaments sont en développement chez différentes populations afin de déterminer les caractéristiques cliniques des malades pour lesquels le traitement montrerait de meilleurs résultats sur le rapport efficacité/innocuité. On observe également des progressions dans le domaine de la pharmacogénétique. Les résultats obtenus sont encourageants pour une future application en pratique clinique. Elle pourrait devenir une donnée déterminante dans la prise en charge de l'alcool-dépendance.

Dans cette perspective, la recherche scientifique sur des nouvelles molécules plus efficaces, ne serait plus la seule voie d'amélioration des soins. Le développement vers une médecine personnalisée serait également intéressant dans le but d'optimiser les chances de réussite d'un traitement.

Annexes

Annexe 1 : Diagnostics liés à l'alcool (*i.e.* contenant le mot « alcool ») répertoriés dans le Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} édition (CIM-10) [17]

Code CIM-10	Libellé
E24.4	Pseudo syndrome de Cushing dû à l'alcool
F10.0	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : intoxication aiguë
F10.00	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par l'alcool, sans complication
F10.01	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par l'alcool, avec traumatismes ou autres blessures physiques
F10.02	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par l'alcool, avec d'autres complications médicales
F10.03	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par l'alcool, avec délirium
F10.04	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par l'alcool, avec distorsion des perceptions
F10.05	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par l'alcool, avec coma
F10.06	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par l'alcool, avec convulsions
F10.07	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë pathologique par l'alcool
F10.1	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : utilisation nocive pour la santé
F10.2	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : syndrome de dépendance
F10.20	Syndrome de dépendance à l'alcool, personne actuellement abstinente
F10.200	Syndrome de dépendance à l'alcool, personne actuellement abstinente en rémission récente
F10.201	Syndrome de dépendance à l'alcool, personne actuellement abstinente en rémission partielle
F10.202	Syndrome de dépendance à l'alcool, personne actuellement abstinente en rémission complète
F10.21	Syndrome de dépendance à l'alcool, personne actuellement abstinente mais dans un environnement protégé
F10.22	Syndrome de dépendance à l'alcool, personne suivant actuellement un régime de maintenance ou de substitution sous surveillance médicale
F10.23	Syndrome de dépendance à l'alcool, personne actuellement abstinente, mais prenant des médicaments aversifs ou bloquants
F10.24	Syndrome de dépendance à l'alcool, utilisation actuelle

Code CIM-10	Libellé
F10.240	Syndrome de dépendance à l'alcool, utilisation actuelle, sans symptôme physique
F10.241	Syndrome de dépendance à l'alcool, utilisation actuelle, avec symptômes physiques
F10.25	Syndrome de dépendance à l'alcool, utilisation continue
F10.26	Syndrome de dépendance à l'alcool, utilisation épisodique
F10.3	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : syndrome de sevrage
F10.30	Syndrome de sevrage de l'alcool, sans complication
F10.31	Syndrome de sevrage de l'alcool, avec convulsions
F10.4	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : syndrome de sevrage avec délirium
F10.40	Syndrome de sevrage de l'alcool avec délirium, sans convulsion
F10.41	Syndrome de sevrage de l'alcool avec délirium, avec convulsions
F10.5	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : trouble psychotique
F10.50	Trouble psychotique d'allure schizophrénique, dû à l'alcool
F10.51	Trouble psychotique avec idées délirantes au premier plan, dû à l'alcool
F10.52	Trouble psychotique avec hallucinations au premier plan, dû à l'alcool
F10.53	Trouble psychotique avec symptômes polymorphes au premier plan, dû à l'alcool
F10.54	Trouble psychotique avec symptômes dépressifs au premier plan, dû à l'alcool
F10.55	Trouble psychotique avec symptômes maniaques au premier plan, dû à l'alcool
F10.56	Trouble psychotique mixte, dû à l'alcool
F10.6	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : syndrome amnésique
F10.7	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : trouble résiduel ou psychotique de survenue tardive
F10.70	Flashbacks, dus à l'alcool
F10.71	Trouble de la personnalité ou du comportement, résiduel ou de survenue tardive, dû à l'alcool
F10.72	Trouble thymique résiduel ou de survenue tardive, dû à l'alcool
F10.73	Démence, due à l'alcool
F10.74	Autre déficit cognitif persistant ou de survenue tardive, dû à l'alcool
F10.75	Trouble psychotique à début tardif, dû à l'alcool
F10.8	Autres troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool
F10.9	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool, sans précision
G31.2	Dégénérescence du système nerveux liée à l'alcool

Code CIM-10	Libellé
G62.1	Polynévrite alcoolique
G72.1	Myopathie alcoolique
I42.6	Myocardiopathie alcoolique
K29.2	Gastrite alcoolique
K70.0	Cirrhose alcoolique graisseuse du foie
K70.1	Hépatite alcoolique
K70.2	Fibrose et sclérose alcoolique du foie
K70.3	Cirrhose alcoolique (du foie)
K70.4	Insuffisance hépatique alcoolique
K70.9	Maladie alcoolique du foie, sans précision
K85.2	Pancréatite aiguë d'origine alcoolique
K86.0	Pancréatite chronique alcoolique
O35.4	Soins maternels pour lésions fœtales (présumées) dues à l'alcoolisme maternel
P04.3	Fœtus et nouveau-né affectés par l'alcoolisme de la mère
Q86.0	Syndrome d'alcoolisme fœtal (dysmorphique)
R78.0	Présence d'alcool dans le sang
Z50.2	Sevrage d'alcool
Z71.4	Conseil et surveillance pour alcoolisme
Z72.1	Difficultés liées à la consommation d'alcool (sans abus)

Source : F. Paille et M. Reynaud (2015)

Annexe 2 : Nombre total de décès, fraction et nombre attribuables à l'alcool, par sexe et cause détaillée de décès, en France métropolitaine en 2015 (adultes de plus de 15 ans) [10]

CAUSE DE DÉCÈS	HOMMES			FEMMES			TOTAL		
	Décès	Fraction attribuable	Décès attribuable	Décès	Fraction attribuable	Décès attribuable	Décès	Fraction attribuable	Décès attribuable
Cancer	91 1330	13,6%	12 358	67 532	5,3%	3 573	158 665	10,0%	15 931
Bouche	1 188	78,1%	927	547	37,1%	203	1 735	65,1%	1 130
Pharynx	1 764	78,2%	1 380	367	39,0%	143	2 131	71,5%	1 523
Œsophage	2 970	75,6%	2 245	871	39,3%	342	3 841	67,4%	2 587
Côlon rectum	9 178	30,4%	2 791	7 828	8,2%	645	17 006	20,2%	3 436
Foie	6 100	73,7%	4 499	2 300	17,1%	394	8 400	58,2%	4 893
Larynx	918	56,2%	516	157	21,7%	34	1 075	51,2%	550
Sein	-	-	-	12 294	14,7%	1 812	-	-	-
Maladie cardiovasculaire	65 651	8,9%	5 872	76 232	5,3%	4 025	141 883	7,0%	9 897
Maladie hypertensive	3 643	30,3%	1 105	6 700	13,8%	924	10 343	19,6%	2 029
Cardiopathie ischémique	19 798	1,3%	257	13 620	2,3%	314	33 418	1,7%	571
Cardiomyopathie alcoolique	77	100%	77	18	100%	18	95	100%	95
Arythmie cardiaque	2 749	51,9%	1 426	3 120	21,1%	659	5 869	35,5%	2 085
AVC hémorragique	6 466	32,8%	2 124	8 499	21,5%	1 830	14 965	26,4%	3 954
AVC ischémique	5 981	13,4%	801	9 486	2,7%	254	15 467	6,8%	1 055
Varices œsophagiennes	82	100%	82	26	100%	26	108	100%	108

CAUSE DE DÉCÈS	HOMMES			FEMMES			TOTAL		
	Décès	Fraction attribuable	Décès attribuable	Décès	Fraction attribuable	Décès attribuable	Décès	Fraction attribuable	Décès attribuable
Maladie digestive	12 464	39,7%	4 951	10 935	16,7%	1 829	23 399	29,0%	6 780
Gastrite alcoolique	1	100%	1	0	100%	0	1	100%	1
Maladie alcoolique du foie	3 164	100%	3 164	1 053	100%	1 053	4 217	100%	4 217
Hépatite chronique sans précision	14	100%	14	6	100%	6	20	100%	20
Fibrose et cirrhose du foie	1 781	100%	1 781	785	100%	785	2 566	100%	2 566
Cholélithiase	147	-45,6%	-67	223	-9,0%	-20	370	-23,5%	-87
Pancréatite	83	69,9%	58	23	21,7%	5	106	59,4%	63
Externes (accidents et suicides)	22 219	20,5%	4 562	15 518	6%	870	37 737	14%	5 432
Autres maladies	82 993	3,1%	2 607	107 090	0,4%	433	190 083	1,6%	3 040
Diabète de type 2	3 877	2,9%	114	3 921	-5,6%	-221	7 798	-1,4%	-107
Encéphalopathie de Wernicke	7	100%	7	5	100%	5	12	100%	12
Maladie mentale due à l'alcool	1 994	100%	1 994	496	100%	496	2 490	100%	2 490
Dégénérescence du système nerveux due à l'alcool	44	100%	44	11	100%	11	55	100%	55
Épilepsie et mal épileptique	818	53,2%	435	786	17,7%	139	1 604	35,8%	574
Polynévrite alcoolique	13	100%	13	3	100%	3	16	100%	16
TOTAL	287 198	10,6%	30 350	288 844	3,7%	10 730	576 042	7,1%	41 080

Source : C. Bonaldi et C. Hill (2015)

Annexe 3 : Auto-questionnaire AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*) [123]

Ce questionnaire interroge votre consommation d'alcool des 12 derniers mois. Attention à ce que vos réponses reflètent cette unité de temps et pas seulement les dernières semaines.	
<p>1. Combien de fois vous arrive-t-il de consommer de l'alcool ?</p> <p><input type="radio"/> Jamais [0]</p> <p><input type="radio"/> 1 fois par mois ou moins [1]</p> <p><input type="radio"/> 2 à 4 fois par mois [2]</p> <p><input type="radio"/> 2 à 3 fois par semaine [3]</p> <p><input type="radio"/> 4 fois ou plus par semaine [4]</p>	<p>6. Dans les 12 derniers mois, combien de fois, après une période de forte consommation, avez-vous du boire de l'alcool dès le matin pour vous remettre en forme ?</p> <p><input type="radio"/> Jamais [0]</p> <p><input type="radio"/> Moins de 1 fois par mois [1]</p> <p><input type="radio"/> 1 fois par mois [2]</p> <p><input type="radio"/> 1 fois par semaine [3]</p> <p><input type="radio"/> Chaque jour ou presque [4]</p>
<p>2. Combien de verres standard consommez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?</p> <p><input type="radio"/> 1 ou 2 [0]</p> <p><input type="radio"/> 3 ou 4 [1]</p> <p><input type="radio"/> 5 ou 6 [2]</p> <p><input type="radio"/> 7 à 9 [3]</p> <p><input type="radio"/> 10 ou plus [4]</p>	<p>7. Dans les 12 derniers mois, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?</p> <p><input type="radio"/> Jamais [0]</p> <p><input type="radio"/> Moins de 1 fois par mois [1]</p> <p><input type="radio"/> 1 fois par mois [2]</p> <p><input type="radio"/> 1 fois par semaine [3]</p> <p><input type="radio"/> Chaque jour ou presque [4]</p>
<p>3. Au cours d'une même occasion, combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres standard ou plus d'alcool ?</p> <p><input type="radio"/> Jamais [0]</p> <p><input type="radio"/> Moins de 1 fois par mois [1]</p> <p><input type="radio"/> 1 fois par mois [2]</p> <p><input type="radio"/> 1 fois par semaine [3]</p> <p><input type="radio"/> Chaque jour ou presque [4]</p>	<p>8. Dans les 12 derniers mois, combien de fois avez-vous été incapable de vous souvenir de ce qui s'était passé la nuit précédente parce que vous aviez bu ?</p> <p><input type="radio"/> Jamais [0]</p> <p><input type="radio"/> Moins de 1 fois par mois [1]</p> <p><input type="radio"/> 1 fois par mois [2]</p> <p><input type="radio"/> 1 fois par semaine [3]</p> <p><input type="radio"/> Chaque jour ou presque [4]</p>
<p>4. Dans les douze derniers mois, combien de fois avez-vous observé que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire après avoir commencé ?</p> <p><input type="radio"/> Jamais [0]</p> <p><input type="radio"/> Moins de 1 fois par mois [1]</p> <p><input type="radio"/> 1 fois par mois [2]</p> <p><input type="radio"/> 1 fois par semaine [3]</p> <p><input type="radio"/> Chaque jour ou presque [4]</p>	<p>9. Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?</p> <p><input type="radio"/> Non [0]</p> <p><input type="radio"/> Oui mais pas dans l'année passée [2]</p> <p><input type="radio"/> Oui au cours de l'année dernière [4]</p>
<p>5. Dans les douze derniers mois, combien de fois le fait d'avoir bu de l'alcool, vous -a-t-il empêché de faire ce qu'on attendait normalement de vous ?</p> <p><input type="radio"/> Jamais [0]</p> <p><input type="radio"/> Moins de 1 fois par mois [1]</p> <p><input type="radio"/> 1 fois par mois [2]</p> <p><input type="radio"/> 1 fois par semaine [3]</p> <p><input type="radio"/> Chaque jour ou presque [4]</p>	<p>10. Est-ce qu'un parent, un ami, un médecin ou un autre professionnel de santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?</p> <p><input type="radio"/> Non [0]</p> <p><input type="radio"/> Oui mais pas dans l'année passée [2]</p> <p><input type="radio"/> Oui au cours de l'année dernière [4]</p>
<p>SCORE TOTAL : [---]</p>	<p>Interprétations : cf. section 4.2.a, partie II</p>

Source : J. B. Saunders (version française : <https://auditscreen.org/translations/>)

Annexe 4 : Échelle CIWA (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol) [38]

Questions	Réponses & Scores
<p>1. Nausées et vomissements Demandez : « Avez-vous mal au cœur ou des nausées ? Avez-vous vomi ? ». Observez :</p>	<p>[0] Pas de nausée ni vomissement [1] Nausées légères sans vomissement [4] Nausées intermittentes sèches (non productives, sans vomi, haut-le-cœur) [7] Nausées constantes, sèches et/ou avec vomissements</p>
<p>2. Tremblements Bras étendus, doigts écartés. Observez :</p>	<p>[0] Pas de tremblement [1] Non visibles, mais peuvent être perçus/sentis du bout des doigts [4] Modérés, le patient ayant les bras tendus [7] Sévères, même même sans les bras tendus</p>
<p>3. Sueurs paroxystiques Observez :</p>	<p>[0] Pas de sueur visible [1] Sueurs à peine perceptibles, paumes moites [4] Gouttes de sueur apparentes sur le front [7] Trempé de sueur</p>
<p>4. Anxiété Demandez : « Vous sentez-vous nerveux ? ». Observez :</p>	<p>[0] Pas d'anxiété, détendu [1] Légèrement anxieux [4] Modérément anxieux, sur ses gardes [7] Équivalent à des attaques de panique, comme celles observées dans des délires sévères ou dans des réactions schizophréniques aiguës</p>
<p>5. Agitation Observez :</p>	<p>[0] Activité normale [1] Activité normale légèrement accrue [4] Modérément nerveux et agité : ne tient pas en place, impatient [7] Marche de long en large pendant l'interview ou s'agite violemment</p>
<p>6. Troubles tactiles Demandez : « Avez-vous des légers fourmillements et démangeaisons, légères sensations de chaleur ou d'engourdissement ou avez-vous l'impression qu'il y a des insectes qui courent sur ou sous votre peau ? ». Observez :</p>	<p>[0] Aucun [1] Très peu de démangeaisons, de fourmillements, sensations de chaleur ou d'engourdissement [2] Peu de démangeaisons, de fourmillements, sensations de chaleur ou d'engourdissement [3] Démangeaisons, fourmillements, sensations de chaleur ou d'engourdissement modérés [4] Hallucinations modérément sévères [5] Hallucinations sévères [6] Hallucinations extrêmement sévères [7] Hallucinations continues</p>
<p>7. Troubles auditifs Demandez : « Êtes-vous plus sensible aux sons qui vous entourent ? Sont-ils plus stridents ? Vous font-ils peur ? Entendez-vous un son qui vous agace, vous irrite ? Avez-vous l'impression de percevoir (ou entendre) des sons et des bruits qui n'existent pas ? ». Observez :</p>	<p>[0] Aucun [1] Très légèrement stridents ou effrayants [2] Peu stridents ou effrayants [3] Modérément stridents ou effrayants [4] Hallucinations modérément sévères [5] Hallucinations sévères [6] Hallucinations extrêmement sévères [7] Hallucinations continues</p>

<p>8. Troubles visuels Demandez : « La lumière vous paraît-elle trop vive ? Sa couleur est-elle différente ? Vous fait-elle mal aux yeux ? Est-ce que vous voyez quelque chose qui vous perturbe, qui vous dérange ? Avez-vous l'impression de voir des choses qui n'existent pas réellement autour de vous ? ». Observez :</p>	<p>[0] Absents [1] Très légèrement [2] Peu sensibles [3] Moyennement sensibles [4] Hallucinations modérément sévères [5] Hallucinations sévères [6] Hallucinations extrêmement sévères [7] Hallucinations continues</p>
<p>9. Céphalées, tête lourde Demandez : « Avez-vous des sensations étranges à la tête ? Avez-vous l'impression que quelque chose serre votre tête ? Avez-vous l'impression d'avoir la tête dans un étau ou que votre tête va éclater ? Avez-vous l'impression d'avoir une bande autour de la tête ? ». Observez :</p>	<p>[0] Absentes [1] Très légères [2] Légères [3] Modérées [4] Modérément sévères [5] Sévères [6] Très sévères [7] Extrêmement sévères</p>
<p>10. Orientation et obnubilation Demandez : « Quel jour sommes-nous ? Quelle est la date ? Où êtes-vous ? Qui suis-je ? ».</p>	<p>[0] Orienté et peut additionner une série de nombres [1] Ne peut additionner une série de nombres ou est incertain de la date [2] Erreur de date de moins de 2 jours [3] Erreur de date de plus de 2 jours [4] Désorienté dans l'espace et/ou par rapport aux personnes</p>
<p>Interprétations : cf. Tableau 22 p. 144</p>	<p>SCORE TOTAL : [---]</p>

Source : version français, Société Française d'Alcoologie (2015)

Annexe 5 : Index de Cushman – Index de gravité du syndrome de sevrage alcoolique [38]

SIGNES CLINIQUES	SCORE			
	0	1	2	3
Fréquence cardiaque (battements/minute)	< 80	81 - 100	101 - 120	> 120
Pression artérielle systolique				
18 à 30 ans	< 125	126 - 135	136 - 145	> 145
31 à 50 ans	< 135	136 - 145	146 - 155	> 155
> 50 ans	< 145	146 - 155	156 - 165	> 165
Fréquence respiratoire	< 16	16 - 25	26 - 35	> 35
Tremblements	Absence	Main	Membre supérieur	Généralisés
Sueurs	Absence	Paumes	Paumes et front	Généralisés
Agitation	Absence	Discrète	Généralisée et contrôlable	Généralisée et incontrôlable
Troubles sensoriels	Absence	Phonophobie, photophobie et prurit	Hallucinations critiquées (i.e. constatées et critiquées par le patient)	Hallucinations non critiquées (i.e. non aperçues, non constatées donc non critiquées par le patient)
SCORE TOTAL : [---]	Interprétations : cf. Tableau 22 p. 144			

Source : Société Française d'Alcoologie (2015)

Bibliographie

- [1] S. Spilka *et al.*, « Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017 », *Tendances* n° 123. *OFDT*, p. 8 p., 2018, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/les-drogues-17-ans-analyse-de-lenquete-escapad-2017-tendances-123-fevrier-2018/>
- [2] A. Philippon *et al.*, « Consommation et approvisionnement en alcool à 17 ans en France : résultats de l'enquête ESCAPAD 2017 », *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, vol. 5-6, p. 109-15, 2019, [En ligne]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2019/5-6/2019_5-6_3.html
- [3] Santé publique France, « Baromètres de Santé publique France », *Santé publique France*, 2020. <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france> (consulté le 26 septembre 2020).
- [4] J.-B. Richard, R. Andler, C. Cogordan, S. Spilka, V. Nguyen-Thanh, et le groupe Baromètre de Santé publique France 2017, « La consommation d'alcool chez les adultes en France en 2017. », *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, n° 5-6, p. 89-97, 2019, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/alcool/documents/article/la-consommation-d-alcool-chez-les-adultes-en-france-en-2017>
- [5] Alcool-Info-Service, « Le produit alcool - L'alcool c'est quoi ? », *Alcool-Info-Service*, 2020. <https://www.alcool-info-service.fr/alcool/boissons-alcoolisees/verre-alcool> (consulté le 28 septembre 2020).
- [6] I. Obradovic, « Représentations, motivations et trajectoires d'usage de drogues à l'adolescence », *Tendances* n° 122. *OFDT*, p. 8 p., 2017, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/representations-motivations-et-trajectoires-dusage-de-drogues-ladolescence-tendances-122-janvier-2018/>
- [7] Santé publique France, « Alcool : où sont les Français ? », 2020, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/consommation-d-alcool-en-france-ou-en-sont-les-francais>
- [8] Santé publique France, « Bulletin de santé publique alcool en Ile-de-France. Janvier 2020. », 2020, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ile-de-france/documents/bulletin-regional/2020/bulletin-de-sante-publique-alcool-en-ile-de-france.-janvier-2020>
- [9] I. Obradovic, J. Morel d'Arleux, A. Lermenier-Jeannet, et C. Palle, « Drugs and drugs addiction in France: recent trends ans perspectives », 2019, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/SummaryDDAF2019.pdf>
- [10] C. Bonaldi et C. Hill, « La mortalité attribuable à l'alcool en France en 2015 », *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, n° (5-6), p. 97-108, 2019, [En ligne]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/5-6/2019_5-6_2.html
- [11] P. Kopp, « Le coût social des drogues en France », *Note de synthèse. OFDT*, p. 10 p., 2015, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/le-cout-social-des-drogues-en-france/>
- [12] J. P. Connor, P. S. Haber, et W. D. Hall, « Alcohol use disorders », *Lancet*, n° 387, p. 988-98, 2016, doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00122-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00122-1).
- [13] J. Rehm *et al.*, « The tangible common denominator of substance use disorders: a reply to commentaries to Rehm et al. (2013a) », *Alcohol and Alcoholism*, n° 49(1), p. 118-22, 2014, doi: <https://doi.org/10.1093/alcac/agt171>.

- [14] J. Rehm *et al.*, « The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease - an update », *Addiction*, n° 112(6), p. 968-1001, 2017, doi: <https://doi.org/10.1111/add.13757>.
- [15] World Health Organization, « Status report on alcohol consumption, harm and policy responses in 30 European countries 2019 », WHO Regional Office for Europe, 2019. Consulté le: 26 mai 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2019/status-report-on-alcohol-consumption,-harm-and-policy-responses-in-30-european-countries-2019>
- [16] World Health Organization, « Global status report on alcohol and health 2018 », 2018. Consulté le: 26 mai 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>
- [17] F. Paille et M. Reynaud, « L'alcool, une des toutes premières causes d'hospitalisation en France », *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, n° 24-25, p. 440-9, 2015, [En ligne]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/24-25/2015_24-25_1.html
- [18] A.-C. Brisacier *et al.*, « Drogues et addictions, données essentielles », *OFDT*, p. 199 p., 2019, Consulté le: 28 mai 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/ouvrages-collectifs/drogues-et-addictions-donnees-essentielles/>
- [19] D. Jezewski-Serra *et al.*, « Morbidité et létalité hospitalières liées aux maladies alcooliques du foie en 2008 en France. », *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, n° 16-17-18, p. 191-4, 2013, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/alcool/documents/article/morbidite-et-letalite-hospitalieres-liees-aux-maladies-alcooliques-du-foie-en-2008-en-france>
- [20] C. Palle, « Les évolutions récentes de la consommation d'alcool en France et de ses conséquences », *OFDT*, p. 18 p., 2020, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabAlcool2000-2018.pdf>
- [21] X. Laqueille, M. Lacombe, et A. Dervaux, « Aspects épidémiologiques de l'alcoolodépendance », *La Presse Médicale*, vol. 47(6), p. 535-46, 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.04.009>.
- [22] M. McKee et A. Britton, « The positive relationship between alcohol and heart disease in eastern Europe: potential physiological mechanisms », *Journal of the Royal Society of Medicine*, n° 91(8), p. 402-7, 1998, doi: <https://doi.org/10.1177/014107689809100802>.
- [23] A. M. Wood *et al.*, « Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies », *Lancet*, vol. 391, p. 1513-23, 2018, doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30134-X).
- [24] J. Zhao, T. Stockwell, A. Roemer, T. Naimi, et T. Chikritzhs, « Alcohol consumption and mortality from coronary heart disease : an updated meta-analysis of cohort studies », *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, vol. 78(3), p. 375-86, 2017, doi: <https://doi.org/10.15288/jsad.2017.78.375>.
- [25] World Cancer Research Fund et Continuous Update Project (CUP), « Alcoholic drinks and the risk of cancer », 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/alcoholic-drinks/>
- [26] K. D. Shield *et al.*, « New cancer cases in France in 2015 attributable to different levels of alcohol consumption », *Addiction*, vol. 113(2), p. 247-56, doi: <https://doi.org/10.1111/add.14009>.
- [27] Observatoire Nationale Interministériel de la Sécurité Routière (ONISR), « La sécurité routière en France. Bilan de l'accidentalité de l'année 2019 », ONISR, Paris, 2020. [En

- ligne]. Disponible sur: <https://www.onisr.securite-routiere.gouv.fr/etat-de-l-insecurite-routiere/bilans-annuels-de-la-securite-routiere/bilan-2019-de-la-securite-routiere>
- [28] J.-L. Martin, B. Gadegbeku, D. Wu, V. Viallon, et B. Laumon, « Résultats de l'étude 2016 - Stupéfiants et Accidents Mortels - (ActuSAM) », *IFSTTAR. ONISR*, 2020. <https://www.onisr.securite-routiere.gouv.fr/etudes-et-recherches/risques-comportementaux/alcool-stupefiants/resultats-de-l-etude-2016-%C2%AB-stupefiants-et-accidents-mortels-%C2%BB-actusam> (consulté le 6 septembre 2021).
- [29] C. Knott, B. Steven, et B. Annie, « Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes : a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies », *Diabetes Care*, vol. 38(9), p. 1804-12, 2015, doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0710>.
- [30] Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT), « Quantité d'alcool mis en vente par habitant âgé de 15 ans et plus depuis 1961 (en litres équivalents d'alcool pur) », *OFDT*, 2020. <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/alcool-evolution-des-quantites-consommees-par-habitant-age-de-15-ans-et-plus-depuis-1961-en-litres-equivalents-dalcool-pur/> (consulté le 10 juillet 2021).
- [31] European Commission, « European core health indicator (ECHI) », *European Commission*. https://ec.europa.eu/health/indicators_data/indicators_en (consulté le 21 juin 2021).
- [32] C. Palle, « Les évolutions de la consommation d'alcool en France et ses conséquences 2000-2018 », p. 17 p., 2019, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabAlcool2000-2018.pdf>
- [33] Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT), « À propos d'EROPP 2018 », *OFDT*. <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/eropp/> (consulté le 10 juillet 2021).
- [34] S. Spilka, O. Le Nézet, E. Janssen, A. Brissot, A. Philippon, et S. Chyderiotis, « Drogues : perceptions des produits, des politiques publiques et des usagers », *Tendances n° 131. OFDT*, p. 8 p., 2019, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/drogues-perceptions-des-produits-des-politiques-publiques-et-des-usagers-tendances-131-avril-2019/>
- [35] Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA), « Qu'est-ce qu'une drogue », *MILDECA*, 2015. <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-drogue> (consulté le 12 juillet 2021).
- [36] MILDECA, « Alcool et publicité », *Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA)*, 2021. <https://www.drogues.gouv.fr/ce-que-dit-la-loi/en-matiere-dalcool/alcool-publicite> (consulté le 4 août 2021).
- [37] MILDECA, « Alcool et mineurs », *Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA)*, 2017. <https://www.drogues.gouv.fr/ce-que-dit-la-loi/en-matiere-dalcool/alcool-mineurs> (consulté le 4 août 2021).
- [38] Société Française d'Alcoologie (SFA), « Mésusage de l'alcool, dépistage, diagnostic et traitement. Recommandation de bonne pratique. », *Alcoologie et Addictologie*, vol. 37(1), p. 5-84, 2015, [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sfalcoologie.asso.fr/page.php?choix=A10>
- [39] Santé publique France et Institut national du cancer, « Avis d'experts relatif à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool en France organisé par Santé publique France et l'Institut national du cancer », *Santé publique France*, p. 149 p., 2017,

- [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/liste-des-actualites/avis-d-experts-relatif-a-l-evolution-du-discours-public-en-matiere-de-consommation-d-alcool-en-france-organise-par-sante-publique-france-et-l-insti>
- [40] World Health Organization, « International guide for monitoring alcohol consumption and related harm », Genève, WHO/MSD/MSB/00.4, 2000. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66529>
- [41] Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « Nouvel aide-mémoire de l’OMS/Europe : des mesures politiques sont nécessaires pour réduire les cancers imputables à la consommation d’alcool », *Bureau régional de l’OMS pour l’Europe*. <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/news/news/2020/11/new-who-europe-factsheet-policy-action-needed-to-reduce-cancers-attributable-to-alcohol-use> (consulté le 19 juillet 2021).
- [42] Inserm CépiDC, « Classification internationale des maladies (CIM) », *Inserm CépiDC*. <https://www.cepidc.inserm.fr/causes-medicales-de-deces/classification-internationale-des-maladies-cim> (consulté le 17 juillet 2021).
- [43] World Health Organization (WHO), « International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) », *WHO*. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases> (consulté le 17 juillet 2021).
- [44] Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « Assemblée mondiale de la Santé - Actualités du 25 mai 2019 : Classification internationale des maladies », *OMS*. <https://www.who.int/fr/news/item/25-05-2019-world-health-assembly-update> (consulté le 17 juillet 2021).
- [45] B. Rolland, « 57. Définitions et classifications des troubles de l’usage d’alcool », in *Traité d’addictologie*, vol. 2e éd., Cachan: Lavoisier, 2016, p. 440-443. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/traité-d-addictologie--9782257206503-p-440.htm>
- [46] WHO, « ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics », *ICD WHO*, 2019. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1580466198> (consulté le 6 août 2021).
- [47] WHO, « CIM-10 Version : 2008 », *ICD WHO*. <https://icd.who.int/browse10/2008/fr#/F10.1> (consulté le 5 août 2021).
- [48] American Psychiatric Association (Traduction française par J.-D. GUELFY et al.), *DSM-IV TR - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux - Texte Révisé*, Quatrième édition, Masson. Paris, 2003.
- [49] American Psychiatric Association (APA), *DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 5th ed. APA, Washington, DC, 2013.
- [50] B. Rolland, « Trouble de l’usage d’alcool : les nouvelles méthodes d’évaluation », *La Lettre du Pharmacologue*, vol. 28, n° 2, p. 59-65, 2014, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/lettre-pharmacologue/trouble-usage-alcool-nouvelles-methodes-evaluation>
- [51] National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, « Alcohol Use Disorder: A Comparison Between DSM-IV and DSM-5 », juillet 2016. <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/dsmfactsheet/dsmfact.htm> (consulté le 8 mai 2022).
- [52] P. de Timary, « 5 - Les mécanismes biologiques de la dépendance à l’alcool », in *L’alcoolisme est-il une fatalité ?*, Wavre: Mardaga, 2016, p. 57-74. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/l-alcoolisme-est-il-une-fatalite--9782804702779-p-57.htm>

- [53] M. Naassila, « Bases neurobiologiques de l'addiction à l'alcool », *La Presse Médicale*, vol. 47, n° 6, p. 554-564, juin 2018, doi: 10.1016/j.lpm.2017.12.001.
- [54] M. Dematteis et L. Pennel, « 4. Théories neurobiologiques de l'addiction », in *Traité d'addictologie*, vol. 2e éd., Cachan: Lavoisier, 2016, p. 56-71. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/traite-d-addictologie--9782257206503-p-56.htm>
- [55] M. Naassila, F. Coune, J. Jeanblanc, et M. D. C. Gonzales Marin, « Rôle de la sensibilisation aux effets stimulants de l'alcool dans l'addiction et implication de la plasticité synaptique hippocampique », *European Psychiatry*, vol. 30, n° 8, Supplement, p. S107-S108, nov. 2015, doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.09.203.
- [56] Y. Cai *et al.*, « The neurodevelopmental role of dopaminergic signaling in neurological disorders », *Neuroscience Letters*, vol. 741, p. 135540, janv. 2021, doi: 10.1016/j.neulet.2020.135540.
- [57] M. O. Klein, D. S. Battagello, A. R. Cardoso, D. N. Hauser, J. C. Bittencourt, et R. G. Correa, « Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases », *Cell Mol Neurobiol*, vol. 39, n° 1, p. 31-59, janv. 2019, doi: 10.1007/s10571-018-0632-3.
- [58] M. Solinas, P. Belujon, P. O. Fernagut, M. Jaber, et N. Thiriet, « Dopamine and addiction: what have we learned from 40 years of research », *J Neural Transm (Vienna)*, vol. 126, n° 4, p. 481-516, avr. 2019, doi: 10.1007/s00702-018-1957-2.
- [59] J. Xin, T. Fan, P. Guo, et J. Wang, « Identification of functional divergence sites in dopamine receptors of vertebrates », *Computational Biology and Chemistry*, vol. 83, p. 107140, déc. 2019, doi: 10.1016/j.compbiolchem.2019.107140.
- [60] W. Schultz, « Predictive reward signal of dopamine neurons », *J Neurophysiol*, vol. 80, n° 1, p. 1-27, juill. 1998, doi: 10.1152/jn.1998.80.1.1.
- [61] M.-P. Martres, « Les systèmes de neurotransmission centraux et leur implication dans les psychoses », *Thérapie*, vol. 63, n° 3, Art. n° 3, mai 2008, doi: 10.2515/therapie:2008030.
- [62] M. Gielen, « Fonctionnement des récepteurs-canaux du glutamate : Des protéines responsables de la transmission synaptique excitatrice », *Med Sci (Paris)*, vol. 26, n° 1, p. 65-72, janv. 2010, doi: 10.1051/medsci/201026165.
- [63] C. Jin et S. Ma, « Recent advances in the medicinal chemistry of group II and group III mGlu receptors », *Medchemcomm*, vol. 8, n° 3, p. 501-515, janv. 2017, doi: 10.1039/c6md00612d.
- [64] F. Alasmari, S. Goodwani, R. E. McCullumsmith, et Y. Sari, « Role of glutamatergic system and mesocorticolimbic circuits in alcohol dependence », *Prog Neurobiol*, vol. 171, p. 32-49, déc. 2018, doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.10.001.
- [65] B. Förster, P. A. Castro, G. Moraga-Cid, et L. G. Aguayo, « Potentiation of Gamma Aminobutyric Acid Receptors (GABAAR) by Ethanol: How Are Inhibitory Receptors Affected? », *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 10, p. 17, 2016, doi: 10.3389/fncel.2016.00114.
- [66] M.-A. Enoch, « The Role of GABAA Receptors in the Development of Alcoholism », *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 90, n° 1, p. 95-104, juill. 2008, doi: 10.1016/j.pbb.2008.03.007.
- [67] J. Liang et R. W. Olsen, « Role of GABAA receptors in alcohol use disorders suggested by chronic intermittent ethanol (CIE) rodent model », *Mol Brain*, vol. 10, n° 1, p. 45, sept. 2017, doi: 10.1186/s13041-017-0325-8.
- [68] D. J. David et A. M. Gardier, « Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive », *L'Encéphale*, vol. 42, n° 3, p. 255-263, juin 2016, doi: 10.1016/j.encep.2016.03.012.

- [69] C. A. Marcinkiewicz, E. G. Lowery-Gionta, et T. L. Kash, « Serotonin's Complex Role in Alcoholism: Implications for Treatment and Future Research », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 40, n° 6, p. 1192-1201, juin 2016, doi: 10.1111/acer.13076.
- [70] L. Kirby, F. Zeeb, et C. Winstanley, « Contributions of Serotonin in Addiction Vulnerability », *Neuropharmacology*, vol. 61, n° 3, p. 421-432, sept. 2011, doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.03.022.
- [71] A. Belmer, O. L. Patkar, K. M. Pitman, et S. E. Bartlett, « Serotonergic Neuroplasticity in Alcohol Addiction », *Brain Plast*, vol. 1, n° 2, p. 177-206, juin 2016, doi: 10.3233/BPL-150022.
- [72] S. K. Prajapati, S. Bhaseen, S. Krishnamurthy, et A. N. Sahu, « Neurochemical Evidence of Preclinical and Clinical Reports on Target-Based Therapy in Alcohol Use Disorder », *Neurochem Res*, vol. 45, n° 2, p. 491-507, févr. 2020, doi: 10.1007/s11064-019-02944-9.
- [73] K. J. Sher, E. R. Grekin, et N. A. Williams, « The development of alcohol use disorders », *Annu Rev Clin Psychol*, vol. 1, p. 493-523, 2005, doi: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144107.
- [74] B. Duko, G. Pereira, K. Betts, R. J. Tait, J. Newnham, et R. Alati, « Associations of prenatal alcohol exposure and offspring harmful alcohol use: findings from the Raine Study », *Drug Alcohol Depend*, vol. 217, p. 108305, déc. 2020, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108305.
- [75] A. I. Mellentin *et al.*, « The risk of offspring developing substance use disorders when exposed to one versus two parent(s) with alcohol use disorder : A nationwide, register-based cohort study », *Journal of Psychiatric Research*, vol. 80, p. 52-58, sept. 2016, doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.06.001.
- [76] M. L. Kelley *et al.*, « Parentification and family responsibility in the family of origin of adult children of alcoholics », *Addict Behav*, vol. 32, n° 4, p. 675-685, avr. 2007, doi: 10.1016/j.addbeh.2006.06.010.
- [77] D. A. Ellis, R. A. Zucker, et H. E. Fitzgerald, « The role of family influences in development and risk », *Alcohol Health Res World*, vol. 21, n° 3, p. 218-226, 1997.
- [78] C. Voogt *et al.*, « Alcohol-related cognitions in children (aged 2-10) and how they are shaped by parental alcohol use: A systematic review », *Drug Alcohol Depend*, vol. 177, p. 277-290, août 2017, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.04.006.
- [79] J. M. Campbell et T. P. Oei, « A cognitive model for the intergenerational transference of alcohol use behavior », *Addict Behav*, vol. 35, n° 2, p. 73-83, févr. 2010, doi: 10.1016/j.addbeh.2009.09.013.
- [80] S. H. W. Mares, L. L. Stone, A. Lichtwarck-Aschoff, et R. C. M. E. Engels, « Alcohol expectancies in young children and how this relates to parental alcohol use », *Addict Behav*, vol. 45, p. 93-98, juin 2015, doi: 10.1016/j.addbeh.2015.01.007.
- [81] E. Kuntsche et S. Kuntsche, « Even in early childhood offspring alcohol expectancies correspond to parental drinking », *Drug Alcohol Depend*, vol. 183, p. 51-54, févr. 2018, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.10.024.
- [82] M. Sudhinaraset, C. Wigglesworth, et D. T. Takeuchi, « Social and Cultural Contexts of Alcohol Use », *Alcohol Res*, vol. 38, n° 1, p. 35-45, 2016, Consulté le: 15 août 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872611/>
- [83] E. C. Blustein *et al.*, « The Association of Low Parental Monitoring With Early Substance Use in European American and African American Adolescent Girls », *J Stud Alcohol Drugs*, vol. 76, n° 6, p. 852-861, nov. 2015, doi: 10.15288/jsad.2015.76.852.
- [84] T. Huckle, R. Q. You, et S. Casswell, « Socio-economic status predicts drinking patterns but not alcohol-related consequences independently », *Addiction*, vol. 105, n° 7, p. 1192-1202, juill. 2010, doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.02931.x.

- [85] M. Skeer, M. C. McCormick, S.-L. T. Normand, S. L. Buka, et S. E. Gilman, « A Prospective Study of Familial Conflict, Psychological Stress, and the Development of Substance Use Disorders in Adolescence », *Drug Alcohol Depend*, vol. 104, n° 1-2, p. 65-72, sept. 2009, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.03.017.
- [86] E. Just-Østergaard, E. L. Mortensen, et T. Flensburg-Madsen, « Major life events and risk of alcohol use disorders: a prospective cohort study », *Addiction*, vol. 113, n° 1, p. 25-33, janv. 2018, doi: 10.1111/add.13947.
- [87] A. J. Ksinan, R. L. Smith, P. B. Barr, et A. T. Vazsonyi, « The Associations of Polygenic Scores for Risky Behaviors and Parenting Behaviors with Adolescent Externalizing Problems », *Behav Genet*, juill. 2021, doi: 10.1007/s10519-021-10079-3.
- [88] R. F. Farmer, J. M. Gau, J. R. Seeley, D. B. Kosty, K. J. Sher, et P. M. Lewinsohn, « Internalizing and Externalizing Disorders as Predictors of Alcohol Use Disorder Onset during Three Developmental Periods », *Drug Alcohol Depend*, vol. 164, p. 38-46, juill. 2016, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.04.021.
- [89] M. C. Fenton, T. Geier, K. Keyes, A. E. Skodol, B. F. Grant, et D. S. Hasin, « Combined role of childhood maltreatment, family history, and gender in the risk for alcohol dependence », *Psychol Med*, vol. 43, n° 5, p. 1045-1057, mai 2013, doi: 10.1017/S0033291712001729.
- [90] K. M. Keyes, M. L. Hatzenbuehler, et D. S. Hasin, « Stressful life experiences, alcohol consumption, and alcohol use disorders: the epidemiologic evidence for four main types of stressors », *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 218, n° 1, p. 1-17, nov. 2011, doi: 10.1007/s00213-011-2236-1.
- [91] M. Haller, E. Handley, L. Chassin, et K. Bountress, « Developmental cascades: Linking adolescent substance use, affiliation with substance use promoting peers, and academic achievement to adult substance use disorders », *Dev Psychopathol*, vol. 22, n° 4, p. 899-916, nov. 2010, doi: 10.1017/S0954579410000532.
- [92] N. Ramoz et P. Gorwood, « Aspects génétiques de l'alcool-dépendance », *La Presse Médicale*, vol. 47, n° 6, p. 547-553, juin 2018, doi: 10.1016/j.lpm.2017.07.007.
- [93] S. Sanchez-Roige, A. A. Palmer, et T.-K. Clarke, « Recent Efforts to Dissect the Genetic Basis of Alcohol Use and Abuse », *Biol Psychiatry*, vol. 87, n° 7, p. 609-618, avr. 2020, doi: 10.1016/j.biopsych.2019.09.011.
- [94] P. A. Geoffroy, M. Guetta, et B. Étain, « La génétique en psychiatrie : aspects fondamentaux », *L'information psychiatrique*, vol. 92, n° 4, p. 305-315, avr. 2016, Consulté le: 10 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2016-4-page-305.htm>
- [95] M.-A. Roy, C. Mérette, et M. Maziade, « Introduction à la psychiatrie génétique : Progrès vers la découverte des gènes de susceptibilité aux troubles psychiatriques », *Can J Psychiatry*, vol. 46, n° 1, p. 52-60, févr. 2001, doi: 10.1177/070674370104600108.
- [96] B. Verhulst, M. C. Neale, et K. S. Kendler, « The heritability of alcohol use disorders : a meta-analysis of twin and adoption studies », *Psychol Med*, vol. 45, n° 5, p. 1061-1072, avr. 2015, doi: 10.1017/S0033291714002165.
- [97] « Génétique_SNP », *Université Pierre & Marie Curie, La Science à Paris*. http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/polymorphisme/snp.html (consulté le 31 août 2021).
- [98] National Human Research Institute, « Genome-Wide Association Studies Fact Sheet », *Genome.gov*, 17 août 2020. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Genome-Wide-Association-Studies-Fact-Sheet> (consulté le 25 août 2021).
- [99] H. J. Edenberg et T. Foroud, « Genetics and alcoholism », *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 10, n° 8, p. 487-494, août 2013, doi: 10.1038/nrgastro.2013.86.

- [100] Inserm (dir.) - Institut national de la santé et de la recherche, *Réduction des dommages associés à la consommation d'alcool*. Montrouge : EDP Sciences, 2021. Consulté le: 10 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/10608/10900>
- [101] L. J. Bierut *et al.*, « ADH1B is associated with alcohol dependence and alcohol consumption in populations of European and African ancestry », *Mol Psychiatry*, vol. 17, n° 4, p. 445-450, avr. 2012, doi: 10.1038/mp.2011.124.
- [102] M. Naassila, « Chapitre 3. Neurobiologie de l'addiction », in *Addictions et comorbidités*, Paris: Dunod, 2014, p. 25-54. doi: 10.3917/dunod.cpnfl.2014.01.0025.
- [103] E. Pinto et M. Anseau, « Facteurs génétiques de l'alcool-dépendance », *L'Encéphale*, vol. 35, n° 5, p. 461-469, oct. 2009, doi: 10.1016/j.encep.2008.03.008.
- [104] A. Koenke, G. Ponce, J. Troya-Balseca, T. Palomo, et J. Hoenicka, « Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1 Gene, and Addiction Vulnerability », *Int J Mol Sci*, vol. 21, n° 7, p. E2516, avr. 2020, doi: 10.3390/ijms21072516.
- [105] R. L. Bell *et al.*, « Ethanol-Associated Changes in Glutamate Reward Neurocircuitry: A Minireview of Clinical and Preclinical Genetic Findings », *Prog Mol Biol Transl Sci*, vol. 137, p. 41-85, 2016, doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.10.018.
- [106] R. Cacciaglia *et al.*, « A risk variant for alcoholism in the NMDA receptor affects amygdala activity during fear conditioning in humans », *Biol Psychol*, vol. 94, n° 1, p. 74-81, sept. 2013, doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.05.006.
- [107] G. Schumann *et al.*, « Systematic analysis of glutamatergic neurotransmission genes in alcohol dependence and adolescent risky drinking behavior », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 65, n° 7, p. 826-838, juill. 2008, doi: 10.1001/archpsyc.65.7.826.
- [108] M.-C. Domart *et al.*, « Association between a polymorphism in the promoter of a glutamate receptor subunit gene (GRIN2A) and alcoholism », *Addict Biol*, vol. 17, n° 4, p. 783-785, juill. 2012, doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00321.x.
- [109] T. T. Mallard, J. R. Ashenurst, K. P. Harden, et K. Fromme, « GABRA2, alcohol, and illicit drug use: an event-level model of genetic risk for polysubstance use », *J Abnorm Psychol*, vol. 127, n° 2, p. 190-201, févr. 2018, doi: 10.1037/abn0000333.
- [110] D. Li, A. Sulovari, C. Cheng, H. Zhao, H. R. Kranzler, et J. Gelernter, « Association of gamma-aminobutyric acid A receptor $\alpha 2$ gene (GABRA2) with alcohol use disorder », *Neuropsychopharmacology*, vol. 39, n° 4, p. 907-918, mars 2014, doi: 10.1038/npp.2013.291.
- [111] « Haplotype », *Genome.gov*. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/haplotype> (consulté le 29 mars 2022).
- [112] M. Koulentaki et E. Kouroumalis, « GABAA receptor polymorphisms in alcohol use disorder in the GWAS era », *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 235, n° 6, p. 1845-1865, juin 2018, doi: 10.1007/s00213-018-4918-4.
- [113] F. W. Lohoff, « Pharmacotherapies and personalized medicine for alcohol use disorder : a review », *Pharmacogenomics*, vol. 21, n° 15, p. 1117-1138, oct. 2020, doi: 10.2217/pgs-2020-0079.
- [114] M. Calabrò *et al.*, « Psychiatric disorders and SLC6A4 gene variants: possible effects on alcohol dependence and alzheimer's disease », *Mol Biol Rep*, vol. 47, n° 1, p. 191-200, janv. 2020, doi: 10.1007/s11033-019-05119-5.
- [115] K. Villalba, J. Attonito, A. Mendy, J. G. Devieux, J. Gasana, et T. M. Dorak, « A meta-analysis of the associations between the SLC6A4 promoter polymorphism (5HTTLPR) and the risk for alcohol dependence », *Psychiatr Genet*, vol. 25, n° 2, p. 47-58, avr. 2015, doi: 10.1097/YPG.0000000000000078.
- [116] M. D. Thompson et G. A. Kenna, « Variation in the Serotonin Transporter Gene and Alcoholism: Risk and Response to Pharmacotherapy », *Alcohol Alcohol*, vol. 51, n° 2, p. 164-171, mars 2016, doi: 10.1093/alcalc/agv090.

- [117] M.-A. Lorient et P. Beaune, « La pharmacogénétique : le lien entre gènes et réponse aux médicaments », *Med Sci (Paris)*, vol. 20, n° 6-7, Art. n° 6-7, juin 2004, doi: 10.1051/medsci/2004206-7634.
- [118] C. Dano, F. Le Geay, et M. Brière, « Diagnostic et prise en charge des troubles de l'usage d'alcool : données récentes », *L'Encéphale*, vol. 40, n° 3, p. 276-285, juin 2014, doi: 10.1016/j.encep.2014.05.001.
- [119] O. Cottencin, D. Guardia, L. Karila, et B. Rolland, « Alcoologie clinique », *La Presse Médicale*, vol. 41, n° 12, p. 1248-1258, déc. 2012, doi: 10.1016/j.lpm.2012.07.032.
- [120] L. Ritz, A. L. Pitel, F. Vabret, F. Eustache, et H. Beaunieux, « Alcoolodépendance : atteintes neuropsychologiques et diagnostics différentiels », *Revue de neuropsychologie*, vol. 4, n° 3, p. 196-205, déc. 2012, Consulté le: 21 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cairn.info/revue-de-neuropsychologie-2012-3-page-196.htm>
- [121] J. B. Saunders, O. G. Aasland, T. F. Babor, J. R. De La Fuente, et M. Grant, « Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II », *Addiction*, vol. 88, n° 6, p. 791-804, 1993, doi: 10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x.
- [122] J. Liskola *et al.*, « AUDIT and AUDIT-C as screening instruments for alcohol problem use in adolescents », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 188, p. 266-273, juill. 2018, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.04.015.
- [123] J. B. Saunders, « AUDIT translations », *AUDIT_Alcohol Use Disorders Identification Test*. <https://auditscreen.org/translations/> (consulté le 22 avril 2022).
- [124] D. Raistrick, N. Heather, et C. Godfrey, « Review of the effectiveness of treatment for alcohol problems. », National Treatment Agency, London, Report, 2006. Consulté le: 22 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.drugsandalcohol.ie/6153/>
- [125] European Medicines Agency, « Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence », *London : European Medicines Agency*, p. 17, févr. 2010, [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence_en.pdf
- [126] Société Française d'Alcoologie et Société Française de Gériatrie et de Gériatrie, « Question 3 – Quels sont les moyens du repérage des risques liés à ces consommations chez les personnes âgées? », *Recommandations 2013 - Personnes âgées et consommation d'alcool*, p. 5, 2013, [En ligne]. Disponible sur: http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/SFA_R2013-SeniorsQ3.pdf
- [127] T. F. Babor, J. C. Higgins-Biddle, J. B. Saunders, et M. G. Monteiro, « AUDIT : the Alcohol Use Disorders Identification Test : guidelines for use in primary health care », *WHO/MSD/MSB/01.6a*, p. 41, nov. 2001, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/audit-the-alcohol-use-disorders-identification-test-guidelines-for-use-in-primary-health-care>
- [128] K. Bush, D. R. Kivlahan, M. B. McDonell, S. D. Fihn, K. A. Bradley, et for the Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP), « The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C) : An Effective Brief Screening Test for Problem Drinking », *Archives of Internal Medicine*, vol. 158, n° 16, p. 1789-1795, sept. 1998, doi: 10.1001/archinte.158.16.1789.
- [129] C. P. O'Brien, « The CAGE questionnaire for detection of alcoholism: a remarkably useful but simple tool », *JAMA*, vol. 300, n° 17, p. 2054-2056, nov. 2008, doi: 10.1001/jama.2008.570.
- [130] G. Brousse, J. Geneste-Saelens, J. Cabe, et O. Cottencin, « Alcool et urgences », *La Presse Médicale*, vol. 47, n° 7-8, p. 667-676, juill. 2018, doi: 10.1016/j.lpm.2018.06.001.

- [131] A.-V. Dewost, P. Michaud, S. Arfaoui, P. Gache, et S. Lancrenon, « Fast Alcohol Consumption Evaluation: A Screening Instrument Adapted for French General Practitioners », *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, vol. 30, n° 11, p. 1889-1895, 2006, doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00226.x.
- [132] J. P. Allen, V. B. Wilson, et National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (U.S.), « Instrument Fact Sheets : TWEAK », in *Assessing alcohol problems : a guide for clinicians and researchers*, Second., vol. No. 03-3745 Revised 2003, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2003, p. 649-651. [En ligne]. Disponible sur: https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/assessingalcohol/InstrumentPDFs/74_TWEAK.pdf
- [133] A. W. K. Chan, E. A. Pristach, J. W. Welte, et M. Russell, « Use of the TWEAK Test in Screening for Alcoholism/ Heavy Drinking in Three Populations », *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, vol. 17, n° 6, p. 1188-1192, 1993, doi: 10.1111/j.1530-0277.1993.tb05226.x.
- [134] « Sensibilité et spécificité d'un test diagnostique / Société Française de Médecine d'Urgence - SFMU ». <https://www.sfmou.org/fr/vie-professionnelle/outils-professionnels/ebm/sesp> (consulté le 23 avril 2022).
- [135] P. Gonzalo, S. Radenne, et S. Gonzalo, « Biomarkers of chronic alcohol misuse », *CBF*, vol. 4, p. 9, janv. 2014, doi: 10.2147/CBF.S37239.
- [136] M. Schiff et H. Ogier de Baulny, « Macrocytoses d'origine métabolique », *Archives de Pédiatrie*, vol. 20, n° 5, Supplement 1, p. H180-H182, mai 2013, doi: 10.1016/S0929-693X(13)71381-2.
- [137] F. Fouyssac, « Exploration d'une macrocytose : le point de vue de l'hématologiste », *Archives de Pédiatrie*, vol. 20, n° 5, Supplement 1, p. H175-H177, mai 2013, doi: 10.1016/S0929-693X(13)71379-4.
- [138] I. Jastrzębska, A. Zwolak, M. Szczyrek, A. Wawryniuk, B. Skrzydło-Radomańska, et J. Daniluk, « Biomarkers of alcohol misuse : recent advances and future prospects », *Prz Gastroenterol*, vol. 11, n° 2, p. 78-89, 2016, doi: 10.5114/pg.2016.60252.
- [139] W. Sliedrecht, R. de Waart, K. Witkiewitz, et H. G. Roozen, « Alcohol use disorder relapse factors : a systematic review », *Psychiatry Res*, vol. 278, p. 97-115, août 2019, doi: 10.1016/j.psychres.2019.05.038.
- [140] National Collaborating Centre for Mental Health (UK), *Alcohol-Use Disorders : Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence*. Leicester (UK): British Psychological Society (UK), 2011. Consulté le: 25 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65487/>
- [141] NICE, « Role and responsibilities of the National Institute of Health and Care Excellence », *National Institute of Health and Care Excellent - NICE*. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do> (consulté le 25 avril 2022).
- [142] VIDAL Recos, « Recommandations Alcool : prise en charge du mésusage », *VIDAL*, 22 novembre 2021. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/alcool-prise-en-charge-du-mesusage-1503.html> (consulté le 26 avril 2022).
- [143] A. Benyamina et M. Reynaud, « Stratégie de prise en charge de l'alcoolodépendance en ambulatoire : quel suivi et quelle durée de traitement ? », *L'Encéphale*, vol. 42, n° 1, p. 67-73, févr. 2016, doi: 10.1016/j.encep.2015.12.010.
- [144] C. Fortini et J.-B. Daeppen, « 41. L'entretien motivationnel », in *Traité d'addictologie*, vol. 2, Cachan: Lavoisier, 2016, p. 343-351. Consulté le: 18 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: http://www.cairn.info/feuilleter.php?ID_ARTICLE=LAV_REYNA_2016_01_0343

- [145] M. A. Gorsane, J.-J. Rémond, et H. Rahioui, « 42. Les thérapies cognitives et comportementales dans les addictions et dans les comorbidités : prévention de la rechute », in *Traité d'addictologie*, vol. 2, Cachan: Lavoisier, 2016, p. 352-357. Consulté le: 16 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: http://www.cairn.info/feuilleter.php?ID_ARTICLE=LAV_REYNA_2016_01_0352
- [146] E. Pinto, « Alcohol dependence : an efficacious management is really possible », *Rev Med Liege*, vol. 74, n° 5-6, p. 294-299, mai 2019, [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31206269/>
- [147] G. Coriale *et al.*, « Treatment of alcohol use disorder from a psychological point of view », *Riv Psichiatr*, vol. 53, n° 3, p. 141-148, juin 2018, doi: 10.1708/2925.29416.
- [148] J. Miermont, « 45. Les thérapies familiales dans les addictions », in *Traité d'addictologie*, vol. 2 éd., Cachan: Lavoisier, 2016, p. 366-381. [En ligne]. Disponible sur: http://www.cairn.info/feuilleter.php?ID_ARTICLE=LAV_REYNA_2016_01_0366
- [149] L. Malet, « Les stratégies psychothérapeutiques », *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, vol. 165, n° 6, p. 443-448, août 2007, doi: 10.1016/j.amp.2007.05.018.
- [150] E. Day et C. Daly, « Clinical management of the alcohol withdrawal syndrome », *Addiction*, vol. 117, n° 3, p. 804-814, 2022, doi: 10.1111/add.15647.
- [151] N. Thiercelin, A. Plat, A. Garin, et J. Azuar, « Delirium tremens : quoi de neuf pour une vieille maladie ? », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 42, n° 5, p. 330-337, mai 2021, doi: 10.1016/j.revmed.2020.10.383.
- [152] M. Dematteis et L. Pennel, « Alcool et neurologie », *La Presse Médicale*, vol. 47, n° 7, Part 1, p. 643-654, juill. 2018, doi: 10.1016/j.lpm.2018.05.014.
- [153] D. Pic, « Syndrome de sevrage alcoolique et délirium trémens », *SFMU - Société Française de Médecine d'Urgence*, p. 9, 2015, [En ligne]. Disponible sur: https://www.sfm.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2015/donnees/pdf/053.pdf
- [154] C. Hanak, « Prise en charge du sevrage alcoolique », *Rev Med Brux*, vol. 39, n° 4, p. 241-245, 2018, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.amub-ulb.be/system/files/rmb/old/89f607df50aedf543eb123da281f8de7.pdf>
- [155] C. Barrault, « Sevrage d'alcool et maladies chroniques du foie », *FMC-HGE – Association Française de Formation Médicale Continue en Hépato-Gastro-Entérologie*, p. 8, 2020, [En ligne]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2020/05/095_020_Barrault.pdf
- [156] E. Fouarge et P. Maquet, « Conséquences neurologiques centrales et périphériques de l'alcoolisme », *Rev Med Liege*, vol. 74, n° 5-6, p. 310-313, mai 2019, [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31206272/>
- [157] F. Jacobs et B. Raynard, « Encéphalopathie métabolique chez l'alcoolique chronique, comment s'orienter ? », *Réanimation*, vol. 18, n° 7, p. 590-597, oct. 2009, doi: 10.1016/j.reaurg.2009.07.001.
- [158] F. Paille, « 67. Traitements médicamenteux de la dépendance à l'alcool », in *Traité d'addiction*, vol. 2, Lavoisier: Lavoisier, 2016, p. 499-507. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cairn.info/traite-d-addictologie--9782257206503-page-499.htm>
- [159] L. E. Johnson, « Intoxication par la vitamine B6 - Troubles nutritionnels », *Édition professionnelle du Manuel MSD*, novembre 2020. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-d%C3%A9pendance-et-toxicit%C3%A9-des-vitamines/intoxication-par-la-vitamine-b6> (consulté le 14 avril 2022).

- [160] S. M. Melemis, « Relapse Prevention and the Five Rules of Recovery », *Yale J Biol Med*, vol. 88, n° 3, p. 325-332, sept. 2015, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4553654/>
- [161] N. Guenzel et D. McChargue, « Addiction Relapse Prevention », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 18 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551500/>
- [162] M. Dandaba, S. Ebrahimighavam, N. Langbour, A. Chatard, et N. Jaafari, « Échelle d'évaluation de l'insight dans l'alcoolisme : validation de la version française du questionnaire Hanil Alcohol Insight Scale (HAIS) », *Psychotropes*, vol. 26, n° 4, p. 87-113, 2020, doi: 10.3917/psyt.264.0087.
- [163] J. Gao, J. Cao, T. Guo, et Y. Xiao, « Association between alcoholic interventions and abstinence rates for alcohol use disorders », *Medicine (Baltimore)*, vol. 97, n° 50, p. e13566, déc. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000013566.
- [164] F. Paille, « 49. L'offre hospitalière de soins en addictologie », in *Traité d'addictologie*, vol. 2, Cachan: Lavoisier, 2016, p. 401-406. Consulté le: 20 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: http://www.cairn.info/feuilleter.php?ID_ARTICLE=LAV_REYNA_2016_01_0401
- [165] « CSAPA », *intervenir-addictions.fr, le portail des acteurs de santé*. <https://intervenir-addictions.fr/orienter/vers-qui-orienter/csapa/> (consulté le 20 avril 2022).
- [166] Fédération des Acteurs de la Solidarité, « Quels sont les principaux dispositifs sociaux, professionnels et sanitaires ? » FNARS, décembre 2015. Consulté le: 20 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.federationsolidarite.org/wp-content/uploads/2020/10/Dispositifs_AHI_122015.pdf
- [167] J. Fairbanks *et al.*, « Evidence-Based Pharmacotherapies for Alcohol Use Disorder: Clinical Pearls », *Mayo Clin Proc*, vol. 95, n° 9, p. 1964-1977, sept. 2020, doi: 10.1016/j.mayocp.2020.01.030.
- [168] HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique, « Avis de la Commission de la Transparence du 17 octobre 2018 concernant AOTAL (acamprosate) », *Haute Autorité de Santé*, p. 15, oct. 2018, Consulté le: 5 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2883479/fr/aotal-acamprosate
- [169] D. E. Jonas *et al.*, « Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings : a systematic review and meta-analysis », *JAMA*, vol. 311, n° 18, p. 1889-1900, mai 2014, doi: 10.1001/jama.2014.3628.
- [170] ANSM, « Résumé des Caractéristiques du Produit - AOTAL 333 mg, comprimé enrobé gastro-résistant », 7 septembre 2012. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213509.htm> (consulté le 7 avril 2022).
- [171] VIDAL, « REVIA 50 mg cp pellic séc supprimé », *VIDAL _ Médicament*, 17 février 2022. <https://www.vidal.fr/medicaments/revia-50-mg-cp-pellic-sec-14353.html> (consulté le 4 avril 2022).
- [172] HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique, « Avis de la Commission de la Transparence du 17 octobre 2018 concernant REVIA (naltrexone) », *Haute Autorité de Santé*, p. 11, oct. 2018, [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2883463/fr/revia-naltrexone
- [173] ANSM, « Résumé des Caractéristiques du Produit - REVIA 50 mg, comprimé pelliculé sécable », 23 mai 2014. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242487.htm> (consulté le 7 avril 2022).
- [174] HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique, « Avis de la Commission de la Transparence du 17 octobre 2018 concernant ESPERAL (disulfirame) », *Haute Autorité de Santé*, p. 16, oct. 2018, Consulté le: 7 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2883457/fr/esperal-disulfirame

- [175] ANSM, « Résumé des Caractéristiques du Produit - ESPERAL 500 mg, comprimé », 30 novembre 2015. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0271439.htm> (consulté le 7 avril 2022).
- [176] M. D. Skinner, P. Lahmek, H. Pham, et H.-J. Aubin, « Disulfiram Efficacy in the Treatment of Alcohol Dependence: A Meta-Analysis », *PLoS ONE*, vol. 9, n° 2, p. e87366, févr. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0087366.
- [177] HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique, « Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence concernant AOTAL (acamprosate), ESPERAL (disulfirame) et REVIA (naltrexone) », *Haute Autorité de Santé*, p. 2, oct. 2018, Consulté le: 7 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/aotal_esperal_revia_synthese_ct15430_15173_16140.pdf
- [178] HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique, « Avis de la Commission de la Transparence du 24 mars 2021 concernant SELINCRO (nalméfène) », *Haute Autorité de Santé*, p. 35, mars 2021, Consulté le: 8 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3259937/fr/selincro-nalmefene
- [179] HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique, « Avis de la Commission de la Transparence du 20 novembre 2019 concernant BACLOCUR (baclofène) », *Haute Autorité de Santé*, p. 71, nov. 2019, Consulté le: 9 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3124375/fr/baclocur-baclofene
- [180] EMA - European Medicines Agency, « Résumé des Caractéristiques du Produit - SELINCRO 18 mg, comprimé pelliculé », p. 30, 2021, [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211220153913/anx_153913_fr.pdf
- [181] HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique, « Avis de la Commission de la Transparence du 4 décembre 2013 concernant SELINCRO (nalméfène) », *Haute Autorité de Santé*, p. 21, déc. 2013, Consulté le: 9 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/pprd_2983111/en/selincro-nalmefene-chlorhydrate-de-dihydrate
- [182] HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique, « Avis de la Commission de la Transparence du 24 mars 2021 concernant BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) », *Haute Autorité de Santé*, p. 52, mars 2021, Consulté le: 9 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3258706/fr/baclofene-zentiva-baclofene
- [183] ANSM, « Résumé des Caractéristiques du Produit - BACLOCUR 30 mg, comprimé pelliculé sécable », 30 décembre 2020. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0363627.htm> (consulté le 9 avril 2022).
- [184] ANSM, « Actualité - Alcool-dépendance : nouvelles recommandations posologiques pour le baclofène - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/alcool-dependance-nouvelles-recommandations-posologiques-pour-le-baclofene> (consulté le 10 avril 2022).
- [185] S. Minozzi, R. Saulle, et S. Rösner, « Baclofen for alcohol use disorder », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2018, n° 11, p. 80, 2018, doi: 10.1002/14651858.cd012557.pub2.
- [186] M. Pierce, A. Sutherland, E. M. Beraha, K. Morley, et W. van den Brink, « Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence : A systematic review and meta-analysis », *Eur Neuropsychopharmacol*, vol. 28, n° 7, p. 795-806, juill. 2018, doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.03.017.
- [187] A. K. Rose et A. Jones, « Baclofen : its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis », *Addiction*, vol. 113, n° 8, p. 1396-1406, août 2018, doi: 10.1111/add.14191.

- [188] T. Bschor, J. Henssler, M. Müller, et C. Baethge, « Baclofen for alcohol use disorder-a systematic meta-analysis », *Acta Psychiatr Scand*, vol. 138, n° 3, p. 232-242, sept. 2018, doi: 10.1111/acps.12905.
- [189] C. Palpacuer *et al.*, « Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate », *Addiction*, vol. 113, n° 2, p. 220-237, févr. 2018, doi: 10.1111/add.13974.
- [190] G. Addolorato *et al.*, « Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study », *Lancet*, vol. 370, n° 9603, p. 1915-1922, déc. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61814-5.
- [191] P. Hauser, B. Fuller, S. B. Ho, P. Thuras, S. Kern, et E. Dieperink, « The safety and efficacy of baclofen to reduce alcohol use in veterans with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial », *Addiction*, vol. 112, n° 7, p. 1173-1183, juill. 2017, doi: 10.1111/add.13787.
- [192] K. C. Morley *et al.*, « Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial », *Br J Psychiatry*, vol. 212, n° 6, p. 362-369, juin 2018, doi: 10.1192/bjp.2018.13.
- [193] D. Yamini, S. H. Lee, A. Avanesyan, M. Walter, et B. Runyon, « Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcohol dependence and alcoholic hepatitis with or without cirrhosis », *Alcohol Alcohol*, vol. 49, n° 4, p. 453-456, août 2014, doi: 10.1093/alcalc/agu028.
- [194] L. Owens, A. Thompson, A. Rose, I. Gilmore, M. Pirmohamed, et P. Richardson, « A prospective cohort study examining the effectiveness of baclofen in the maintenance of abstinence in alcohol use disorder patients attending a joint liver and alcohol treatment clinic », *Alcohol*, vol. 62, p. 11-15, août 2017, doi: 10.1016/j.alcohol.2016.12.005.
- [195] C. Barrault *et al.*, « One year of baclofen in 100 patients with or without cirrhosis: a French real-life experience », *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 29, n° 10, p. 1155-1160, oct. 2017, doi: 10.1097/MEG.0000000000000922.
- [196] C. Villier, E. Schir, et M. Mallaret, « Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions - Suivi national de Pharmacovigilance : année 2011 », *Bilan du Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble de mars 2012*, p. 21, avr. 2012, [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/24/baclofene-suivi-pharmacovigilance-2011.pdf>
- [197] K. Witkiewitz, R. Z. Litten, et L. Leggio, « Advances in the science and treatment of alcohol use disorder », *Sci. Adv.*, vol. 5, n° 9, p. eaax4043, sept. 2019, doi: 10.1126/sciadv.aax4043.
- [198] F. Paille, « Les innovations thérapeutiques en alcoologie », *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, vol. 176, n° 8, p. 750-757, oct. 2018, doi: 10.1016/j.amp.2018.08.004.
- [199] F. Paille et Groupe de travail sur les médicaments de la SFA, « Oxybate de sodium (acide gamma-hydroxybutyrique ou GHB) et alcool », *Société Française d'Alcoologie*, p. 21, févr. 2012, [En ligne]. Disponible sur: http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/GHB_SFA2012.pdf
- [200] E. M. Burnette *et al.*, « Novel Agents for the Pharmacological Treatment of Alcohol Use Disorder », *Drugs*, vol. 82, n° 3, p. 251-274, févr. 2022, doi: 10.1007/s40265-021-01670-3.
- [201] ANSM, « Résumé des Caractéristiques du Produit - EPITOMAX 50 mg, gélule », 2 mars 2018. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0316749.htm> (consulté le 27 avril 2022).

- [202] ANSM, « Résumé des Caractéristiques du Produit - NEURONTIN 100 mg, gélule », 26 novembre 2013. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232717.htm> (consulté le 27 avril 2022).
- [203] G. Sills, « The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin », *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 6, n° 1, p. 108-113, févr. 2006, doi: 10.1016/j.coph.2005.11.003.
- [204] ANSM, « Résumé des Caractéristiques du Produit - ZOPHREN 4 mg/5 ml, sirop », 23 septembre 2013. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229643.htm> (consulté le 27 avril 2022).
- [205] EMA - European Medicines Agency, « Résumé des Caractéristiques du Produit - CHAMPIX 0,5 mg, comprimé pelliculé », p. 99, 2021, [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211118153665/anx_153665_fr.pdf
- [206] W. W. Shen, « Anticraving therapy for alcohol use disorder: A clinical review », *Neuropsychopharmacol Rep*, vol. 38, n° 3, p. 105-116, sept. 2018, doi: 10.1002/npr2.12028.
- [207] R. Z. Litten et B. Johnson, « A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Assessing the Efficacy of Varenicline Tartrate for Alcohol Dependence », p. 19, 2014.
- [208] M. Soyka *et al.*, « Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision », *The World Journal of Biological Psychiatry*, vol. 18, n° 2, p. 86-119, févr. 2017, doi: 10.1080/15622975.2016.1246752.
- [209] A. de Bejczy *et al.*, « Varenicline for Treatment of Alcohol Dependence: A Randomized, Placebo-Controlled Trial », *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, vol. 39, n° 11, p. 2189-2199, 2015, doi: 10.1111/acer.12854.
- [210] Société canadienne de la sclérose en plaque, « Ibudilast », *Société canadienne de la SP*. <https://scleroseenplaques.ca/nouvelles-sur-la-recherche/traitements-a-letude/ibudilast> (consulté le 2 mai 2022).
- [211] E. N. Grodin *et al.*, « Ibudilast, a neuroimmune modulator, reduces heavy drinking and alcohol cue-elicited neural activation: a randomized trial », *Transl Psychiatry*, vol. 11, n° 1, p. 355, juin 2021, doi: 10.1038/s41398-021-01478-5.
- [212] « FDA Approves BELSOMRA® (suvorexant) for the Treatment of Insomnia », *Merck.com*, 13 août 2014. <https://www.merck.com/news/fda-approves-belsomra-suvorexant-for-the-treatment-of-insomnia/> (consulté le 3 mai 2022).
- [213] Health Canada, « Regulatory Decision Summary - Belsomra - Health Canada », *Government of Canada*, 14 juillet 2021. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/regulatory-decision-summary-detail.php?linkID=RDS00475> (consulté le 3 mai 2022).
- [214] S. E. Alger, E. Stekl, S. Allotey-Addo, G. Klosterman, et T. J. Balkin, « The role of pharmacological interventions for sleep deprivation and restriction », in *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*, Elsevier, 2021, p. B9780128229637000000. doi: 10.1016/B978-0-12-822963-7.00009-8.
- [215] A. K. Kim, R. M. Brown, et A. J. Lawrence, « The role of orexins/hypocretins in alcohol use and abuse: an appetitive-reward relationship », *Front. Behav. Neurosci.*, vol. 6, 2012, doi: 10.3389/fnbeh.2012.00078.
- [216] L. C. Walker, S. S. Ch'ng, et A. J. Lawrence, « Role of Lateral Hypothalamic Orexin (Hypocretin) Neurons in Alcohol Use and Abuse: Recent Advances », *Curr Pharmacol Rep*, vol. 2, n° 6, p. 241-252, déc. 2016, doi: 10.1007/s40495-016-0069-7.
- [217] National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), « A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial to Assess the Efficacy of ABT-436 for Alcohol Dependence », *ClinicalTrials.gov*, 15 février 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01613014> (consulté le 2 mai 2022).

- [218] M. L. Ryan *et al.*, « A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial Assessing the Efficacy of ABT-436, a Novel V1b Receptor Antagonist, for Alcohol Dependence », *Neuropsychopharmacol*, vol. 42, n° 5, p. 1012-1023, avr. 2017, doi: 10.1038/npp.2016.214.
- [219] C. N. Haile, B. A. Carper, T. L. Nolen, et T. A. Kosten, « The GABAB receptor positive allosteric modulator ASP8062 reduces operant alcohol self-administration in male and female Sprague Dawley rats », *Psychopharmacology*, vol. 238, n° 9, p. 2587-2600, sept. 2021, doi: 10.1007/s00213-021-05881-0.
- [220] M. Farokhnia *et al.*, « Effects of exogenous ghrelin administration and ghrelin receptor blockade, in combination with alcohol, on peripheral inflammatory markers in heavy-drinking individuals: Results from two human laboratory studies », *Brain Research*, vol. 1740, p. 146851, août 2020, doi: 10.1016/j.brainres.2020.146851.
- [221] J. De Ternay *et al.*, « Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain », *Front. Pharmacol.*, vol. 10, p. 627, mai 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00627.
- [222] E. E. Hartwell et H. R. Kranzler, « Pharmacogenetics of alcohol use disorder treatments : an update », *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, vol. 15, n° 7, p. 553-564, juill. 2019, doi: 10.1080/17425255.2019.1628218.



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE 30 MAI 2022

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

ALCOOLO-DÉPENDANCE EN FRANCE : ÉTAT DES LIEUX DES CONSOMMATIONS ET DES TRAITEMENTS ACTUELS

RÉSUMÉ

L'alcoolo-dépendance est un trouble mental et comportemental fréquent qui constitue, depuis des décennies, un problème récurrent de santé publique en termes de morbidité, mortalité et coût social en France. Néanmoins, il existe des changements favorables depuis plus de 50 ans. En effet, grâce aux politiques de lutte contre l'alcoolisme initiées dans les années 60, on a pu constater une amélioration significative de la baisse de quantité d'alcool consommée par habitant, de la prise de conscience de la population à l'égard des effets nocifs de cette drogue légale, et dans la prise en charge de la maladie.

Cette dépendance résulte d'un ensemble de processus de neuroadaptations pathologiques complexes engendrés par des consommations excessives et répétitives d'alcool. Il s'agit d'une maladie chronique comportant plusieurs aspects : somatique, neurocognitif, psychologique et social. Ainsi, la prise en charge de la pathologie doit être organisée en projet de soins au long cours, intégrant à la fois des interventions psycho-sociales et pharmacologiques.

La pharmacothérapie officielle en France est relativement insuffisante eu égard à la complexité de la maladie et de ses conséquences. Mais les avancées réalisées dans ce domaine sont encourageantes avec de nombreux traitements en essais cliniques à ce jour. Ces nouvelles molécules possèdent des mécanismes d'action variés et différentes cibles thérapeutiques. Enfin, la tendance actuelle de la recherche sur l'alcoolisme semble s'orienter vers une médication personnalisée en fonction des profils patients et des facteurs de risque génomiques.

TITLE

ALCOHOL DEPENDENCE IN FRANCE : SITUATION OF ALCOHOL CONSUMPTIONS AND CURRENT TREATMENTS

SUMMARY

Alcohol dependence is a common mental and behavioral disorder that has been a recurring public health problem for decades in terms of morbidity, mortality, and social cost in France. However, there have been positive changes for over 50 years. Indeed, thanks to the policies to combat alcoholism initiated in the 1960s, there has been a significant improvement in the decrease in the quantity of alcohol consumed per inhabitant, the public's awareness of the harmful effects of this legal drug, and the management of the disease.

This dependence results from a set of complex pathological neuroadaptive processes caused by excessive and repetitive alcohol consumption. It is a chronic illness that has several aspects: somatic, neurocognitive, psychological, and social. Thus, pathology management should be organized in a long-term care project, incorporating both psychosocial and pharmacological interventions.

Official pharmacotherapy in France is relatively insufficient, given the complexity of the illness and its consequences. However, the advances made in this field are encouraging with many treatments in clinical trials so far. These new molecules have diverse mechanisms of action and different therapeutic targets. Finally, the current trend in alcoholism research appears to be towards personalized medicine based on patient profiles and genomic risk factors.

MOT-CLÉS

Alcoolo-dépendance ; Épidémiologie ; Prise en charge ; Psycho-social ; Pharmacothérapie ; Sevrage ; Rechute.