



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de thèse :

THÈSE

Présentée
à la Faculté de Pharmacie
de Dijon

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

soutenue publiquement le 14 octobre 2016

par

FERREIRA GOMES Damien
Né le 21 février 1990 à Auxerre (89)

**VOYAGE AU BOUT DE L'ALCOOL ET DES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE
L'ALCOOLISME A TRAVERS LES SIECLES**

JURY : Monsieur ARTUR Yves (Président)

Madame TABUTIAUX Agnès (Directeur)

Monsieur LAUNAY Frédéric

Monsieur LAW-KI Charles



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de thèse :

THÈSE

**Présentée
à la Faculté de Pharmacie
de Dijon**

**pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie**

soutenue publiquement le 14 octobre 2016

par

**FERREIRA GOMES Damien
Né le 21 février 1990 à Auxerre (89)**

**VOYAGE AU BOUT DE L'ALCOOL ET DES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE
L'ALCOOLISME A TRAVERS LES SIECLES**

JURY : Monsieur ARTUR Yves (Président)

Madame TABUTIAUX Agnès (Directeur)

Monsieur LAUNAY Frédéric

Monsieur LAW-KI Charles

Professeurs

ARTUR Yves
CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth
LESNIEWSKA Eric
MARIE Christine
OFFER Anne-Claire
TAN Kimny
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique
Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie moléculaire
Pharmacognosie
Biophysique
Physiologie
Pharmacognosie
Chimie thérapeutique
Physiologie
Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne
GIRODON François

Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc
BELON Jean-Paul

Physiologie
Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAOUÏ Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BETELLI Laetitia
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUELDRY Serge
LEMAITRE Jean-Paul
NEIERS Fabrice
ROCHELET Murielle
SEGUY Nathalie
SEIGNEURIC Renaud
TABUTIAUX Agnès
VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Chimie analytique
Pharmacologie
Chimie physique, Chimie générale
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Biologie cellulaire
Bactériologie
Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Droit et Economie de la Santé
Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu
FAGNONI Philippe
LIRUSSI Frédéric
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Pharmacie clinique
Toxicologie, toxicovigilance
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacocinétique

PRCE

ROUXEL Virginie

Anglais

AHU

GOULARD DE CURRAIZE Claire
CRANSAC Amélie

Bactériologie
Pharmacie Clinique

PAST Officine

MACE Florent
MORVAN Laetitia

Enseignants Contractuels Officine

MICHIELS Yves
SOLARI Marie-Alexandra

NOTE

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

SERMENT

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

REMERCIEMENTS

« La reconnaissance est la mémoire du cœur. » *Hans Christian Andersen*

A Monsieur Artur,

Vous m'avez fait l'honneur et la gentillesse d'accepter de présider ma thèse. Je vous remercie d'avoir pris le temps de vous intéresser à mon travail, dans votre emploi du temps qui je m'en doute doit être fort chargé. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame Tabutiaux,

Vous qui avez eu la gentillesse de me proposer ce sujet, et m'avez fait l'honneur de diriger mon travail. Je vous remercie pour le temps consacré à sa relecture, aux documents et aux contacts donnés, ainsi que pour vos précieux conseils et idées tant sur le fond que sur la forme, de même que pour m'avoir rassuré et aidé dans toutes les démarches administratives inhérentes à un tel travail. Votre disponibilité et votre écoute sont des qualités précieuses qui méritent d'être soulignées.

A Monsieur Launay,

Vous m'avez fait l'honneur de me prendre comme stagiaire, comme adjoint et de faire partie de mon jury. Je vous remercie pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées, pour vos conseils, votre écoute et votre disponibilité. Il y a des personnes que nous rencontrons et qui nous marquent à vie, vous en faites partie. Veuillez trouver ma gratitude et ma reconnaissance la plus sincère.

A Monsieur Law-Ki,

Charles vous m'avez fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse et de consacrer du temps à la lecture de mon travail. Vous m'avez suivi durant mes stages hospitaliers, pour mon mémoire et grâce à vous j'ai même pu montrer ce travail à un congrès de pharmacie hospitalière. J'ai apprécié de travailler avec vous, tout aussi bien d'un point de vue professionnel que d'un point de vue humain. Vous trouverez, dans ces quelques mots l'expression de ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

A mes parents,

Pour avoir toujours été là et avoir toujours cru en moi. Vous qui avez tout fait pour que Franck et moi, puissions réussir dans la vie et que nous puissions avoir le choix de faire ce que l'on voulait. Vous vous êtes toujours sacrifiés pour nous. Vous m'avez appris le sens du travail, le goût de l'effort et des valeurs qui font de moi ce que je suis aujourd'hui. Une vie ne suffirait pas pour vous remercier, vous avez toute mon admiration. Je vous aime.

A mon frère,

Franck pour toutes les fois où nous nous sommes battus, pour toutes les bêtises que nous avons pu faire enfants. J'espère que tu es aussi fier de moi que je le suis de toi et de ton brillant parcours. Tu es le seul frère que j'ai, et le fait de t'avoir trouvé dans les poubelles du McDo n'y changera rien. Même si nous nous voyons moins qu'avant, nous n'en sommes pas moins proche. Je t'aime.

A toute ma famille, *Para minha família*

A mes cousins, mes cousines, mes oncles, mes tantes, et toute ma (grande) famille. Je vous remercie pour votre soutien, pour les bons moments et surtout pour votre présence. La famille est un bien précieux, qu'il faut chérir. Même éloignée d'un point de vue géographique, elle n'en reste pas moins unie. Je suis fier d'être l'un des vôtres. Je pense également à ceux qui nous ont quitté trop tôt, et qui, je l'espère, de là où ils sont, sont fiers de moi. Vous me manquez....
Para os meus primos, primas, tios, tias, e minha família (muito grande). Obrigado por seu apoio, para os bons momentos, e especialmente, pela sua presença . A família é preciosa, para cuidar dela. Mesmo que ela esteja longe de um ponto de vista geográfico, ela permanece unida. Tenho orgulho de ser um dos seus. Eu também penso naqueles que nos deixaram cedo de mais, e espero que lá onde eles estão, são orgulhosos por mim , eu sinto sua falta

A Simone,

A ma troisième « grand-mère », pour tous les souvenirs d'enfance, les goûters, et les recettes de cuisines et de pâtisserie échangées.

A mon comité de « relecture »,

Claire, Diane, Thomas, et surtout Constance (qui a fourni le plus gros du travail^^), merci d'avoir pris le temps de relire mon travail, et surtout d'avoir dû lire ces nombreuses pages truffées de fautes d'orthographe.

A Hélène,

Pour me supporter depuis plus de 24 ans maintenant. Pour tous les voyages que tu m'as fait faire, tous les débats politico-économiques, pour les heures passées au téléphone où l'on peut dériver à ne plus savoir comment on en est arrivé à ce sujet-là ! Pour toutes les rigolades et les prises de têtes que nous pouvons avoir. Une nouvelle vie parisienne s'ouvre entre nous deux, qui sait peut-être que « compote » arrivera à me trainer au Canada avec elle 😊 !

A Gwladys,

Pour notre trio infernal commencé avec Hélène à l'âge de 2 ans et pour tous les fous rires que l'on a ensemble ! Nous ne nous voyons pas souvent, mais rien ne change quand c'est le cas. Ton voyage au pays des tutuks et des bols de riz, t'as empêché d'être parmi nous, mais on fêtera ça ensemble à ton retour.

A Léonie,

Léo, tu que conozco desde el liceo, todos los recuerdos juntos, las risas, y tus historias de amor. Estas siempre dispuesta para beber un vaso y salir. Ayer alumna, hoy profesora. Te deseo mucha felicidad en tu trabajo y en tu vida, espero que ahora nos veremos más.

A tous mes copinoux,

Merci pour votre folie, parce que tous ensemble on mange bien, on boit bien et surtout on rigole bien ! Avec vous tout est bon pour faire la fête ! Je suis sûr que nous avons encore beaucoup de weekend et de voyages à organiser. Nos belles amitiés ne font que commencer, nous avons encore de très belles et longues années devant nous. J'espère que rien ne changera, au pire on embauchera une nourrice pour garder les enfants quand on boira nos cocktails au bord d'une piscine. Il est

difficile de se trouver une telle bande d'amis qui voit la vie comme vous, avec qui on peut tout partager, et qui prend soin de vous comme le ferait une famille.

A Emma & Romain,

Ma choupinette tu sais à quel point je t'aime, tu es toujours là dans les bons comme dans les mauvais moments. Je sais que je peux compter sur toi, autant que toi sur moi (spéciale dédicaces aux appels nocturnes quand tu es malade...). Tu es ce que j'ai de plus précieux. Même si des fois, je suis dure avec toi, saches que c'est parce que je t'aime. Rominou, parce que tu es totalement barré, que tu me fais rire, mais que tu es aussi quelqu'un qui compte beaucoup pour moi. Merci pour ta patience, pour les nombreuses fois où tu me vois débarquer et quand je pique ta place dans le lit quand tu n'es pas là.

A Constance & Julien,

Ma petite Constance qui me supporte tout le temps. Pour toutes les virées, les weekends, les escapades, pour les bonnes bouffes. On a traversé tellement de choses, mais au final on finit toujours par en rire. Merci de m'avoir fait découvrir « bébé chat » et les rooibos que je te dévalise allégrement. Tu es toujours de bonne humeur et plein d'entrain, si le monde comptait plus de personne comme toi, il y aurait moins de guerre. Garde toujours ton insouciance et ton âme d'enfant, ils sont précieux.

A Claire & Benoit,

Ma Doudou d'amour, tu es la personne la plus gentille et la plus dévouée que je connaisse. Tes conseils sont toujours judicieux, tu es je pense la plus belle personne qui m'ai été donné de rencontrer sur cette Terre. Tes talents de cuisinière ravissent à chaque fois mon palais. Beubeu prends en soin, ta copine est en or massif ! Mais je ne me fais pas de souci pour elle, avec toi elle est entre de bonnes mains.

A Diane & Marc,

Ma Dianou merci pour ton soutient, ta présence et ta gentillesse. Pour tous ces bons moments passés ensemble, pour ta présence quand j'en avais besoin. Ne change pas, tu seras un grand médecin.

Merci à Marco le roi du molkky, malgré ta méconnaissance du foot (je t'avais pourtant bien dit que le Portugal gagnerait...). Je n'oublie pas le petit Carlos, qui tient une place toute particulière dans mon cœur par le prénom et le même regard qu'il partage avec l'un de mes oncles !

A Marine & Alexandre,

Ma petite Volet, toi qui m'envoie du rêve et me fait faire des kilomètres autour d'un lac, pour au final se faire refouler à cause de la Poste !!! Parce que tu es déjantée, et qu'avec toi à Paris je suis sûr que ça va être la folie, douce ?! A Alex pour être le meilleur commis que j'ai eu en cuisine ! T'es un mec sympa, ouvert, toujours prêt pour faire la fête et à profiter de la vie.

A Quentin & Clotilde,

Merci à vous les « Denis » ! Mon petit Quentinou qui me fait rire et qui est mon compère de cuisine. Parce que tu es un garçon en or ! Tu m'as fait connaître Clotilde, une amie avec qui on rigole, et partage de bons moments. Vous êtes pour moi, un modèle, Lazard a de la chance de vous avoir comme parents, en attendant de voir la prochaine génération de Jaboulet (pas tout de suite quand même) ! J'ai de la chance d'être en « troupe » avec vous deux ☺.

A Géraldine & Aymeric,

Ma petite Gégé avec qui on a failli s'entretuer pendant les projets de groupes, et Aymeric qui a bien failli nous tuer en voyant nos trop nombreuses fautes d'orthographe qu'il devait corriger. Pour tous ces fous-rires ensemble, pour avoir dû écouter toutes mes blagues vaseuses qui souvent n'étaient pas drôle, pour tous ces regards qui disait « il a pas osé dire ça ».

A Elodie,

Ma petite Doodie, pour ta bonne humeur et ta joie de vivre. Merci pour toutes ces soirées et ces bons moments passés avec toi.

A Ruben,

Ruru le roi des mojitos et du remplacement de mèche, toujours partant pour faire la fête et pour partir en weekend à gauche ou à droite. On se retrouvera à Paris, mais je compte bien squatter à Bordeaux

avant la fin de ton internat !! J'espère que d'ici là ton problème de « crises d'angor » se sera calmé...

A Marjolaine,

Ma petite Marjo, toi qui la première fois que l'on s'est parlé m'a emmené manger un McDo pour me reconforter en première année. Pour ces conversations interminables, ces repas où on mangeait comme dix à deux (je me souviens encore de la tête du serveur du KFC, quand on a commandé pour 4 personnes alors qu'on était que 2), pour toutes ces tisanes. Depuis que tu es parti à Chambéry, tu me manques.

A Caroline,

Mon interne de pharmacie préférée, toi qui m'a fait découvrir Lyon. Parce que t'es une fille géniale, méga canon, gentille et intelligente. Il est rare que toutes ces qualités soient réunies en une même personne, Martin a de la chance ! Mais de ce que j'ai vu, tu as aussi de la chance de l'avoir. J'attends que tu me fasses visiter le Nord, pour me convertir à la bière et me montrer que ce n'est pas une région de consanguin (je te charrie).

A Fany,

Minha menina querida, nous n'avons pas pu beaucoup nous voir cette année, mais on va remédier à ça. Tu as toujours été là pour moi, pour la rigolade (je me souviens d'une conversation à Rouen...^^) comme pour les choses plus sérieuses. Je tiens énormément à toi, j'ai encore en mémoire des souvenirs de café, notamment quand tu disais qu'Etienne ne t'intéressait pas... Le temps passe vite, mais je sais que toi et moi c'est du solide. Muitos beijinhos, obrigado por todo e por estar minha amiga !

A tous mes autres amis pharmas,

Alexis, JM, Alicia, Isaline, Charlyne, Fanny, Clémence, Emilie et tous ceux que j'oublie de citer, pour les soirées et les bons moments passés ensemble. Vous m'avez accompagné depuis le début pour certaines, un peu plus récemment pour d'autres. Merci pour votre bonne humeur et votre joie de vivre.

A Charlotte,

Pour nos petits diners et nos séances de pâtisserie, et pour les bons moments que nous avons passés ensemble.

A Fadoua,

Pour ta gentillesse, tes connaissances (qui m'impressionneront toujours). Pour tous ces moments de rigolades et pour la visite nocturne d'Auxerre qui s'est finie à l'ouverture de la boulangerie à 5h du matin.

A Thomas,

Pour m'avoir fait visiter Lyon, avoir relu ma thèse et conseillé. Parce que tu es un grand cardiologue, avec des connaissances hors pair et pour ton extrême gentillesse ;).

A Pauline & Justine,

Pour m'avoir supporté en cours durant toutes ces années, et surtout pour mes remarques qui des fois/souvent n'avait rien avoir avec le cours, ce n'est pas de ma faute si les gens s'habillent mal et font des choses qui me déconcentrent. Paulette tes « râlements » quotidien vont me manquer, ainsi que les « Boloss ! » de Justine. J'espère que l'on se reverra très vite, on ira passer des vacances en Irlande chez Justine !!!

Aux Carabins que j'ai rencontré au CHU :

Mon petit Pascalou, ton accent me fait toujours voyager. Tu es quelqu'un de profondément gentil et pédagogue, mais il est toujours difficile de te voir avec ton emploi du temps de ministre. J'aurais aimé que tu sois là, mais il en a été autrement, on se boira un coup tous les deux pour fêter ça.

Alexia, tu es l'une des plus intelligente et belle fille qu'il m'ait été donné de rencontrer. Quand on sait que je n'aurais jamais dû aller en hémato, quel dommage cela aurait été. Ces fous rires dans les chambres de patients, où on a été obligé de sortir tellement on ne pouvait plus se retenir. J'ai hâte que tu me présentes Antonin, et que l'on se fasse nos petites soirées parisiennes.

Claire & Hugo, mes deux bébés médecins, pour nos petits diners qui me manquent énormément ! Pour tous ces bons moments passés avec vous, les années passent vites. Profitez bien de votre

externat, il est loin d'être tous les jours facile, mais il permet des rencontres en or et de très bons souvenirs. J'en suis sûr vous deviendrez d'excellents praticiens.

Aux infs : Alex, Chloé & Mélanie,

Parce que vous êtes rentrés dans ma vie alors que je ne m'y attendais pas. Vous m'avez fait découvrir votre métier, que je méconnaissais, mais aussi parce que j'ai passé de très bons moments avec vous trois. Alex, tu es un garçon que j'estime beaucoup, tout le reste tu le sais déjà. J'espère que tous les projets qui te tiennent à cœur et que tu as commencé à entreprendre te satisferont pleinement. You will be always the first for me, and for this I would just say : thank you!

A toutes les personnes que j'ai rencontré dans mes divers stages, et mes remplacements d'été,

Vous m'avez formé, et transmis votre art de la pharmacie, si j'en suis là aujourd'hui, c'est aussi grâce à vous.

A mon équipe de la pharmacie Launay,

Pour m'avoir accueilli, conseillé, formé et m'avoir vu grandir parmi vous. Egalement pour supporter mes blagues pourries, mon « esprit tordu » et mon côté « psychorigide ». Vous êtes une équipe en or, vous me manquerez énormément. Je perds gros en partant et ne suis pas sûr de retrouver une telle équipe ailleurs.

A tout ceux que je n'ai pas pu citer,

La vie est faite de rencontre, ce sont ces rencontres qui nous font grandir, réfléchir et qui ont aussi fait de moi la personne que je suis devenu aujourd'hui.

LISTE DES ABREVIATIONS

A.M.M. : Autorisation de Mise sur le Marché

ADH : Alcool déshydrogénase

ALDH : aldéhyde déshydrogénase

ANPAA : Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APA : American Psychiatric Association

ARS : Agence Régionale de Santé

AUDIT : Alcohol Use Disorder Test

AVC : Accident(s) Vasculaire(s) Cérébral/aux

BHE : Barrière HématoEncéphalique

BZD : Benzodiazépine

CAPTIV : Centre Antipoison et de Toxivigilance

CIM : Classification Internationale des Maladies

C_{max} : Concentration maximale

CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSP : Code de la Santé Publique

Dr : Docteur

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DT : Delirium Tremens

DU : Diplôme Universitaire

EEG : ElectroEncéphaloGramme

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FDA : Food and Drug Administration

G&T 21 : Généralistes et Toxicomanie Côte d'Or

g/L : grammes par litre

GABA : Acide γ -aminobutyrique

GHB : Gamma-HydroxyButyrique

h : heure(s)

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : HyperTension Artérielle

IHC : Insuffisance Hépatocellulaire

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

J.C. : Jésus Christ

L.N.C.A. : Ligue Nationale Contre l'Alcoolisme

MEOS : Système Microsomal d'Oxydation

mg : milligramme

MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives

NAD : Nicotinamine Adénine Dinucléotide

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

NMDA : Récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Pression Artérielle

PLS : Position Latérale de Sécurité

Respadd : Réseau de prévention des addictions

RGO : Reflux Gastro-Cœsophagien

RPIB : Repérage Précoce et les Interventions Brèves

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SAODAP : Special Action Office for Drug Abuse Prevention

SEP : Sclérose En Plaques

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

$t_{1/2}$: Temps de demi-vie

Tmax : Temps nécessaire pour atteindre la Cmax

UGT : UDP-glycosyltransferase

UIA : Unité Internationale d'Alcool

Vd : Volume de distribution

VGM : Volume Globulaire Moyen

PLAN

INTRODUCTION

PARTIE I : l'alcool : une drogue, un poison, et bien plus encore...

- A. L'alcool : d'une drogue à un poison
 - 1) L'alcool : une drogue, une boisson sacrée
 - 2) L'alcool : un remède, un symbole social, un met gastronomique
 - 3) L'alcool : un poison à la fois un démon et un héros
- B. L'alcool : l'ennemi du corps et de l'esprit
 - 1) Du verre au cerveau
 - 2) Du cerveau aux troubles
 - 3) Des troubles au sevrage

PARTIE II : traitements médicamenteux de l'alcoolisme

- A. Evolution des traitements
 - 1) Tu me dégoûtes !
 - 2) Je peux vivre sans toi !
 - 3) On peut quand même rester amis ...
- B. Rôle du pharmacien d'officine
 - 1) Le rôle du pharmacien à l'officine
 - 2) Le rôle du pharmacien officinal en dehors de la pharmacie
 - 3) Différents points de vue du rôle du pharmacien

CONCLUSION

Annexes

Bibliographie

Liste des figures

Table des matières

INTRODUCTION

« Qu'importe le flacon, pourvu qu'on ait l'ivresse. »

Alfred de Musset

Comment parler d'alcoolisme si l'on ne parle pas de l'alcool. En effet par définition, le premier n'existerait pas sans le second. La définition de l'alcool a changé au cours de l'histoire, et son nom même est issu d'un échange permanent entre la langue arabe et les langues européennes. Le terme espagnol « alcohol » viendrait du préfixe « al » variante du mot latin « ad » signifiant ajouter, et de « kôhl » qui dériverait de l'arabe « khul » qui désignait l'antimoine ou une poudre à base d'antimoine. Au XIV^{ème} siècle, il correspondait donc à « une poudre d'antimoine extrêmement fine servant de fard pour les yeux ». Au XVI^{ème} siècle, le chirurgien français Ambroise Paré donne un sens plus pharmaceutique à ce terme, avec la notion de « poudre très fine, sorte de collyre ». En 1694, T. Corneille définit le mot « Alcool » comme étant « un mot arabe connu dans la pharmacie pour signifier un esprit de vin bien rectifié et séparé de son phlegme ». Cette définition de l'« Alcool » en tant qu'« esprit de vin », serait une invention du médecin suisse, Paracelse au début du XVI^{ème} siècle[1]. Le mot alcool prend au cours du XIX^{ème} siècle un sens plus général, la sixième édition du dictionnaire de l'Académie française (1832-1835) le définit comme : « un terme de chimie, emprunté de l'arabe. Liquide léger et volatil qui est le principal résultat de la fermentation du sucre, et que, par des manipulations diverses, on dégage des substances étrangères, de l'eau surtout, avec lesquelles il est mêlé : c'est l'esprit-de-vin dégagé de la plus grande partie ou de la totalité de l'eau qu'il contenait » [2]. La dernière version du dictionnaire de l'Académie française donnait deux sens au mot « alcool » :

- « Nom générique des substances dérivées d'un hydrocarbure par substitution d'un groupement hydroxyle (OH) à un atome d'hydrogène. [...]

- Ethanol contenu dans certaines boissons telles que le vin, la bière, les spiritueux. » [3]. On voit donc que dès l'origine même de son nom, l'alcool est lié à la médecine et à la pharmacie.

L'alcoolisme quant à lui, bien que défini de manière plus récente, a eu aussi différentes définitions à travers l'Histoire. Le terme a été inventé par un médecin suédois : Magnus HUSS, en 1849, qui donne la définition suivante : « ensemble des conséquences pathologiques d'une consommation excessive de boissons alcooliques ». Nous pouvons dire que c'est à partir des travaux du docteur (Dr) HUSS que l'alcoolisme commence à être décrit, reconnu et traité par le corps

médical comme une pathologie à part entière. Cette nouvelle expression remplace alors le terme en usage qu'était « l'ivrognerie » et qui avait une valeur plus affective mais plus péjorative [4]. En 1950, le docteur Pierre FOUQUET, considéré comme le père de l'alcoologie en France, définit ainsi l'alcoolisme : « est alcoolique tout homme (ou femme) qui a, en fait, perdu la liberté de s'abstenir de consommer de l'alcool ». Cette nouvelle définition, ne se limite donc pas comme celle du Dr HUSS, à définir l'alcoolisme uniquement en termes de conséquences physiopathologiques dues à une trop grande consommation, mais elle introduit une notion de dépendance et de gestion de cette consommation d'alcool [5][6]. C'est encore aujourd'hui la définition la plus simple et la plus rigoureuse de l'alcoolisme. En 1951, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) donne sa première définition de l'alcoolisme : « Les alcooliques sont des buveurs excessifs dont la dépendance à l'égard de l'alcool est telle qu'ils présentent, soit un trouble mental décelable, soit des manifestations affectant leur santé physique ou mentale, leurs relations avec autrui et leur bon comportement social et économique, soit des prodromes de troubles de ce genre. Ils doivent être soumis à un traitement » [7]. Il s'agit là, de définitions générales de l'alcoolisme. En ce qui concerne les critères diagnostiques, c'est actuellement la dixième Classification Internationale des Maladies (CIM) de l'OMS datant de 1993, ainsi que le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) 5 de l'American Psychiatric Association (APA) qui font références [8].

Dans la plupart des civilisations, l'alcool a une place non négligeable dans la vie des Hommes, comme des Dieux. Il devient ainsi quelque chose de familier avec qui tout le monde a grandi et vit. Nous retrouvons au niveau mondial, une consommation d'alcool importante en Occident et en Asie [9]. Le continent européen (en y incluant la Russie) reste le premier producteur mondial de vin, il produit à lui seul près de 62% de la production mondiale en 2015. Les trois premières places du podium des pays producteurs sont dans l'ordre : l'Italie, la France et l'Espagne [10]. En ce qui concerne la production de bière, l'Asie devance de loin l'Amérique et l'Europe, puisqu'elle représente environ 38% de la production mondiale à elle seule [11]. Néanmoins, 9 des 10 pays où sont consommés le plus grand nombre de litres de bière par an et par habitant sont européens. On y retrouve en tête la République Tchèque, suivie de l'Autriche et de l'Allemagne [12]. La consommation des spiritueux est quant à elle bien spécifique à l'Asie. Ce continent

consomme à lui seul près de 45% des spiritueux dans le monde. La Chine domine largement dans ce classement, sa consommation étant 6 fois supérieure au deuxième pays qu'est la Russie. Tous ces chiffres démontrent un usage culturel de l'alcool. On retrouve une consommation de vin plus importante dans les pays européens à culture latine, une consommation de bière plus importante dans les pays de l'Europe du Nord, et une consommation de spiritueux majoritaire en Asie, où, le baiju (un alcool blanc fait à partir de riz) représente 99% de la consommation des spiritueux en Chine [13]. Néanmoins, nous observons un changement culturel de la consommation d'alcool via la mondialisation. Les pays d'Asie se sont mis à boire du vin récemment, après le développement économique de leurs pays. Nous y voyons notamment, une « premiumisation » de leurs consommations de l'alcool, avec des alcools dit plus « élégants » que sont les vins notamment rouges, et des spiritueux d'origine étrangère tels que le whisky par exemple. Souvent, il s'agit d'alcools importés d'Europe et plus largement de l'Occident.

La manière de boire de l'alcool a, elle aussi, évolué à travers le temps. Depuis une cinquantaine d'années, la consommation d'alcool a diminué en France. Mais cela ne doit pas faire oublier que l'alcoolisme reste un fléau, aux conséquences délétères pour les patients qui en souffrent. Il reste la deuxième cause de mortalité évitable en France. On impute à l'alcool la mort de 49000 personnes en France en 2009. Cette mortalité concerne essentiellement les jeunes de 18 à 34 ans, et touche plus les hommes que les femmes [14]. On estime à environ cinq millions les personnes qui ont un problème avec leur consommation d'alcool en France. Les seuils de consommation à risque de l'alcool sont les suivants :

- Pour les femmes : plus de deux verres d'alcool par jour
- Pour les hommes : plus de trois verres d'alcool par jour
- Pour les consommations occasionnelles : plus de quatre verres par jour [15].

Un verre d'« alcool standard » contient une unité internationale d'alcool (UIA), ce qui correspond à dix grammes d'alcool [16].

Ces dernières années, nous observons un nouveau mode de consommation de l'alcool chez les adolescents et les jeunes adultes appelé : « binge drinking ». Ce mot est défini comme : « le terme

désignant la pratique consistant à boire plusieurs verres d'alcool en une même occasion dans une perspective de « défonce » » [17]. Même si cette manière de s'alcooliser est moins régulière que par le passé, elle n'en est pour autant pas moins dangereuse à court terme et reste une voie d'entrée dans l'alcoolisme.

Nous verrons dans une première partie, l'histoire de l'alcool et de ses différents rôles au fil des siècles. Nous traiterons également de ses effets sur le système nerveux central et sur les autres parties de l'organisme, avant d'étudier la prise en charge médicale des effets délétères qu'il induit. Dans la deuxième partie nous réaliserons un focus sur l'évolution des différents traitements de l'alcoolisme actuels ou passés. Nous terminerons par une réflexion sur le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient alcoolodépendant aujourd'hui.

**PARTIE I : L'ALCOOL : UNE DROGUE, UN POISON,
ET BIEN PLUS ENCORE...**

*« Le vin est semblable à l'homme : on ne saura jamais
jusqu'à quel point on peut l'estimer et le mépriser, l'aimer et le
haïr, ni de combien d'actions sublimes ou de forfaits monstrueux
il est capable. »*

Charles Baudelaire

A. L'alcool : d'une drogue à un poison

1) L'alcool : une drogue, une boisson sacrée

a) La Préhistoire

Nous ne connaissons pas exactement la date du premier alcool fabriqué et consommé par l'Homme. L'alcool est un produit, qui est issu du processus naturel de fermentation du jus d'un fruit ou d'un légume, ou bien du lait d'un animal. Il est donc assez probable que sa découverte et sa consommation par l'Homme datent du Néolithique, période où l'Homme se sédentarise et vit de l'agriculture, ce qui aurait donné les conditions adéquates à une production d'alcool, via la fermentation de produits agricoles stockés. Contrairement au Paléolithique, période de la préhistoire où l'homme vivait de chasse et de cueillette, à cette époque l'Homme était nomade, et ne conservait pas de réserve alimentaire. Par ces conditions de vie, il aurait été très peu probable qu'il découvre et consomme de l'alcool. Il semble donc que la production d'alcool daterait d'il y a environ 10 000 ans, et de manière certaine à partir de l'Antiquité, soit à partir de moins de 3 000 ans avant Jésus Christ (J.C.) [18].

b) La Mésopotamie

On retrouve des traces de fabrication d'une dizaine de bières différentes à Babylone, entre 6000 et 4000 ans avant J.C., où une déesse du nom de « *Nidaba* » était consacrée à ce breuvage [19]. Elles étaient élaborées à partir d'orge et de blé fermentés dans l'eau, aromatisées avec du miel et des épices. Elles portaient le nom de « *Sikaru* », ce qui signifie pain liquide. On retrouve également dans l'empire sumérien, un vin créé à partir de sève de palmier. Sous la troisième

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 1 : Offrande de la bière à la déesse Nin-Harra, Sumer 3000 à 2800 avant J.C.

dynastie d'Ur, des tablettes d'argile indiquent que tous les fonctionnaires avaient le droit à une ration quotidienne de ce vin, et que les brasseurs étaient exempts de service militaire et

avaient l'honneur de tirer le char de la plus ancienne divinité du panthéon sumérien, montrant à quel point l'alcool avait une place d'honneur dans cette civilisation. Nous retrouvons même des passages sur l'alcool dans un texte juridique de l'époque qu'est le code d'Hammourabi. Il relate la répression de l'excès de la consommation d'alcool dans les tavernes d'alors. Mais il y est aussi fait mention de l'interdiction faite aux prêtresses de consommer de l'alcool avant les sacrifices. Ainsi l'alcool servait aux cérémonies religieuses, mais également aux paiements des fonctionnaires [18 ;19].

c) L'Égypte antique

En Égypte antique, l'essor de la bière et du vin est dû à des conditions de salubrité plus qu'insuffisantes. L'eau potable étant un problème majeur, le meilleur moyen de se désaltérer sans craindre les maladies était la consommation de boissons alcoolisées. Hormis les rivages fertiles du Nil, l'Égypte était déjà un pays désertique avec un climat aride et peu de précipitations. Les sources d'eaux potables étant rares, cela obligeait les Égyptiens de l'Antiquité à creuser des puits. L'eau, qui était alors puisée n'était pas d'aussi bonne qualité qu'une eau de source, et était potentiellement vectrice de maladies. De plus, le fait que la population égyptienne était déjà relativement importante en des lieux donnés, et sans le système sanitaire que nous connaissons aujourd'hui, il en résulte que ces puits étaient fréquemment contaminés par les Hommes eux-mêmes. De ce fait un nombre important de parasitoses et de pathologies liées au péril fécal étaient courantes sur les bords du Nil : bilharziose, amibiase, salmonelle... Il était donc plus sûr pour la population de boire des boissons alcoolisées stériles de tous pathogènes, ou alors de mélanger les eaux puisées avec des boissons alcoolisées pour les rendre propres à la consommation. Il est à noter que le degré d'alcool de ces boissons était plus faible que de nos jours [18]. On pourrait dès lors se dire que même si les boissons alcoolisées évitaient un bon nombre de pathologies, l'alcoolisme et les conséquences néfastes qu'elles induisaient, auraient poussé les Égyptiens à trouver une autre solution. Mais c'est sans compter l'espérance de vie plus faible qui laisse imaginer que les conséquences à long terme d'une telle alcoolisation n'étaient tout simplement

pas connues à l'époque. Cette préoccupation d'une consommation d'une boisson sûre était tellement importante que nous la retrouvons dans l'écriture des Egyptiens de l'Antiquité. Le mot repas était en effet symbolisé par les hiéroglyphes égyptiens par l'association de 2 symboles qu'étaient le pain et la bière.

Documents non libres de droits, non reproduits par respect du droit d'auteur.

Figure 2 : Hiéroglyphe symbolisant le pain

Figure 3 : hiéroglyphe symbolisant la bière

Figure 4 : Hiéroglyphe symbolisant le repas

Lors de leurs cérémonies funéraires, les Egyptiens de l'Antiquité donnaient notamment en offrande du pain, de la bière et du vin. Ces offrandes étaient destinées au défunt, qui était censé les emmener avec lui dans sa vie dans l'au-delà [20]. Néanmoins, la bière restait la boisson du « peuple », alors que l'aristocratie consommait du vin. Le vin n'était pas produit exclusivement à partir de raisin, on en trouvait à partir de datte ou de palme. Seul le vin réalisé à partir du raisin était réservé aux nobles et hauts dignitaires. C'est à cette époque que sont apparus les premiers « grands crus » et « millésimes ». Les Egyptiens consommaient plusieurs sortes de vins : du rouge, du blanc comme le « sélemnqtique » ou le « maréotique » très apprécié de Cléopâtre, du noir ou de basse Egypte. La production de vin est surveillée de près par les scribes qui, au moment de la mise en jarre, apposaient le sceau de la trésorerie. La vigne était cultivée dans le delta du Nil, sur des lopins de terres artificiels plus propices à sa culture que les marécages naturels qui se trouvaient originellement dans cette région. A partir du nouvel Empire, nous retrouvons la trace de production de vin au domaine royal du pharaon, sur les jarres figurait la mention « Vignoble du Palais Royal ». Ces vins ne pouvaient être bus par les gens du peuple que lors de fêtes religieuses exceptionnelles. Ces festivités se traduisaient généralement par une consommation alimentaire et alcoolique excessive. Bien que normalement encadré, l'état d'ébriété que l'on retrouvait chez les participants de ces banquets orgiaques, était considéré comme un état de transe mystique permettant une communication avec les dieux. Dans le panthéon égyptien, Osiris est le dieu des brasseurs, mais il est aussi fils du « ciel » et de la « terre », et c'est grâce à lui que l'Homme connaît l'agriculture. Il est respecté de ses pairs, et a une haute estime dans le cœur des

Egyptiens. Cette haute- estime du Dieu « du vin », pourrait venir de toutes les utilisations que l'ancien peuple d'Egypte faisait du vin et de la bière, mais il en est une qui revêt une importance capitale : le traitement des maladies. Durant cette époque, les boissons alcoolisées étaient utilisées par les médecins pour leurs propriétés à traiter les parasitoses notamment la schistosomiase. Et de nombreux remèdes pharmaceutiques étaient préparés à partir de bière [19].

d) La Grèce antique

Dionysos est le dieu de la vigne et du vin dans la mythologie grecque. Il est aussi le dieu de l'ivresse, de la folie, des arts théâtraux, de la tragédie et de la démesure. En ce sens, nous pourrions dire qu'il est le dieu du vin et de tout ce qu'il engendre à plus ou moins long terme... Il aurait instruit l'art de cultiver la vigne aux Hommes, la fabrication du vin, et la jouissance de ce breuvage. Il était avec Déméter, déesse de l'agriculture, un personnage important dans la vie des Grecs de l'Antiquité. L'un permet à l'Homme de boire et de profiter des effets des boissons alcoolisées, tandis que l'autre lui permet de se nourrir. Tout comme dans l'Egypte antique, boissons alcoolisées et repas sont associés à la vie. Il existe aujourd'hui beaucoup de temples de Dionysos sans que la plupart des gens ne le sachent : les théâtres. Les Grecs de l'Antiquité considéraient que tous les théâtres étaient les temples de ce dieu, qui n'avait pas besoin d'autre culte que de voir jouer la comédie ou la tragédie, dont il avait quelques-unes des attributions. Dionysos est le fruit de l'amour de Zeus et de la princesse de Thèbes : Sémélé. Le maître de l'Olympe l'avait séduit sous les traits d'un simple berger, et lui avait promis d'exaucer le moindre de ses vœux. Ayant demandé à son amant de le voir autrement que sous son déguisement, Sémélé mourut foudroyée comme tout mortel voyant un dieu sous ses traits originels. L'enfant n'étant pas encore né, il fut arraché du ventre de sa mère pour continuer à grandir dans la jambe de son père. Héra, la femme et sœur de Zeus étant une femme jalouse, il fallut que le petit Dionysos soit mis à l'abri de sa vengeance. Après sa « naissance », il fut donc élevé par des nymphes, par un vieil homme qui fut son précepteur et qui répondait au nom de Silène. Ce père de substitution était toujours ivre, mais restait néanmoins sage et non violent. Héra, qui n'a eu de cesse de poursuivre le fils de la

maitresse tant aimée de son mari, finit par le retrouver. Elle se vengera en le frappant de folie, folie qui sera guérie par la suite grâce à une autre action divine. Cette enfance du dieu fait dire à certains que « son recours à l'alcool semble procéder d'un parcours assez classique : marâtre jalouse, abandonnisme, père nourricier alcoolique puis psychose terminale » [18]. Guéri du mal dont sa « belle-mère » l'avait affligé, elle se vengeât une nouvelle fois en

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 5 : Dionysos offrant une grappe de raisin à une Nymphé

demandant aux Titans de le dévorer. Le pauvre Dionysos est alors démembré, bouilli, puis dévoré par ces derniers. Mais son corps est reconstitué et il ressuscite [22]. Il devient ainsi le dieu revenu d'entre les morts pour donner le vin aux hommes, comme le Christ sera plus tard le fils de Dieu revenu d'entre les morts, et dont le vin sera le symbole du sang versé pour sauver les Hommes. Il est à noter que dans la mythologie grecque, les lieux visités par Dionysos, sont souvent le théâtre d'histoires où une, voire plusieurs personnes, deviennent folles. Pour célébrer un tel dieu, quoi d'autre que du vin. Les fêtes dionysiaques, étaient de grandes fêtes en son honneur avec des pièces de théâtre, et une consommation d'alcool assez importante. Durant ces moments, il n'y avait plus de différences sociales. Les hommes, les femmes, les enfants, les citoyens libres comme les esclaves, participaient à ces festivités. La consommation d'alcool était certes excessive, mais encadrée. L'alcoolisation abusive était déjà à l'époque mal perçue en raison des troubles à l'ordre public qu'elle engendrait. Ces fêtes étaient le moyen, durant une période de l'année bien définie, de légitimer et d'encourager l'ébriété. Ainsi, on y retrouve un concours qui célébrait la personne qui finissait la première son broc de vin. Ces réjouissances se finissaient par un symposion. Il s'agissait d'une assemblée uniquement composée d'hommes, dont le but était de s'enivrer pour arriver à « libérer » la sagesse présente en chaque membre de l'assemblée. Il fallait évidemment, pour y arriver et pouvoir se rapprocher de Dionysos, boire jusqu'à une ébriété avancée. Cette vénération de Dionysos, va donner aux vins et à la vigne leurs lettres de noblesse, qui perdurent encore en Occident de nos jours. La viticulture devient un art. Les Grecs développent un véritable savoir, sur un sol adapté à la culture de la vigne, pour sa taille, pour les mois propices aux récoltes.

Il est toutefois à noter que le vin consommé alors était bien différent du nôtre. A l'époque, il était cuit, additionné de miel et d'aromates, et comme chez les Romains, il était « coupé » avec de l'eau de source avant d'être bu. Très vite ce savoir-faire grec va être reconnu dans le monde antique, et le vin grec va s'exporter. Nous retrouvons comme chez les pharaons égyptiens, le nom des viticulteurs sur les amphores permettant ainsi d'assurer la renommée de certains de ces précieux breuvages. Il n'en reste pas moins qu'il s'agit d'une boisson qui n'est pas abordable pour toutes les bourses. Dans la cité phocéenne de *Massilia*, la valeur d'un esclave valait celle d'une amphore [19 ;20 ;22]. L'alcool comme chez les Egyptiens était considéré comme un remède. Une citation d'Hippocrate le rapproche du médicament : « Le vin est une chose merveilleusement appropriée à l'homme si, en santé comme en maladie, on l'administre avec à propos et juste mesure, suivant la constitution individuelle ». Tout comme un médicament, c'est la juste mesure qui fait la différence entre la drogue et le poison.

e) La Rome antique

Cette culture du vin et Dionysos, va être transmise par les Grecs aux Romains. Dionysos va devenir Bacchus, et les fêtes dionysiaques vont quant à elles devenir les bacchantes. Nous observerons dans le monde romain une généralisation de la consommation de vin, alors qu'en Grèce antique, sa consommation était réservée aux cérémonies religieuses. A Rome, la consommation est quotidienne, mais surtout après le dîner. C'est dans ce dessein, que les symposions grecs auront lieu chez les Romains. Dans le même temps, il y a un développement du nombre des débits de boissons, significatif de cette augmentation [23]. Avec l'instauration de la République Romaine (509 avant J.C. jusqu'à 27 avant J.C.), l'interdiction est faite aux femmes de boire, à l'exception de celles « associées aux plaisirs sexuels des hommes ». Cette nouvelle ère, s'accompagne également de l'interdiction des bacchantes par le Sénat, trop souvent associées à la violence et aux orgies. Ces fêtes étant mal vues, et ne correspondant pas à un ordre social et moral convenable. Tout va changer avec Jules César qui va rétablir ces cérémonies consacrées à Bacchus, avec les excès qui les entourent. Ce retour en grâce sera confirmé par la mise en place de l'empire en 27 avant J.C. L'expansion de l'empire romain va s'accompagner de l'extension de

la vigne et de la culture qui l'entoure. C'est ainsi que la production du vin va s'étendre de l'Ouest de l'Europe actuelle jusqu'à la Mésopotamie, englobant tout le bassin méditerranéen sur son passage.

Cette expansion de la culture viticole est à mettre en parallèle avec la puissance militaire de Rome. En effet, les soldats romains partant à la retraite avaient le droit à des parcelles de terre qu'ils pouvaient exploiter. C'est ainsi que les soldats devinrent viticulteurs [19 ;24].

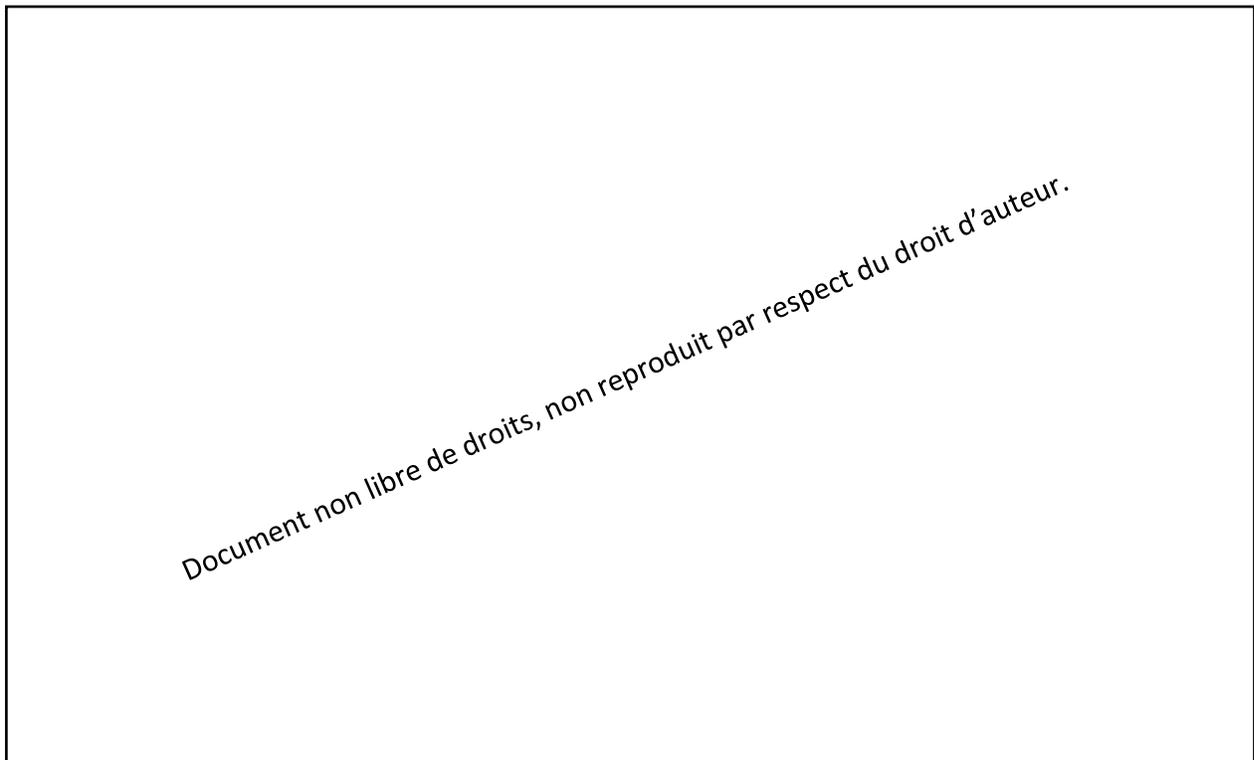


Figure 6 : L'Empire Romain à son apogée en 117 après J.C.

f) Le Christianisme

L'empereur Constantin se convertit en 312 après J.C. au christianisme. Par la suite, c'est tout l'Empire Romain qui devient chrétien. Au IV^{ème} siècle, le christianisme devient même religion d'Etat. C'est ainsi qu'une vaste zone géographique est alors soumise à ce qui n'est alors qu'une toute nouvelle religion. Avec cette christianisation, les rapports des Hommes envers le vin vont

évoluer. Lui qui était associé à la débauche des Bacchanales, devient le sang du Christ, celui qui a donné sa vie pour sauver celle des Hommes. Les doctrines chrétiennes, qui vont se développer par la suite, voient en la sexualité un acte permettant la fondation d'une famille, qui ne doit dans ces conditions, avoir lieu en dehors des liens sacrés du mariage, et ne doit avoir pour d'autre but que la procréation, vont finir par une délégitimation de la consommation d'alcool. Le vin étant associé à l'orgie et à la débauche, il devient inacceptable que les Chrétiens se laissent aller à de tels péchés. L'Eglise condamne alors l'ivrognerie. On va alors observer dans l'Histoire la première ambivalence du vin. La Bible met en garde dans différents passages sur l'excès d'alcool. Isaïe y déclare notamment : « Malheur à ceux qui se lèvent de bon matin pour chercher des boissons enivrantes, qui s'attardent au crépuscule du soir, si bien que le vin les enflamme ! » [25]. Mais dans le même temps, Jésus lui-même transforme l'eau en vin aux noces de Cana. De plus, lors du passage biblique de la Cène, ne demande-t-il pas à ses apôtres de boire dans la coupe de vin qu'il leur tend, en finissant le repas en désignant cette coupe comme « l'alliance en mon sang, qui est répandu pour vous » [26]. Ainsi le fruit de la vigne est sacré mais on ne doit point en abuser. Et comme dans l'Antiquité égyptienne, où le repas était symbolisé par le duo bière/pain, l'Eglise inscrit le duo vin/pain comme symbole de vie. Les prêtres et les moines amenés à boire du vin durant les cérémonies religieuses, se mettent à en produire. La culture du vin apportée en Europe par les Romains, va se propager en même temps que la christianisation du continent, et ce bien après la chute de l'Empire romain. Il est à noter que ce « double rôle » du vin se retrouve dans la religion juive, dans l'Ancien Testament. Il y est fait mention d'un vin divin, Israël est d'ailleurs désigné comme la vigne de Dieu, mais aussi d'un vin qui corrompt l'Homme si ce dernier en abuse, comme le montre l'épisode où Loth ayant été enivré commet le péché d'inceste avec ses filles [18]. Cette sacralisation du vin ne sera néanmoins pas reprise dans l'Islam qui en interdit expressément la consommation [19]. Le catholicisme va ensuite introduire une nouvelle symbolique autour du vin, celle du travail. Le « pain et le vin étant le fruit de la terre et du travail des hommes », ainsi le vin deviendra la boisson du travailleur de la terre. Le paysan doit boire pour pouvoir travailler, ce breuvage lui donnant force et santé [18].

2) L'alcool : un remède, un symbole social, un met gastronomique

a) Le Moyen-Age

Au Moyen-Age comme dans l'Antiquité, l'approvisionnement en eau potable était un problème majeur de la population. Ainsi, l'eau n'était toujours pas la boisson de « base ». L'aristocratie continuait à boire du vin, quand le peuple lui buvait de la bière. Ce dernier breuvage a été réintroduit suite aux différentes expéditions des Vikings et des Normands menées en France à cette époque. Au même moment, la viticulture régresse au profit de la culture de différentes céréales. Nous assistons tout au long du Moyen-Age un certain équilibre entre culture céréalière et viticole. Quand les temps étaient durs, les paysans arrachaient les ceps de vigne et ils semailent des céréales, et lorsqu'ils vivaient une période prospère, ils faisaient l'inverse. Au fur et mesure des siècles, une petite culture viticole s'installa pour la consommation personnelle des paysans. Le savoir-faire antique de la culture de la vigne, au moment de ces arrachages massifs, a été sauvegardé dans les abbayes et les monastères. Apparurent à côté de ces monastères, des brasseries permettant aux voyageurs et aux pèlerins de se restaurer et de se désaltérer. Les moines alors viticulteurs, se transformèrent également en brasseurs. Leurs bières étaient reconnues comme étant de meilleure qualité. Dans la mesure où dans ces mêmes lieux, se trouvaient les jardins de simples, pas étonnant alors qu'on usa de ces boissons comme remèdes. La bière permettait ainsi de guérir du choléra, de prévenir les coliques et les épidémies. Dans les dispensaires, il était possible de donner jusqu'à cinq litres de bière par patient et par jour. Mais ce sont les vins qui furent la plus grande source de remèdes.

En effet, depuis l'Antiquité a été prise l'habitude de les mélanger avec de l'eau, du miel, et d'autres aromates. Il en sera de même pour les remèdes dont ils seront ce qu'on appellerait aujourd'hui un excipient, mais aussi une substance active. Ils étaient divisés en plusieurs catégories :

- les vins ordinaires ;
- les vins composés ou vins médicaux ;
- les vinaigres ;

- les vinaigres composés ou vinaigres médicaux ;
- les sirops au vinaigre ;
- l'eau de vie ou ardente désignant l'alcool.

Les vins et les vinaigres servaient de matières premières ou de boissons personnelles aux apothicaires d'alors. Les autres étaient considérés comme de véritables remèdes conservés et mis en avant dans les apothicaireries.

Les vins ordinaires étaient faits pour la consommation quotidienne et n'avaient pas de propriétés thérapeutiques reconnues. Même si d'un point de vue populaire, les vins sucrés étaient censés tenir chaud et avoir des propriétés nutritives, alors que les vins amers avaient des vertus apéritives. Ces vins bénéficiaient d'une classification, en fonction de leur qualité. Une partie de ces vins ordinaires servait de matière première aux remèdes médicaux, il est probable que les apothicaires de l'époque utilisaient ceux étant de meilleure qualité. De plus les vins utilisés en pharmacie se voyaient affublés d'adjectifs décrivant leur propriété odorante tel que : « *odoriferum* » ou encore « *odoriferum antiquum* », qualificatif qui n'existait pas dans le reste de la société. Il faut dire que les propriétés odorantes des remèdes étaient considérées comme importantes dans la médecine de cette époque. Ces vins entraient ainsi dans la composition des pilules d'aloès, alors que le vin blanc était utilisé pour laver les vers destinés à produire de l'*oleum lumbricorum*. Le moût et le verjus ont aussi été retrouvés dans des recettes, notamment celles d'onguents [27]. Les vins composés ou vins médicaux, contrairement à ce que le laissait supposer leurs noms, n'étaient pas destinés à la base à servir de remède mais à être bus durant le repas. Ils étaient pourtant vendus par les apothicaires aux personnes de la Haute Société : aristocrates, bourgeois, notables. Le plus célèbre de ces vins était l'hypocras. Il s'agissait de vin auquel on ajoutait du miel ou du sucre (quand le commanditaire était assez fortuné), ainsi que des épices dont la cannelle et le gingembre dont la présence était obligatoire, les autres pouvant varier en fonction de la région et de la recette de l'apothicaire qui le confectionnait. Cette préparation était ensuite mise à macérer, puis filtrée. Ce type de vin pouvait se conserver plusieurs années, contrairement au vin ordinaire qui devait être bu dans l'année suivant sa production. Certains néanmoins entrèrent dans des formules de remèdes plus complexes, ce fût notamment le cas du vin

de coing. Ce dernier était souvent ajouté dans les remèdes purgatifs, car la forte teneur en tanins qu'il renfermait limitait justement cet effet recherché. Mais ces usages restaient néanmoins anecdotiques [27 ;28].

Le vinaigre est comme son nom l'indique un vin devenu aigre. Les vins du Moyen-Age ayant un faible titre d'alcool, ils se transformaient relativement rapidement en vinaigre. Le vinaigre ordinaire entrait dans la composition des vinaigres médicaux, et dans la recette d'autres remèdes. Nous les retrouvons dans les formules des liniments, onctions, et huiles notamment. Ils servaient de conservateurs mais également de dissolvant, notamment pour les oxydes métalliques comme le fer ou le zinc. Les vinaigres médicaux furent quant à eux bels et bien utilisés pour leurs propriétés thérapeutiques et/ou cosmétiques. Ils furent pour la plupart d'entre eux inscrits au Codex jusqu'en 1965, date à laquelle les derniers vinaigres ont été retirés. La plupart de ces vinaigres étaient assez reconnus en leur temps. Pour en citer quelques-uns, le vinaigre rosât servait à raffermir la peau du visage et des seins et le vinaigre scillitique était utilisé pour ses propriétés diurétiques. Les sirops au vinaigre étaient quant à eux une classe galénique à part entière, qui renfermait des sirops contenant du vinaigre. On les appelait également *oxymel* [28 ;29].

L'« *Aqua vitae* » ou « eau de vie » ou bien encore « *al-khol* » qui finit par devenir le mot alcool, sont quatre termes qui désignaient tous le même produit, un extrait du vin après distillation. Ce nouveau produit doit sa découverte, paradoxalement au monde arabe où la consommation de boisson alcoolisée était pourtant prohibée. Ces derniers, vers l'an 800, découvrirent le procédé de distillation au moyen d'alambic. Cette technique de distillation permet d'obtenir des concentrations en alcool beaucoup plus importantes. En s'évaporant, puis en se condensant, les unes après les autres, en fonction de leur point d'ébullition, on peut obtenir des substances relativement pures. Cet apport de la science arabe a été transmis aux Européens via la péninsule ibérique dans le courant du XIII^{ème} siècle, mais aussi par les Croisés revenus de la guerre en

« Terre Sainte ». Ainsi après avoir propagé le vin, l'Église propageât cet « alcool ». Cet alcool « fort » ne pouvait cependant point s'acheter et se consommer comme le vin ou la bière. Consi-

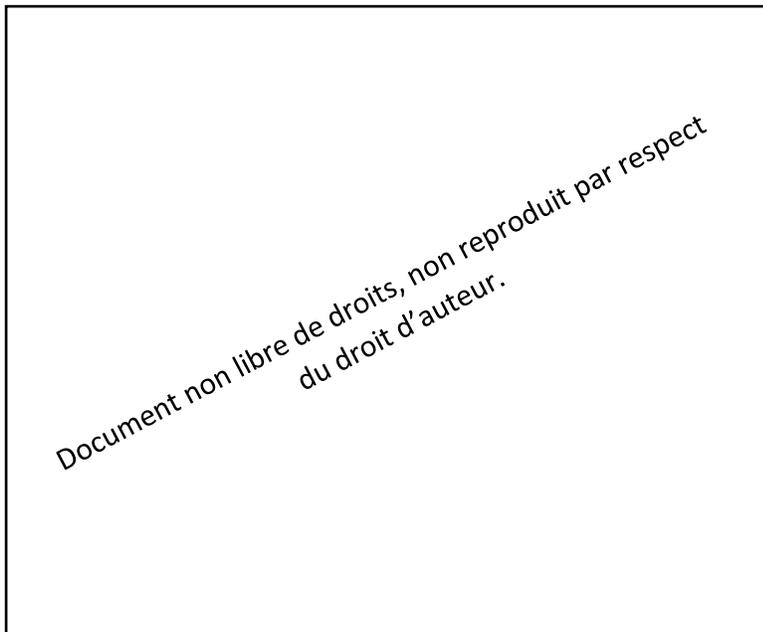


Figure 7 : Distillation par un alambic issu d'un traité d'alchimie en langue arabe datant du XVIIIème siècle

déré comme un remède à part entière, il n'était vendu que par les apothicaires. Les gens fortunés qui avaient alors les moyens de s'offrir ce remède lui prêtaient des vertus fortifiantes. Malgré cet aspect uniquement médicinal de l'utilisation de l'alcool, il ne sera cité que dans deux formules. L'une dans un onguent d'un médecin barcelonais, et la deuxième dans un « élixir de vie ». Cet élixir serait peut-être d'ailleurs plus à rattacher à l'alchimie. Les

alchimistes, pensaient en effet qu'en distillant maintes et maintes fois de l'alcool, ils obtiendraient la « quintessence » de l'alcool, soit un alcool dénué de toute impureté. En réalisant cette même opération avec de l'or, et en mélangeant ces produits d'une pureté extrême, ils pourraient obtenir une sorte « pierre philosophale » donnant la vie éternelle [19 ;27 ;30 ;31 ;32].

Les boissons alcoolisées n'avaient cependant pas uniquement des valeurs thérapeutiques ou hygiénistes, elles devinrent également un produit de distinction sociale. Le peuple buvait quotidiennement de la bière, avec un essor au fil des siècles d'une production de vin personnelle de la part des paysans. Le vin coûtait cher, d'autant plus qu'il n'était pas bu tel quel, mais qu'il était coupé avec de l'eau, du miel ou du sucre et des épices. Tout cela dans le but de masquer le goût plus ou moins acide de ces vins. C'est d'ailleurs à cette époque que furent inventées les premières recettes de vin cuits. Le sucre et les épices n'étant pas à la portée des premières bourses venues, une distinction se fit déjà jour. En fonction des épices qu'il y faisait ajouter, un seigneur pouvait affirmer sa puissance et sa richesse à ses convives lors d'un banquet. La manière de boire au Moyen-Age était alors totalement différente de ce que nous connaissons aujourd'hui. Lors des

banquets et autres réceptions, tous les mets étaient posés sur la table, les gens se servaient en fonction de ce qu'ils voulaient. Il n'y avait pas alors comme dans le service « à la russe » dont nous avons l'habitude de nos jours, un ordre préétabli des plats. Les gens mangeaient avec leurs mains et se servaient de tranchoirs (tranches de pain rassis) en guise d'assiettes. A cette époque, à l'exception du roi qui possédait son propre verre, les convives se les partageaient, comme les couteaux ou les tranchoirs. Ainsi, boire se faisait d'un trait plutôt que par petites gorgées. D'autant plus, que les gens buvaient avant et après le festin, mais rarement pendant. Les gobelets étaient encore en terre cuite ou en métal (fer, or, cuivre) ce qui altérait le goût du breuvage. Ces pichets de vins n'étaient pas disposés sur la table même, mais sur des dessertes à côté (il était d'ailleurs assez mal vu de poser les pichets sur la table des mets). Le vin était alors servi en fonction de la demande des invités. Il y avait, si l'on peut dire, deux services de vin. Les vins dégustés avant ou après le repas étaient des vins dit « apéritifs » ou « digestifs », leur but était de favoriser la digestion des plats riches que les convives avaient mangés. Il s'agissait de vins forts, et très sucrés tels l'hypocras dont le but était d'ouvrir l'appétit. Ils étaient servis durant les grandes réceptions et les banquets prestigieux. Les mariages chez les gens du peuple, étaient alors l'une des rares occasions où ces derniers buvaient du vin. En dehors de ces occasions, le vin consommé par les paysans était appelé « *piquette* », ce mot n'avait alors pas le sens péjoratif qu'il a aujourd'hui. Il s'agissait d'un mélange d'eau, de vin et de miel. Les boissons alcoolisées prennent donc une symbolique de partage et de convivialité. Cette convivialité pouvait servir à affirmer son pouvoir, à faire de la diplomatie, ou bien à célébrer un événement marquant et heureux dans la vie des hommes. Cette importance de l'alcool convivial et l'importance dans la noblesse à « servir son seigneur » va entraîner la création de nouvelles charges, et de nouveaux métiers :

- le bouteiller était ainsi la personne responsable des vignobles royaux à partir du X^{ème} siècle ;

- le sommelier, était la personne en charge du réapprovisionnement de la cave, qui choisissait les vins que l'on servait lors des festins et autres banquets

- l'échanson, était quant à lui, l'officier chargé de préparer et de servir du vin au roi. La personne qui occupait cette charge, était personnellement choisie par le roi. Ce dernier nommait

quelqu'un envers qui il avait une confiance importante. L'échanson devait avant tout, goûter les boissons du roi pour s'assurer qu'aucun poison n'y avait été mêlé [20 ;28].

b) La Renaissance

La Renaissance était une époque de modification majeure de l'histoire européenne et a fortiori, du monde occidental. Ce fut un temps marqué par la « découverte du Nouveau Monde », un renouveau des arts et des sciences, une redécouverte de l'Antiquité. Les Européens sortirent « des ténèbres » du Moyen-Age, pour entrer dans un monde moderne. On découvrit que l'eau devient potable, si elle était bouillie préalablement. Grâce à la découverte des Amériques par Christophe Colomb, et à l'existence nouvelles routes des Indes par les navigateurs portugais, on se mit à consommer de nouvelles boissons : thé, chocolat, café. Les boissons alcoolisées perdirent alors leur aspect « sanitaire ». Le vin alors pris son essor en tant que boisson « de plaisir », et pris même pour certaines appellations, une image de prestige et de luxe. Il restât néanmoins une consommation d'alcool différente en fonction de la classe sociale. Les nobles, les bourgeois, et leurs serviteurs avaient une consommation de vin quotidienne, tandis que les « gens du peuple » ne buvaient que les jours chômés, et souvent il s'agissait de bière. La noblesse et la bourgeoisie buvant quotidiennement, il leur fallait avoir une production viticole personnelle suffisante. Mais se posa alors le problème des stocks, il ne devait pas y avoir un surplus trop important. On promut alors la consommation d'alcool par le peuple. Ainsi, on vendrait à ce dernier le surplus de la récolte. Ce système fût encouragé par l'Etat lui-même. Cette vente pouvait dans certaines conditions être exempte d'impôts. Pour cela, la règle du « à huis coupé et pot renversé » devait être respectée. Le « huis coupé » était en fait une porte coupée en 2 horizontalement au niveau de la taille. La partie basse de cette porte devait rester fermée, ainsi l'acheteur ne pouvait rentrer dans la demeure du vendeur. Le domestique de ce dernier n'avait droit de vendre qu'une mesure de vin qui correspondait à un pot [33]. Cette règle avait pour but, de ne pas faire de concurrence déloyale aux tavernes qui étaient des lieux où l'on vendait du vin à emporter, et autres cabarets, qui étaient des endroits où l'on achetait du vin pour le consommer sur place [19]. La Renaissance fut d'ailleurs la période où se développèrent ces types d'établissements. La consommation étant encouragée, les points de ventes et de consommation étant en augmentation,

on observa bien vite une augmentation de l'ivrognerie. Les autorités durent donc prendre des mesures législatives sur ces phénomènes qui troublaient l'ordre public. François I^{er}, par Edit Royal le 30 août 1536 décide de sévir. Il interdit l'ébriété, et toutes personnes contrevenant à cette interdiction, seront emprisonnées ou fouettées. En cas de récidive, l'essorillement (couper les oreilles) et le bannissement étaient les châtiments prévus [34].

Ce fut également à cette époque que l'idée et le terme de gastronomie firent leurs apparitions. On chercha alors à associer des vins en fonction des plats que l'on dégustait. Ceci entraîna une quête de vin de qualité, d'autant plus que, désormais on ne les coupait plus avec l'eau. De plus les gobelets en terre ou métalliques que l'on utilisait laissèrent peu à peu la place à un nouveau gobelet en verre, venu d'Italie, qui finira par lui donner son nom. Ces verres ont la particularité de ne pas dénaturer le goût du breuvage bu. Au XVII^{ème} siècle, Pierre Pérignon, cellérier et procureur de l'abbaye d'Hautvillers eut pour ambition de produire « le vin le meilleur du monde ». Il mit au point une nouvelle méthode de vinification, qui permit aux vins champenois qu'il produisait de devenir effervescents. C'est ainsi qu'il découvrit et perfectionna ce que l'on appelle encore aujourd'hui « la méthode champenoise ». Ce nouveau vin appelé « champagne », est très vite adopté par la Cour du Roi de France, puis des principales cours d'Europe. Ceci fit du champagne la boisson du luxe et de la fête par excellence, image que ce vin conserve encore de nos jours quel que soit le pays. Ainsi le petit moine de la Marne passât à la postérité, en donnant son nom à une grande maison de champagne : Dom Pérignon [35]. Le champagne, n'est pas une exception, le XVII^{ème} siècle va aussi être le siècle de la fondation des prestigieux domaines dans le Bordelais, en Bourgogne...

Le vin prend également une valeur marchande non négligeable. Les Anglais permirent dans un premier temps le développement de grands vignobles en commercialisant le vin qui y était produit, comme le bordeaux ou le porto. Puis, les Hollandais, excellents marchands et navigateurs ne s'y trompèrent guère et jouèrent un nouveau rôle dans l'histoire de ce négoce. Ils firent, comme les autres marchands avant eux, l'acquisition de grands vins qu'ils revendaient dans

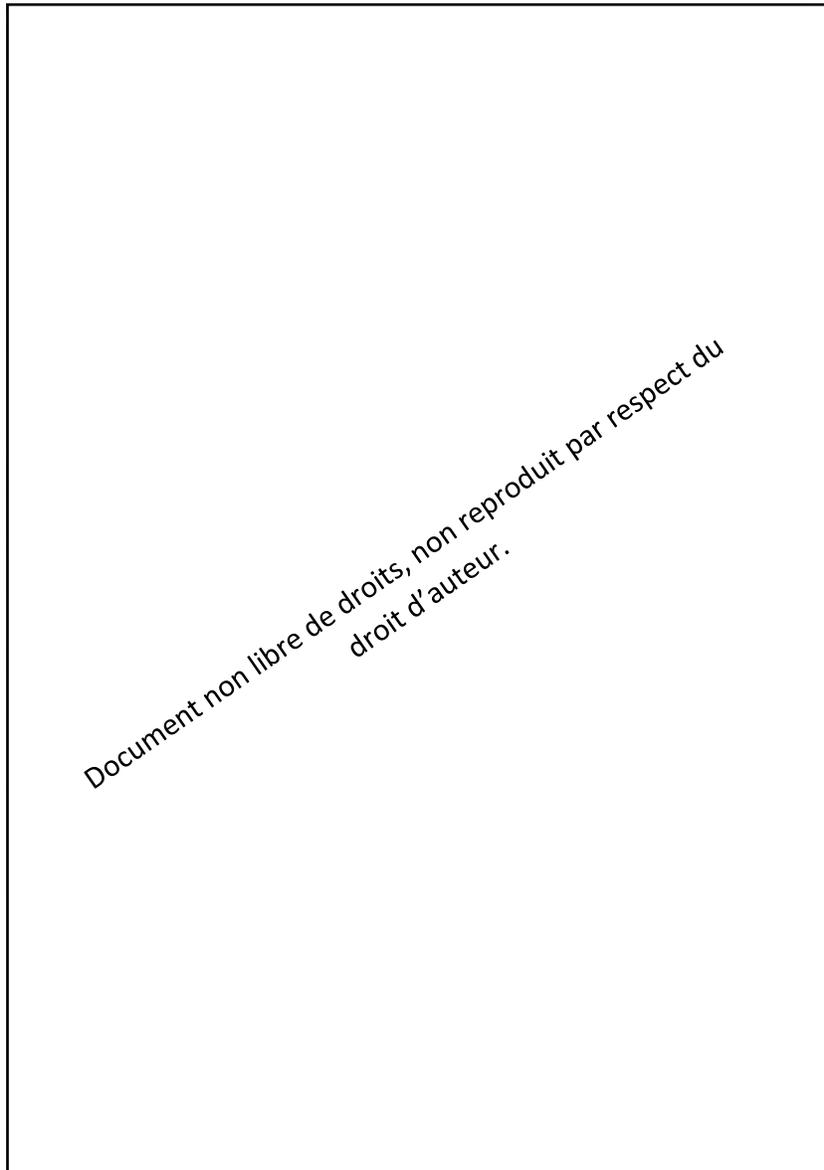


Figure 8 : Huile sur toile - Musée Condé à Chantilly - 180x126cm - Commande de Louis XV pour la salle à manger des petits appartements du château de Versailles dite "des retours de chasse"

les pays du nord de l'Europe. Mais il se mirent, et ce fut une première, à acquérir le vin de moindre qualité produit par les paysans français. Ce vin « ordinaire » était quelque peu amélioré par l'ajout de sucre ou de sirop avant d'être revendu. Ceci eut pour conséquence, une explosion de la quantité de ce vin de médiocre qualité, ce qui engendra des problèmes de capacité de stockage et de débouchés commerciaux. Les Hollandais eurent alors l'idée de les convertir en eau-de vie, alors utilisée comme au Moyen-Age comme remède médicinal. Ceci fut autorisé grâce à un changement de monopole de l'*aqua vitae* qui passa des apothicaires aux vinaigriers, suite à

l'Edit Royal de 1514 [36]. Ce fut au tour de cette eau-de-vie de subir un incroyable succès en

Europe du Nord. Elle devint la boisson majeure des marins, et petit à petit s'installa dans les habitudes de consommation des territoires qui les produisaient. Les Hollandais commerçant avec de nombreux pays, c'est ainsi qu'apparurent : l'armagnac, le cognac, le gin, le rhum ou encore le whisky.

Cette manne financière que sont les boissons alcoolisées, ne fit pas uniquement la fortune des marchands. Des impôts et taxes lourds virent également le jour, et ce d'avantage dans un souci de finances publiques, que de santé publique, alors inexistante. Il existait des droits de péage à l'entrée et à la sortie des ports et des villes. Dans certaines villes, il existait ce que l'on appelait l'octroi. L'octroi et le péage sont des taxes qui pouvaient toucher les mêmes produits, mais il existait une nuance subtile entre ceux-ci. Le péage concernait la personne qui faisait entrer une denrée spécifique dans une ville, il était donc indépendant du volume et de la quantité qui entraient, alors que l'octroi taxait le produit directement en tant que tel [38]. De tels impôts étaient justifiés soit pour le paiement d'une rançon d'un roi emprisonné par les ennemis du royaume, soit pour le renouvellement d'un mur d'enceinte ou de guerre à financer. Ce système d'impôts et de taxes ayant un périmètre d'exécution souvent limité au périmètre d'une cité, on vit s'établir à l'orée des villes des débits de boissons. C'est ainsi, qu'aux portes de Paris, des tavernes et autres cabarets fleurirent du fait de la faible imposition, et les Parisiens sortirent de la ville pour pouvoir s'enivrer à moindre frais. Ceci cessa lorsque Turgot fit ériger un mur d'enceinte autour de Paris qui englobait tous ces débits de boisson, et qui les régla d'une manière assez stricte. Pour la petite histoire, certaines barrières de péage d'octroi et de péage de Paris furent incendiées pendant la Révolution Française. Ceci permit aux vins de circuler dans Paris sans payer de taxes l'espace de quelques semaines, avant que les impôts sur les vins ne soient rétablis par l'Assemblée Nationale [19].

3) *L'alcool : un poison à la fois un démon et un héros*

a) *La révolution industrielle*

La vraie révolution concernant l'alcool est la révolution industrielle. Plus encore que la Renaissance, cette période est une époque de bouleversement des sciences, du progrès technique et surtout de la Société : de sa composition jusqu'à son mode de vie. Les populations qui étaient plutôt rurales et paysannes, deviennent plus urbaines et prolétaires. De l'autre côté de l'échelle sociale, la montée de la bourgeoisie observée à la fin de la Renaissance est à son apogée. On peut néanmoins, différencier trois types de bourgeoisie : la petite et moyenne bourgeoisie qui constitue la classe moyenne composée des professions libérales, des commerçants, des fonctionnaires et des employés, et la grande bourgeoisie faite de financiers et de grands industriels [38]. Le prolétariat était quant à lui composé d'hommes, de femmes, voire d'enfants qui n'avaient que leurs forces physiques pour pouvoir vivre, les anciens artisans et paysans ruinés par les modifications de production de cette révolution. Les conditions de vie de ces gens étaient extrêmement rudes. On vit alors une nouvelle forme d'alcoolisation : celle permettant d'oublier ses maux, sa faim et ses malheurs, et de se donner force et courage pour aller travailler à l'usine ou au fond de la mine. Ce phénomène fût d'autant facilité, que grâce au progrès technique, l'alcool était fabriqué en plus grande quantité, avec un titre alcoolique plus élevé, et à un coût moindre qu'auparavant. Les infrastructures de transports se développèrent également, permettant un acheminement plus aisé aux quatre coins de l'Europe. Tout ceci concourut à la mise à disposition d'une boisson abondante, peu chère et apparaissant comme un « remède miracle » aux malheurs du prolétariat. On voit bien cette évolution de la société à travers la série romanesque d'Emile Zola : les Rougon-Macquart. Au fil des 20 tomes de cette série qui retrace la vie de cinq générations d'une famille, on voit bien les ravages de l'alcoolisme durant le Second Empire. C'est pourquoi la notion d'alcoolisme apparaît justement à cette époque.

En 1848, le médecin suédois Magnus HUSS publie son livre : « *Alcoholismus chronicus* ». C'est cette œuvre scientifique majeure du médecin hygiéniste va trouver un écho rapidement au sein de la communauté médicale du XIX^{ème} siècle. Car l'alcoolisme, même s'il n'était pas encore ainsi nommé, était un sujet qui, devenait depuis quelques années une question préoccupante

pour les médecins d'alors, puis pour la société civile et politique. Le taux d'ébriété et l'alcoolisation n'avaient jamais connu un tel niveau dans l'histoire de l'humanité. La Scandinavie était extrêmement touchée par ce fléau, et les autres pays européens s'y intéressaient, mais n'y voyaient ou plutôt ne voulaient y voir, qu'un cas particulier au sein du continent. Il n'y a qu'à regarder les chiffres. Entre 1808 et 1813, l'ivrognerie aurait représenté environ dix pour cent des admissions des aliénés à Bicêtre. A la fin du siècle, ce taux montera même à vingt-neuf pour cent pour toutes les admissions d'aliénés dans les hôpitaux parisiens. Le docteur HUSS dans ses travaux, est ainsi le premier à mettre un nom, sur une nouvelle pathologie par empoisonnement : l'alcoolisme chronique », mais aussi est le premier à la voir à l'aube de la médecine moderne. Ne voyant pas de lésions macroscopiques du système nerveux central responsable de la pathologie, il en déduit que des composés de transmission sont impliqués dans le processus. Néanmoins, il décrit les effets d'un tel empoisonnement d'un point de vue anatomopathologique. Il traitât également de l'étiologie, et ainsi mis enfin en exergue le rôle sociétal et sociologique de cette pathologie, le tout sans le regard moralisateur ou paternaliste que d'autres médecins de l'époque avaient pu avoir. Car à cette époque, le corps médical, comme la société aujourd'hui avaient un rapport quelque peu ambigu avec l'alcool, que certains qualifieraient volontiers de schizophrénique [40].

D'un côté, bourgeois et médecins, déploraient les ravages de l'alcoolisme. De l'autre, ils faisaient une dichotomie entre bon et mauvais alcool. Dans ce discours, une distinction était faite entre les boissons alcoolisées issues d'une fermentation naturelle, et celles dites « industrielles » issues de la distillation.

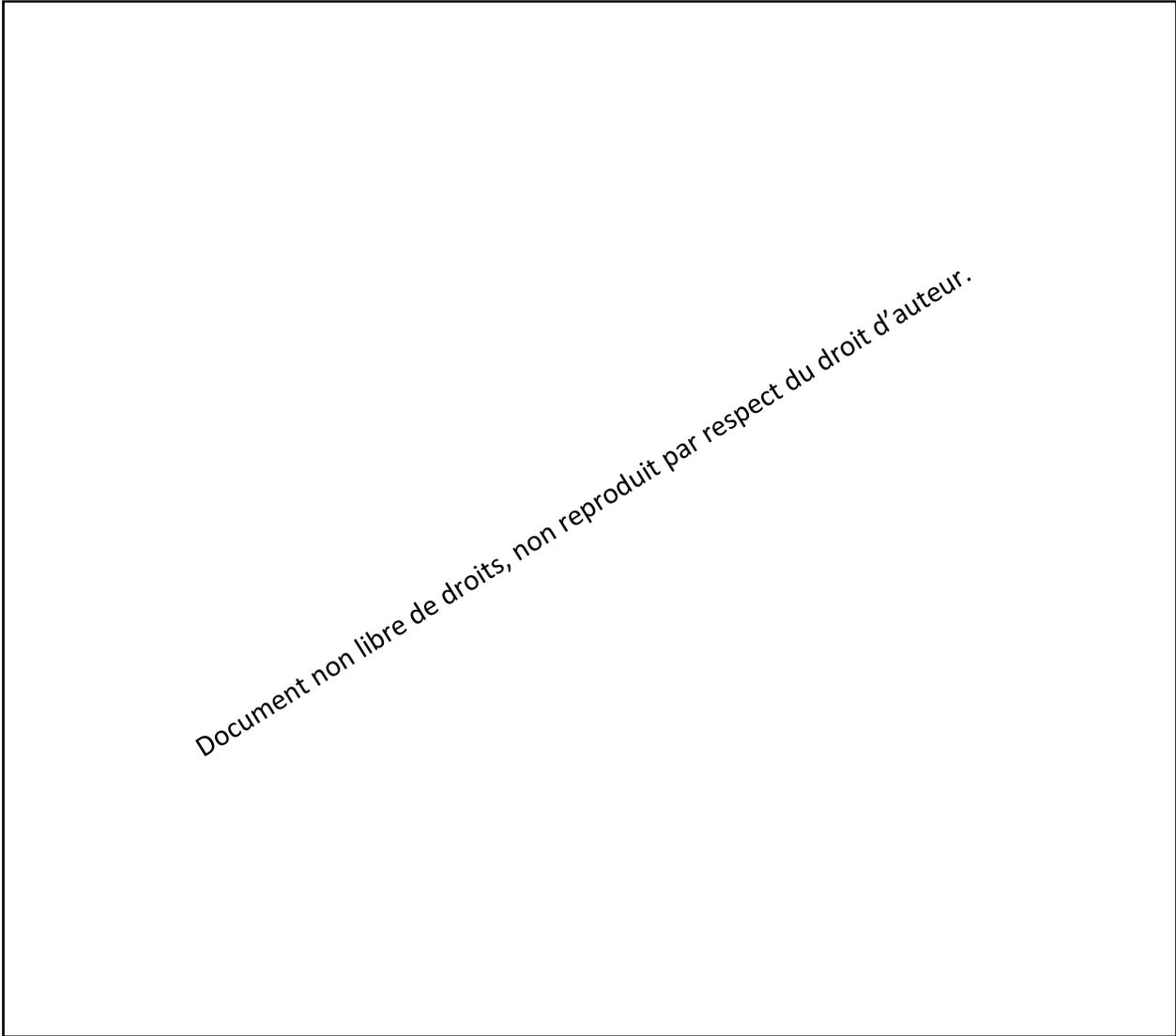


Figure 9 : Tableau mural sur les différences entre bons et mauvais alcools destiné aux salles de classe en 1900

Louis Pasteur, lui-même écrivit : « le vin est la plus saine et la plus hygiénique des boissons » dans « Etudes sur le vin » en 1866. Cette séparation entre bon et mauvais alcool, était fort arrangeante pour la bourgeoisie, et au final pour certains médecins qui, on doit bien le dire, appartenait à cette classe. En effet les vins dit « industriels », meilleur marché sont consommés majoritairement par les personnes appartenant au prolétariat. Alors que le vin, qui se mêle intimement à l'art de la gastronomie, est plus prisé par la bourgeoisie. L'eau-de-vie, quant à elle, garde toujours une image de « bon » alcool, puisqu'elle est utilisée en pharmacie. Ainsi, on la retrouve dans le Laudanum, célèbre antiasthmatique et antidiarrhéique inventé en 1837. Composé à partir de vingt pour cent d'alcool et de poudre d'opium, ce médicament va vite devenir une véritable addiction par ses utilisateurs, mais ne sera véritablement utilisé dans un but de toxicomanie qu'au milieu du XXème siècle [41]. Certains sirops contenaient ainsi jusqu'à 70% d'alcool. Cette utilisation de l'alcool se retrouvait même dans les médicaments pédiatriques [42].

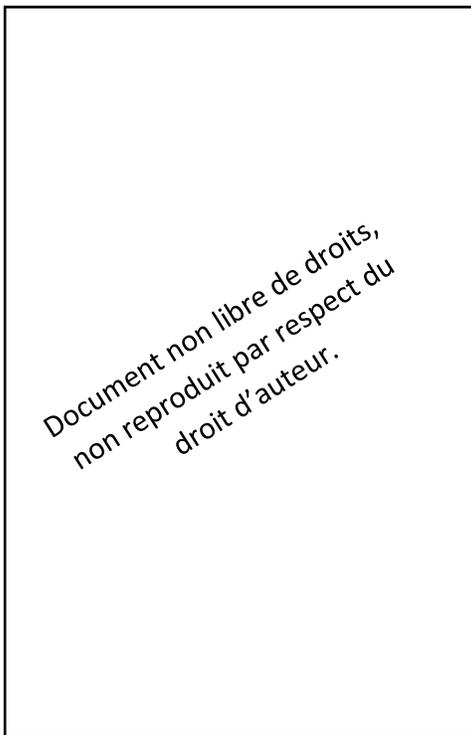


Figure 10 : Ayer's Sarsaparilla, était un mélange à base de plantes et de 20 % d'alcool. Il était d'usage pédiatrique comme tonique, apéritif, diurétique et pour purifier le sang.

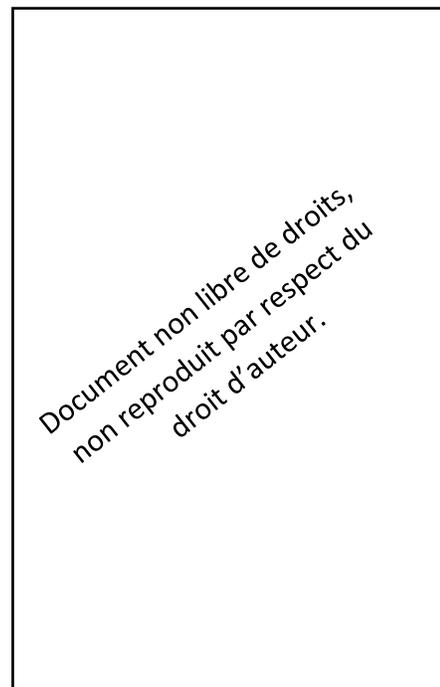


Figure 11 : Cette « huile du sorcier » contre le rhumatisme portait bien son nom. On y retrouvait : alcool, ammoniac, camphre, chloroforme, et huile de térébenthine.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 12 : Sirop, à base d'alcool et de morphine, indiqué notamment dans les poussées dentaires, les diarrhées ou les nuits agitées.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 13 : Parker's tonic était un médicament indiqué dans le rhume ou l'asthme. Il contenait 41% d'alcool !

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 14 : Lotion indiquée dans les poussées dentaires à base d'alcool et de menthol.

La révolution industrielle s'exportant, quand elle arriva aux Etats-Unis, les mêmes causes produisant les mêmes effets, il fut observé la création de ce que l'on appela les « sociétés de tempérance ». Ces sociétés avaient pour vocation de sensibiliser la population à une consommation d'alcool raisonnée, d'où elles tirent leurs noms d'ailleurs. Elles apparurent dans la majorité du continent européen, via les pays anglo-saxons. Néanmoins, elles rencontrèrent un écho différent selon les pays où elles tentèrent d'exercer leur influence. Ainsi, dans les pays protestants, en Irlande et en Pologne, elles rencontrèrent un succès indéniable et furent même suivies par la population. Alors que dans les pays méditerranéens et ceux du sud de l'Europe, ce phénomène resta marginale, souvent limité au clergé local [39]. La première société de tempérance vit le jour

en 1789 dans le Connecticut. En France, la première fut créée à Amiens en 1835 mais cette tentative échoua et l'association disparût. Une quinzaine d'années plus tard, d'autres tentèrent d'exister, mais le résultat fût le même. En effet les Français étaient persuadés d'être protégés face à ce fléau qu'était l'alcoolisme grâce à leurs traditions de production et de consommation de boissons alcoolisées et non distillées ! Il a fallu attendre la fin du XIX^{ème} siècle pour que des associations structurées, ayant assez d'influence et de membres, puissent voir le jour en France. Et ce, alors que dans la plupart des pays d'Europe, elles existaient depuis des décennies. Ce changement de position de la part de la société française tient au fait que les avancées médicales sur ce sujet sont de plus en plus nombreuses, détaillées et développées. Mais la prise de conscience viendra d'un milieu où il n'était pas attendu : des dirigeants politiques et militaires du pays, car elle fait suite à une série de débâcles militaires et politiques. En effet cette image de France forte, indestructible, supérieure et rayonnante du Second Empire s'étirole. L'Empire perd la guerre de 1870 contre la Prusse, ce qui engendre la perte de l'Alsace et la Lorraine, la chute de l'Empire français et la création d'un nouvel empire à sa frontière : l'Empire allemand. S'y ajoute un an plus tard, l'épisode de la Commune de Paris qui menace de voir la France basculer dans une guerre civile. Il fallut trouver un responsable ! Qui d'autre que l'alcoolisme alors, ce mal qui se répand sur tout le territoire, d'abord limité aux villes, on le trouve dorénavant dans les campagnes. Le coupable idéal est trouvé. C'est ainsi qu'entre 1870 et 1872, trois sociétés de tempérance furent fondées. Mais l'une d'entre elles, va vite supplanter les deux autres : « l'association française de lutte contre l'abus de boissons alcooliques ». Fondée le 12 mars 1872 au sein de l'Académie de Médecine, on y retrouve parmi ses membres fondateurs d'illustres médecins, des pharmaciens, des dentistes, des hommes politiques, des avocats, des juges, d'anciens ministres, ou encore des membres de la noblesse. Cette société commença alors des campagnes de sensibilisation du public sur l'alcoolisme, et des lois réprimant l'ébriété furent éditées [43].

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 15 : Affiche de la Société Française d'Action contre l'Alcoolisme interpellant les femmes françaises.

b) La Grande Guerre (1914-1918)

Dès lors jusqu'à l'aube de la Grande Guerre, les sociétés de tempérance vont fleurir en France comme les autres pays l'avaient fait bien avant. Cependant, elles auront deux spécificités dans leurs manières d'appréhender cette lutte. Premièrement, il y aura toujours un point de vue élitiste : la « saine » et « instruite » haute société, se doit d'éduquer et de soigner le prolétariat ignorant et malade de son alcoolisme. Deuxièmement, elle joue sur la peur et sur le déclin de la nation. Une seule solution pour enrayer cette ruine de la mère patrie : la fin de l'alcoolisme. Ce modèle va commencer à s'essouffler, et on va observer au début du XX^{ème} siècle un morcellement de la société de tempérance. Puis, pour pouvoir peser de manière plus significative dans le débat public, elles décident de se rassembler sous une nouvelle appellation : « Ligue Nationale Contre l'Alcoolisme » (L.N.C.A.). Seules deux associations de lutte contre l'alcoolisme n'y prendront pas part : « Croix Bleue » et « Bons Templiers », ceux-ci militant pour une abstention de la consommation d'alcool. La L.N.C.A est composé de membres de toutes les classes

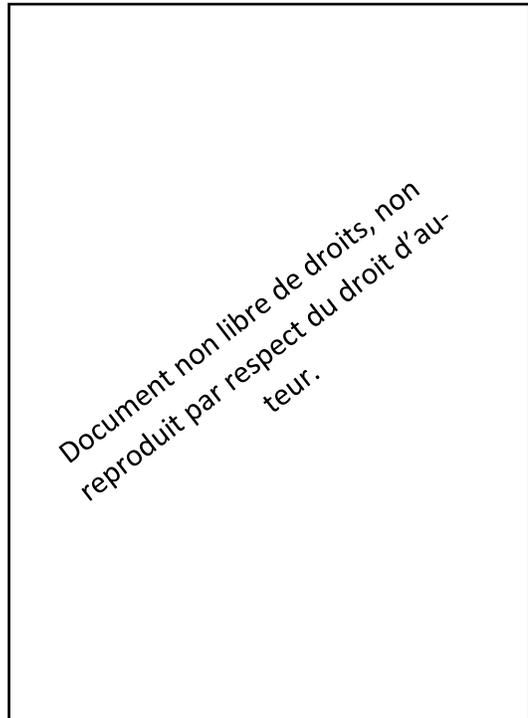


Figure 16 : Affiche contre la consommation d'absinthe.

sociales, de toutes les régions de France, ce qui est une première. Mais c'est ce qui va expliquer, que comme d'autres sociétés avant elle, elle ne va s'attaquer qu'aux spiritueux et non aux boissons fermentées, qui étaient alors un enjeu électoral et économique non négligeable [44]. Le 28 juin 1914, l'archiduc François-Ferdinand est assassiné à Sarajevo. Sa mort entraîne une déclaration de guerre de l'Empire Austro-Hongrois vis-à-vis de la Serbie. Ce conflit va entraîner le reste de l'Europe, et le monde dans une guerre totale, d'une violence alors jamais vue depuis le début de l'humanité. L'ordre de mobilisation générale est décrété en France. Suite à l'entrée en guerre de la France, durant l'été 1914, un certain nombre de préfets prennent des arrêtés interdisant la

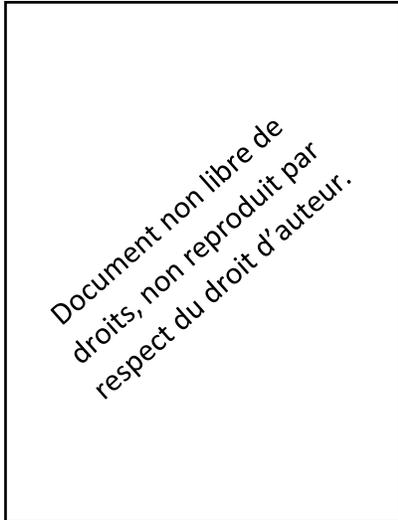


Figure 17 : Affiche relayant la loi sur l'interdiction de l'absinthe en 1915.

vente d'absinthe. Le préfet de l'Eure est celui qui va le plus loin, en interdisant la vente de toutes boissons à l'exception de la bière, du café, du cidre et du vin. En janvier 1915, c'est le gouvernement lui-même qui par décret interdit la production et la vente d'absinthe. Cette interdiction fait suite à la pression de la L.N.C.A., du lobby viticole et d'une lutte de la vente d'absinthe de contrebande. De plus à l'approche de la guerre, les militaires craignent l'alcoolisme chez les conscrits. Au lendemain de la bataille de la Marne, la classe politique française s'aperçoit qu'elle est à la tête du pays qui possède l'un des plus grands nombres de débits de boissons par habitant au monde, si ce n'est la première place ! On trouve en France un débit pour 80 habitants, quand il

y en a un pour 248 allemands ou 3000 suédois. Paris accueille trois fois plus de débits que New-York et cinq fois plus que Londres ! Le gouvernement décide donc de légiférer encore une fois : le recensement de ces lieux devient obligatoire, et on encadre leurs achats, leurs emplacements. Tout ceci avait pour but de diminuer leur nombre et contrôler les professionnels qui les géraient [44].

Malgré cela, une certaine ambivalence persiste. Le « pinard » et la « gnole » vont en effet être associés positivement à la Grande Guerre, et même en devenir des symboles. Ils ont d'un point de vue des autorités civiles et militaires, un rôle de soutien psychologique. Il permet en effet de garder le moral des troupes, et des personnes restées à l'arrière du front dans une guerre violente et qui s'enlise. De plus avant la guerre, la majorité des soldats, issus des classes populaires, ne buvaient que des alcools de fruits ou des alcools industriels réputés engendrer l'alcoolisme. Le vin, quant à lui, est une boisson nationale, et saine qui donne du courage et des forces aux soldats. Sa consommation va être tellement importante pour le bien être psychologique des combattants, que l'on va voir des affiches, des poèmes et même des chansons qui lui seront consacrés. Cependant, ce qui est encouragé au front est déploré à l'arrière. Le gouvernement se lamentait de l'alcoolisme galopant chez les ouvriers travaillant dans les usines de guerre. A la fin de la guerre, le vin aura pris une telle place que le maréchal Joffre remerciera le « Général Pinard qui

a soutenu le moral des troupes » et les autres généraux de l'état-major se féliciteront de lui rendre hommage. Cette habitude de boire son vin quotidien sera à la fin de la guerre ramené des tranchées par les soldats et deviendra une habitude répandue sur tout le territoire français, faisant de la France le pays du plus grand nombre de consommateurs de vin [45].

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 18 : Paroles de la chanson « Ode au Pinard » de Max Leclerc, parues dans la revue satyrique « La Baïonnette ».

c) La prohibition américaine (1919-1933)

Suite aux lobbies des mouvements de tempérances, plusieurs Etats dans le monde tentèrent l'expérience de la prohibition, qu'elle soit totale : Finlande (1919), Suède (1912), Russie (1914), Islande (1915) ; ou partielle : Norvège (1919), Danemark (1907 uniquement pour les Iles Féroé), Pologne [38]. Mais l'exemple le plus célèbre, restera celui de la prohibition américaine. C'est qu'aux Etats-Unis, ces ligues étaient fanatisées à un point que nous n'avons jamais connu en Europe. Les membres de l'«antisaloon ligue » ou de la « women's christian temperance union », par exemple, descendaient dans les rues de villes américaines précédées d'une fanfare, puis en chantant se mettent à saccager bars et saloons, en finissant leur œuvre en déversant dans le caniveau le contenu des bouteilles d'alcool de ces lieux jugés diaboliques. De nombreux Etats interdirent la vente et la consommation d'alcool à partir de 1914, ce fût notamment le cas de la Californie au début du mois de novembre. En janvier 1919 fût ratifié, sous la pression des conservateurs, le XVIII^{ème} amendement de la Constitution des Etats-Unis. Cet amendement interdisait sur le territoire fédéral, la fabrication, la vente, la consommation, le transport et l'exportation d'alcool. La période de la Prohibition venait de commencer. Il subsistait quelques dérogations à cet amendement, furent toujours autorisés : la bière à 0.5% d'alcool, l'usage médical, pharmaceutique et religieux de l'alcool. Cet amendement, a été voté avec un soutien important de la population, qui voit en la fin de l'alcoolisation, la fin de la misère, de la violence notamment, celle faites aux femmes. Cependant, ce fût bien vite le contraire qui arriva. Les gens cherchant toujours à s'alcooliser, une consommation clandestine s'installât assez rapidement. Les bars et saloons se mutèrent en salons de thé, et les Américains virent l'apparition de bars clandestins appelés : « speakeasy » car l'on devait y parler doucement pour commander de l'alcool, pour ne pas attirer l'attention des autorités judiciaires. Dans tous ces endroits on pouvait boire de l'alcool en cachette. Du petit ouvrier au grand politicien, tous y allaient. S'ouvrit alors un marché juteux, que les associations criminelles se mirent bien vite à exploiter. Au fil du temps, des réseaux mafieux se structurèrent, et se spécialisèrent dans ce domaine, accumulant des richesses considérables. Le plus célèbre mafieux ayant réussi grâce à la prohibition, n'est autre qu'Al Capone ! Ainsi, en voulant réduire la violence, les Etats-Unis l'ont accentué en donnant, sans le vouloir, naissance

aux premiers réseaux de crime organisé au niveau national. De plus, sans faire diminuer la consommation d'alcool, elle en changeât les habitudes. Les Américains se mirent à boire d'avantage d'alcools forts, et moins de bière ou de vin. Les gens devaient en effet boire leur verre d'alcool rapidement, pour éviter les flagrants délits, en cas de contrôle. Ces alcools étaient souvent de piètre qualité : au mieux ils avaient mauvais goût, au pire ils étaient dangereux pour la santé. Fût inventé alors le cocktail. Mélangé avec des jus de fruits, et d'autres boissons non alcoolisées, le mauvais goût de l'alcool était masqué, et cela rendait plus difficile sa découverte par la police. Ces boissons étant plus douces et sucrées au goût, et de nombreux salons de thé les servant secrètement, les femmes qui ne buvaient pas auparavant, se mirent elles aussi à consommer de l'alcool.

En un peu moins de 15 ans, les résultats de cette législation ont été catastrophiques : explosion du crime organisé avec les violences qui l'accompagnent ; corruption des autorités judiciaires et policières sans compter la classe politique ; augmentation du nombre d'ivresses et de pathologies induites par des alcools frelatés. En 1929, le crack boursier entraîna les Etats-Unis et le monde dans une crise économique sans précédent. Des millionnaires devinrent pauvres du jour au lendemain, des millions d'Américains tombèrent dans la pauvreté la plus totale, et les liquidités pour les Etats commencèrent à manquer : de nouvelles taxes et impôts devaient être trouvés. Tout le monde savait que le marché de l'alcool rapportait beaucoup d'argent, mais étant illégal on ne pouvait le taxer... En 1933, le président Roosevelt abrogea le Volstead Act qui définissait juridiquement la Prohibition, et laissa le choix à chaque Etat de la maintenir ou non. Le dernier Etat à abandonner le régime de la prohibition sera le Mississippi en 1966 [46 ; 47 ; 48 ; 49].

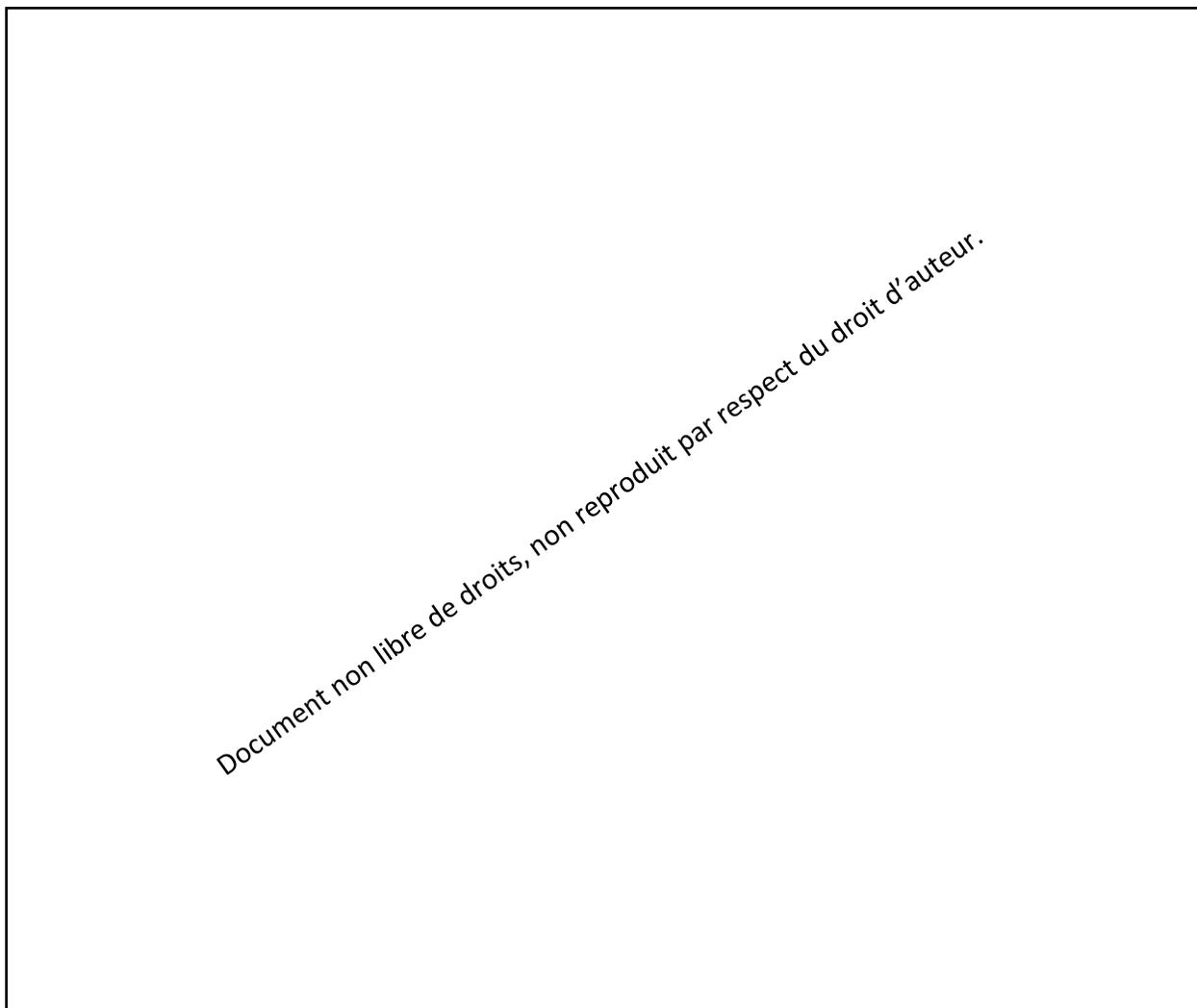


Figure 19 : Allégorie sous la forme d'une carte ferroviaire de la tempérance évangélique.

d) De la seconde guerre mondiale à nos jours

La France en guerre, puis occupée, vit sa consommation de boissons alcoolisées diminuer drastiquement. Pour cela, nul effet de campagne ou de changement de mœurs, car la France manque de tout ! Lors la guerre, l'essentiel de la production agricole, et ce qui en découlait étaient envoyés au front. A la signature de l'armistice avec l'Allemagne nazie, la France s'engageât à verser chaque année une part de sa production à l'occupant allemand, soit 15 à 20% en fonction des années. En mars 1940, un système de rationnement fût mis en place. Pour n'importe quelle denrée alimentaire ou non, un ticket de rationnement était nécessaire pour son achat. Le vin était

Document non libre de droits,
non reproduit par respect du
droit d'auteur.

*Figure 20 : Carte de rationnement
pour le vin.*

également concerné. A cela s'ajoutât d'autres restrictions. Les boissons comportant plus de 16 degrés d'alcool étaient interdites à la consommation, et les restaurants et les cafés ne pouvaient vendre des boissons alcoolisées que certains jours de la semaine. Il en était de même pour les boucheries et les pâtisseries qui ne pouvaient ouvrir tous les jours, ou les boulangeries qui devaient uniquement vendre du pain de la veille. Ce système de rationnement perdura après la guerre.

Les derniers tickets de rationnement pour le pain disparurent en 1949 [50 ; 51 ; 52].

La décennie suivant la fin de la guerre, vît quant à elle une consommation d'alcool en France jamais égalée, soit 19 litres d'alcool pur par an et par personne. Au milieu des années 50 le regard sur l'alcool se modifia, notamment sur sa consommation par les enfants. Jusqu'alors, les enfants comme les adultes consommaient de l'alcool, étant un « aliment » bon pour la santé, pourquoi les en priver. En 1954, il fût enfin reconnu que la différenciation entre bons et mauvais alcools n'avait pas lieu d'être. Ainsi, qu'il s'agisse du vin ou des boissons alcoolisées issues de la distillation, le corps médical reconnaissait qu'ils pouvaient avoir des effets délétères sur l'organisme et conduire à l'alcoolisme. Toutes les boissons devaient donc être consommées avec modération. On se rendit bien vite compte que si l'alcoolisme touchait les adultes, il touchait également les enfants. Le gouvernement socialiste dirigé par Pierre Mendès France s'attaqua à ce fléau. En 1956, la consommation et la distribution de vin furent interdites dans les cantines scolaires pour les enfants de moins de 14 ans. Pour les enfants de plus de 14 ans, la consommation de bière, vin ou cidre était limitée. Dès lors, quel que soit le gouvernement en place, l'alcool devint un sujet de santé publique et plus tard de sécurité routière. En 1971, les premiers cours d'alcoologie furent introduits dans le cursus des études de médecine. Au fil du temps de nombreux aspects qui touchaient de près ou de loin à l'alcool furent légiférés : production, commercialisation, vente, publicité, mentions obligatoires sur les bouteilles, mise en place de différents types de licences pour pouvoir vendre des boissons alcoolisées, répression de l'ivresse sur la voie publique, ou encore taux légal d'alcoolémie maximum pour pouvoir conduire un véhicule. La plus emblématique de ces lois fut la Loi dite « Evin » promulguée en 1991. Cette loi encadre, encore

de nos jours, la publicité faite sur les boissons alcoolisées ; interdit le parrainage d'évènements par des distributeurs ou producteurs d'alcool, même si le mécénat y est autorisé ; interdit la distribution d'alcool dans les stades, gymnases ou tout autre établissement ayant pour but une activité physique et/ou sportive ; interdit la vente d'alcool dans les stations essence durant certaines heures de la journée ; interdit la vente aux mineurs ; et les campagnes de prévention contre l'alcoolisme ou de prévention et d'éducation pour la santé ne peuvent faire de distinction entre les différents types de boissons alcoolisées. A partir du milieu des années 80, des campagnes de lutte contre la consommation excessive d'alcool sont mises en place. Certaines d'entre elles vont rester dans l'inconscient collectif, on se souviendra notamment de « un verre ça va...3 verres bonjours les dégâts » qui fût la première campagne diffusée à partir de 1984 à la télévision, ou encore de « Tu t'es vu quand t'as bu » diffusé à la télévision en 1991 et 1995. En tout une trentaine de campagne auront été mises en place en un peu plus de trente ans. Ces dernières sont plus ou moins ciblées, et sont diffusées dans la presse écrite généraliste ou spécialisée (presse féminine, à destination des jeunes, magazines destinés aux futurs parents...), à la télévision, à la radio mais également sur internet et les réseaux sociaux. A cela s'ajoute les campagnes de la prévention routière qui parlent également des dangers de l'alcool avec la conduite automobile. La dernière campagne de sensibilisation marquante en est issue, puisqu'il s'agit de « SAM, celui qui conduit, c'est celui qui ne boit pas ». Cette campagne de 2005 a marqué toute une génération, mais peu savent que SAM signifie Sans Accident Mortel. Néanmoins, en novembre 2015, un amendement fût adopté sur proposition du ministre de l'Economie : Emmanuel MACRON, sur un assouplissement de la publicité sur le vin. Cet amendement visait à distinguer information et publicité sur le vin. Cet amendement donna lieu à polémique. Le corps médical, notamment les médecins addictologues, ainsi que la ministre de la Santé, le jugeant catastrophique pour la santé publique [53 ; 54 ; 55 ; 56 ; 57 ; 151 ; 152].

Depuis la fin des années 60-70, la consommation d'alcool des Européens subit une baisse constante. En effet, les différentes lois encadrant l'alcool et sa consommation n'y sont pas étrangères, mais ce phénomène vient aussi d'un rapport culturel différent. Les boissons alcoolisées ont perdu leur rôle sacré dans un continent, qui se sécularise de plus en plus. Les valeurs nutritives et

la vision de boissons bonnes pour la santé ont disparu de la conscience collective. Sur cette dernière partie, il faut néanmoins apporter un bémol. Au début des années 1990, un chercheur français : Serge RENAUD met en évidence que les Français, ayant un même régime alimentaire en lipides que des Américains et avec les mêmes facteurs de risque, auraient pourtant une mortalité causée par une pathologie cardiovasculaire plus faible. D'après ses travaux, ceci serait dû à la consommation modérée de vin rouge, boisson riche en polyphénols, molécules cardioprotectrices. Malgré de nombreuses enquêtes confirmant et infirmant ces résultats, le « *french paradox* » était né. Ce terme fût rapidement repris et relayé par les journaux, et se diffusa dans la société. La devise : « un verre de vin rouge par jour est bon pour le cœur » fût intégré dans l'inconscient collectif. Au demeurant, la consommation quotidienne de vin comme les autres boissons alcoolisées diminue et tend à ne plus faire partie des mœurs des nouvelles générations. La consommation de l'alcool est dorénavant plus festive, associée à un évènement heureux, une réussite personnelle ou professionnelle que l'on fête avec ses amis, sa famille ou encore ses collègues. Si cette consommation quotidienne diminue, le phénomène de « binge drinking » lui est en pleine expansion en Europe et inquiète le milieu politique et la communauté médicale. Le voyage de l'alcool, de son utilisation et les valeurs qu'on lui porte est donc loin d'être fini, et continuera tant que l'Humanité continuera à le produire et le consommer. Car l'alcool n'est ni bon, ni mauvais ! Il se contente d'endosser les rôles que lui donnent l'Homme depuis des siècles, tantôt sauveur, tantôt démon. Il n'est au fond que le reflet des peurs et des aspirations des Hommes. Ces derniers, pouvant parfois pour oublier leurs malheurs et leurs maux, chercher alors à se consoler dans les bras de cet « ami » qui ne lui veut pas que du bien. A tel point, qu'ils finissent par se perdre dans ce paradis artificiel où les emmène cet ambiguë breuvage [17 ; 39 ; 58 ; 59].

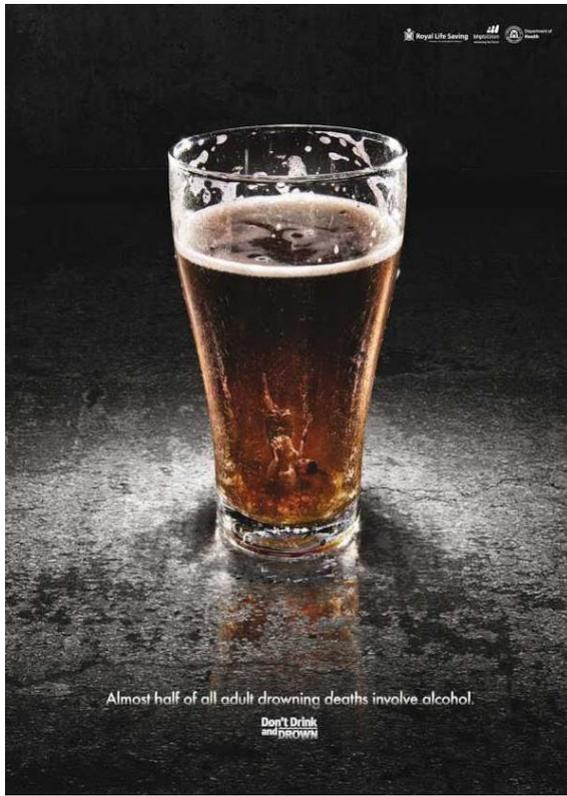


Figure 21 : Campagne australienne contre les risques de noyades suite à une consommation excessive d'alcool. L'affiche n°1 représente un homme qui se noie dans un verre de bière. Ce message qui peut être pris au premier degré, peut également se comprendre d'un point de vue plus allégorique, en faisant à l'expression se noyer dans l'alcool ou noyer son chagrin dans l'alcool.

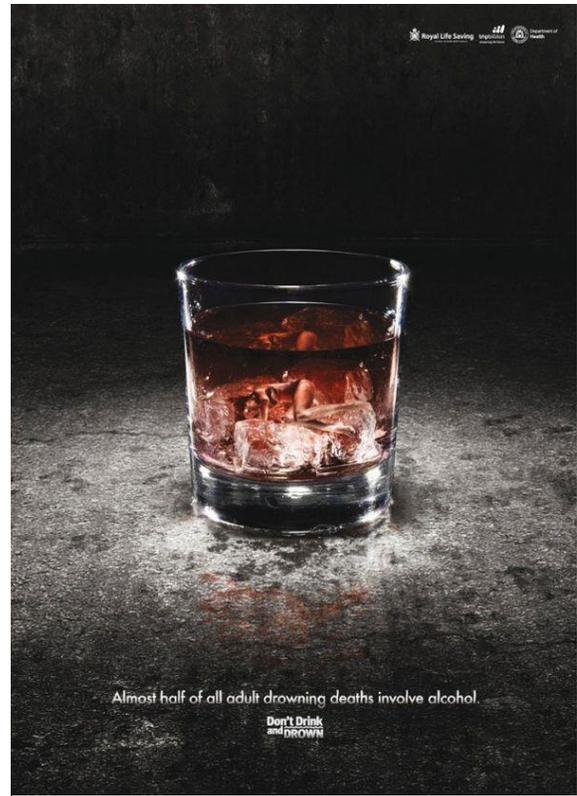


Figure 22 : Campagne australienne contre les risques de noyades suite à une consommation excessive d'alcool. L'affiche n°2 est le pendant féminin de l'affiche n°1, montrant que les problèmes d'alcool ne sont pas liés à un sexe, mais qu'ils peuvent bel et bien toucher tout le monde.

B. L'alcool : l'ennemie du corps et de l'esprit

Après avoir suivi le voyage de l'alcool à travers les siècles, suivons celui qu'il fait à travers le corps humain. Mais tout d'abord, nous devons apporter une petite précision sur notre petit vagabond. D'un point de vue scientifique, les alcools sont une famille chimique et non une molécule. Dans le contexte médical de l'alcoolodépendance, on entend par alcool : l'éthanol. L'alcoolisme est une somme de composantes : psychologique, physiologique et sociologique. Ces trois domaines doivent donc être pris en compte et analysés lors de la prise en charge du patient. Néanmoins, seul l'aspect physiologique sera abordé dans ce chapitre [60].

1) Du verre au cerveau

a) Pharmacocinétique de l'éthanol

La consommation d'éthanol se fait quasi uniquement par voie orale. Les autres voies ne sont en effet pas utilisées par les personnes alcoolodépendantes, et hormis quelques utilisations parentérales pour des usages pharmaceutiques, les autres voies d'absorption sont anecdotiques et ne seront donc pas traitées. L'éthanol, une fois bu, peut commencer son périple. Il possède un poids moléculaire assez faible (46.07 g/mol) lui permettant d'être absorbé par diffusion simple, essentiellement au niveau de duodénum et du jéjunum. Cette diffusion va être plus ou moins rapide, selon si le sujet qui l'a ingéré, est à jeun ou non. Si le sujet est à jeun, le temps (Tmax) que met l'éthanol à atteindre la concentration maximum (Cmax) est de 30 minutes. Si l'ingestion d'alcool est concomitante avec une ingestion de nourriture, le Tmax observé est plus long et la Cmax plus faible. Dès que la nourriture arrive dans l'estomac, cela entraîne automatiquement la fermeture du pyllore, et une diminution de la motricité stomacale, entraînant de fait une stagnation au niveau gastrique plus longue, ce qui retarde le passage de l'éthanol au niveau intestinal, expliquant cette différence cinétique. Le type d'aliment ingéré influence aussi cette absorption intestinale. Ainsi la consommation de boissons, ayant un degré d'alcool supérieur ou égal à 20, entraîne un spasme pylorique qui ralentit la vidange gastrique. Et la biodisponibilité de l'éthanol est

augmentée s'il est assimilé en même temps que des lipides. A tout cela, s'ajouterait une composante sexuelle. Certaines études montrent, que pour un même repas, la vidange gastrique serait plus longue chez la femme. Cependant d'autres études contradictoires, montrent une biodisponibilité plus importante durant la phase lutéale du cycle menstruel [61 ; 62 ; 63].

Une fois absorbé, l'éthanol est distribué au niveau du sang et des organes dans un laps de temps assez réduit. Il s'agit d'une molécule hydrophile, qui diffuse donc parfaitement dans le plasma sans liaison aux protéines plasmatiques, ni dans les tissus adipeux ou osseux. Sa demi-vie ($t_{1/2}$) se situe entre sept et huit minutes. Son volume de distribution (Vd) est de 41 litres, avec une variation sexuelle et générationnelle. Ces variations étant dues aux variations entre masse grasse et maigre des individus. Il est à noter que par son faible poids moléculaire, et par sa diffusion simple, l'éthanol franchit aisément la barrière placentaire. De fait, si une femme enceinte boit de l'alcool, les concentrations placentaires et fœtales seront relativement proches de la concentration plasmatique maternelle [62 ; 63].

L'éthanol subit un effet de premier passage au niveau du foie, néanmoins il a un rôle bien moindre que celui du métabolisme hépatique. Les enzymes intervenant dans cet effet de premier passage se retrouvent également au niveau digestif. Ce faisant, un faible effet de premier passage peut avoir lieu au niveau intestinal avant que l'alcool n'arrive jusqu'au foie. L'effet de premier passage représente ainsi, en fonction des études, 4 à 20 % des doses bues. En ce qui concerne le métabolisme hépatique, bien que n'étant pas le seul à intervenir puisque l'on retrouve un tel mécanisme au niveau gastrique ; intestinal ; et rénal, il est responsable de 90 à 95 % de la détoxification alcoolique. Il a lieu essentiellement sous forme oxydative. La première étape consiste en la biotransformation d'éthanol en acétaldéhyde, via trois systèmes enzymatiques différents : l'alcool déshydrogénase (ADH) qui est le système majoritaire ; le système microsomal d'oxydation (MEOS) ; et la catalase. L'acétaldéhyde ainsi produit, est une nouvelle fois oxydé via l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) en acétate. Ces deux étapes d'oxydations consécutives, sont saturables.

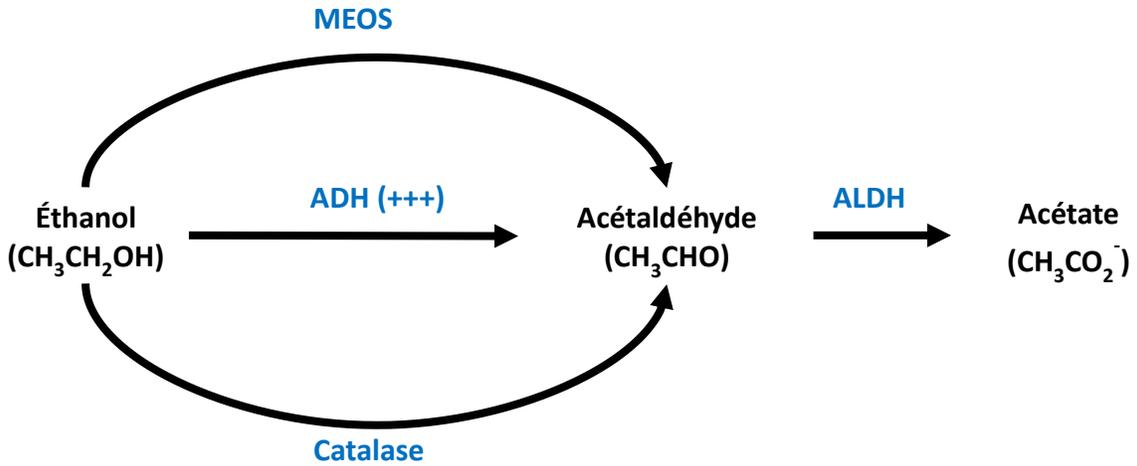


Figure 23 : Système d'oxydation conduisant de l'éthanol à l'acétate.

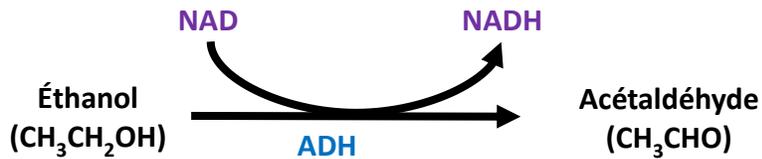


Figure 24 : Système d'oxydation conduisant de l'éthanol à l'acétaldéhyde via l'ADH.

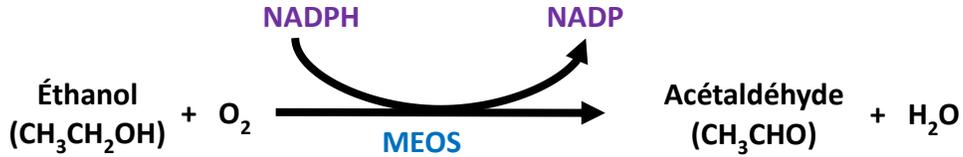


Figure 25 : Système d'oxydation conduisant de l'éthanol à l'acétaldéhyde via le système MEOS.



Figure 26 : Système d'oxydation conduisant de l'éthanol à l'acétaldéhyde via la catalase.

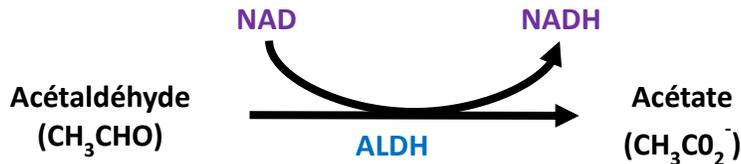


Figure 27 : Système d'oxydation conduisant de l'acétaldéhyde à l'acétate via l'ALDH.

L'ADH est une enzyme possédant au total cinq isoenzymes, qui font intervenir pas moins de huit gènes différents qui la codent. Elle se trouve de manière ubiquitaire dans le corps humain, mais avec une prédominance au niveau du cytosol hépatique. L'acétaldéhyde, produit par cette réaction, doit être éliminé par l'organisme. En effet ce métabolite est nocif, et en cas d'augmentation de sa concentration, sont observés : une asthénie ; des céphalées ; des nausées et des vomissements. L'ensemble de ces symptômes sont regroupés sous le nom d'« effet antabuse ». Ce syndrome doit son nom au disulfiram, qui dans les pays anglo-saxons, est commercialisé sous le nom « Antabuse® ». Lorsque ce médicament est ingéré avec de l'alcool, il entraîne ces symptômes. L'ALDH qui intervient quant à elle, dans la deuxième partie de l'oxydation, fait aussi intervenir un polymorphisme génétique, codant dix isoenzymes. C'est ce polymorphisme génétique, qui est à l'origine des différences interindividuelles, et notamment interethniques sur l'efficacité de la métabolisation de l'acétaldéhyde. Ainsi, les populations d'origine asiatique le métabolisent moins bien, conduisant à une accumulation plasmatique responsable d'un syndrome de flushing : vasodilatation et congestion au niveau du visage, sensation de brûlures digestives, et une tachycardie. C'est l'inhibition de cette dernière enzyme, par le disulfiram qui entraîne l'effet antabuse. L'acétate ainsi produit, peut ensuite être soit oxydé en eau et en dioxyde de carbone au niveau de certains tissus périphériques, soit se lier avec le coenzyme A pour donner naissance à l'acétyl-coA.

L'élimination de l'éthanol de manière inchangé se situe entre 10 et 15%. Elle se fait à différents niveaux : l'air expiré, le lait maternel, les larmes, la salive, la sueur et les urines [60 ; 62 ; 63].

b) L'action sur les neuromédiateurs

L'éthanol, par ses propriétés physico-chimiques particulières, est capable de traverser les membranes cellulaires pour atteindre le cytoplasme des cellules. Il est aussi capable de s'insérer au sein des lipides membranaires. Malgré tout, son action sera différente s'il est ingéré de manière ponctuelle ou chronique. De manière ponctuelle, on observe une augmentation de la fluidité membranaire des cellules, ce phénomène est dû au fait que l'éthanol s'intercale entre les

phospholipides membranaires. De ce fait, l'activité des synapses est modifiée. Ceci serait impliqué dans ce que l'on appelle : « la tolérance acquise ». Il s'agit pour un individu, qui boit de l'alcool de manière habituelle de développer une certaine accoutumance, l'obligeant à consommer toujours plus d'alcool pour pouvoir retrouver les mêmes effets. Plus cette tolérance est élevée, plus le sujet est à risque de développer un alcoolisme chronique [64]. De manière chronique, c'est la composition des lipides eux-mêmes qui est modifiée, ainsi que l'activité des protéines membranaires. C'est surtout au niveau de ces protéines que l'alcool va modifier l'activité neuronale des sujets qui le consomment, la fluidité membranaire quant à elle va diminuer. De ce fait l'alcool va interagir avec les neurotransmetteurs, leurs récepteurs et les voies de signalisation qu'ils activent [60 ; 65 ; 66].

(1) L'acétylcholine

L'éthanol bloquerait partiellement la synthèse de l'acétylcholine, ce qui entrainerait une diminution de sa libération synaptique. Cette diminution engendrerait un ralentissement de l'activité de tout le système nerveux central (SNC). De plus, on observerait une modification de la disponibilité de ce neuromédiateur, due à une accélération de l'activité de l'enzyme responsable de sa synthèse. Cette modification serait particulièrement importante au niveau du striatum qui intervient au niveau de la gestion des désirs alimentaires et sexuels, de la nociception et du mouvement, et de l'hippocampe qui intervient dans le processus de mémorisation [60 ; 65 ; 66].

(2) La dopamine

L'alcoolisation chronique entraîne une augmentation de la libération dopaminergique dans le noyau accumbens. Or la dopamine intervient dans ce que l'on appelle le « système de récompense ». L'élévation de sa libération tendrait donc à renforcer l'addiction, et donc la consommation d'alcool. Des études chez les rats ont montré, que les récepteurs D1 et D2 seraient impliqués dans le renforcement de la consommation d'alcool. Dans le même temps, lors d'une forte alcoolisation ponctuelle, on observe une diminution de la libération de dopamine au niveau

synaptique, et une augmentation de sa recapture. Ceci entraîne un faible taux en dopamine libérée au niveau du striatum, ce qui interviendrait au niveau des incoordinations motrices que l'on retrouve chez les sujets en état d'ébriété [60 ; 65 ; 66].

(3) L'acide γ -amino-butyrique (GABA)

Le GABA est un neuromédiateur dont le rôle est d'être un inhibiteur majeur du SNC. L'alcool ingéré de manière chronique diminue la synthèse de GABA, et potentialise fortement l'action du GABA sur ses récepteurs GABA_A. Cela va entraîner une hyperexcitabilité neuronale et un effet dépresseur du SNC. Les récepteurs GABA_A interviennent dans l'anxiété, la sédation, et les convulsions. Ils sont impliqués dans le phénomène de tolérance, de dépendance physique et interviendraient dans la gestion de la consommation d'alcool. On y trouve également des sites de fixation aux benzodiazépines. Cette classe thérapeutique et l'éthanol ont une tolérance dite croisée, expliquant l'utilisation de ces dernières dans le sevrage alcoolique [60 ; 65 ; 66].

(4) La noradrénaline

L'éthanol interfère peu avec la noradrénaline ou son métabolisme. Il y aurait cependant une baisse de la recapture entraînant une augmentation du taux de noradrénaline cérébrale chez les alcooliques chroniques. Ce taux élevé pourrait avoir un lien avec la dépendance alcoolique, mais ceci n'est toujours pas élucidé à ce jour [60 ; 65 ; 66].

(5) Les produits de condensation

L'acétaldéhyde, issu de la première étape d'oxydation, se lie avec des neurotransmetteurs ou d'autres neuroamines pour créer ce que l'on appelle des produits de condensation. Ces produits font partie de la famille des tétrahydroquinoléines, et auraient une action morphine-like. Bien que leur rôle ne soit pas encore bien défini, certaines études montrent qu'ils pourraient intervenir au niveau des récepteurs aux endorphines [60 ; 65 ; 66].

(6) Les récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA)

L'acide glutamique est un neuromédiateur excitateur du SNC. On le retrouve au niveau du thalamus, du striatum, du cervelet ou encore de l'hippocampe où il joue un rôle dans la mémorisation. Il se fixe principalement aux récepteurs à la NMDA, qui se trouvent aussi bien au niveau pré- que post synaptique. L'éthanol bloquerait leurs activations, d'autant plus qu'il diminuerait aussi l'affinité du glutamate pour ses récepteurs présents au niveau de l'hippocampe. Ceci expliquerait les amnésies, familièrement appelées : « trou noir », observées lors d'alcoolisation aiguë. Chez l'alcoolique chronique, il est observé une augmentation du nombre de récepteurs à la NMDA. Si l'alcoolisation cesse brutalement, cela entraîne une suractivation de ces récepteurs, déjà surreprésentés, ce qui se manifeste par un syndrome de sevrage caractérisé notamment par des convulsions. Cette surexcitabilité des neurones est toxique, entraînant des dommages cellulaires retrouvés dans de nombreux troubles neurologiques, comme les attaques cérébrales ischémiques par exemple. Cette toxicité peut aussi entraîner la mort de la cellule. Ainsi, les récepteurs NMDA sont responsables chez l'alcoolique d'amnésie, de convulsions en cas de sevrage, et de pertes de neurones [60 ; 65 ; 66].

(7) La sérotonine

On observe chez les consommateurs d'éthanol chronique, une augmentation du turn-over de la sérotonine, induisant une diminution de son taux. Ceci engendre un effet dépressogène. Ceci expliquerait que les personnes dépressives seraient plus à risque de tomber dans l'alcoolisme. La sérotonine a un rôle assez complexe puisqu'elle intervient en général sur la prise alimentaire, et donc pourrait de fait influencer la prise d'alcool, non pas comme toxique mais comme « aliment ». Néanmoins, des molécules inhibant la recapture à la sérotonine ont montré leurs effets positifs dans l'aide au maintien du sevrage alcoolique. A ce rôle alimentaire, il faut ajouter que la sérotonine est également un antagoniste des récepteurs dopaminergique D2 pré-synaptiques. Ceci engendrerait une diminution de la transmission dopaminergique, occasionnant les effets de titubations déjà évoqués [60 ;65 ; 66].

2) *Du cerveau aux troubles*

L'alcoolisation, n'induit pas qu'une modification au niveau neuronal et cérébral. Le voyage de l'éthanol, n'est pas unique mais multiple puisqu'il peut s'agir d'une intoxication aiguë ou chronique. Et dans son sillage, il laisse des traces différentes selon le chemin pris : troubles neurologique ou somatique différents.

a) Troubles dus à une intoxication aiguë

Lorsque l'alcool est ingéré en grandes quantités dans un laps de temps relativement court (de quelques minutes à quelques heures), il s'agit d'une intoxication aiguë. Il peut alors entraîner différents syndromes, allant de l'ivresse, dont il existe 3 types, jusqu'au coma éthylique.

L'ivresse simple est due aux effets de l'éthanol sur le cervelet, le cortex, la formation réticulée, et les noyaux vestibulaires. Elle comporte trois phases :

- une phase psychique : le sujet possède alors une haleine œnolique ; est désinhibé ; a une sensation de gaité ou une hypomanie pouvant l'amener à la tristesse ; a une logorrhée ; a une dysarthrie et tient des propos incohérents.

- une phase ébrieuse : durant laquelle est observée une hyperthermie conjonctivale, une incoordination motrice, un nystagmus, une obnubilation, un temps de réaction allongé, un trouble de l'équilibre, des troubles du comportement, des vertiges.

- une phase résolutive : la personne dort, ou se trouve dans un « état comateux ».

Souvent, cette ivresse simple ne nécessite aucune prise en charge médicale. Le patient passant lui-même de la phase psychique à la phase résolutive. Dans ce cas, une surveillance et une mise en position latérale de sécurité (PLS) suffisent. Toutefois, elle peut être accompagnée d'une prise en charge médicamenteuse et diététique pour le confort du patient : réhydratation par voie orale, repos, antalgique de palier I (cependant la prise de paracétamol en cas d'alcoolisation a fait l'objet de nombreuses contre-indications), un antiémétique et un inhibiteur de la pompe à proton (IPP) en cas de reflux [67 ; 68 ; 69 ;70].

L'ivresse pathologique, quant à elle, est plus dangereuse pour l'individu en état d'ébriété et pour son entourage immédiat. Les symptômes sont :

- une excitation de l'appareil locomoteur avec une impulsivité, un raptus furieux pouvant aller jusqu'à la crise clastique (auto- et/ou hétéroagressivité, réalisation d'actes délictueux ou illégaux...);

- un délire avec des idées de grandeur, un syndrome de persécution, une jalousie du patient vis-à-vis de son entourage immédiat ou non, des hallucinations visuelles et/ou auditives ;

- une dysthymie allant d'un état hypomaniaque à dépressif.

Ces différents symptômes sont suivis par un sommeil profond, avec une amnésie lacunaire au réveil : le fameux « trou noir ». C'est souvent ce type d'ivresse qui conduit à la « cellule de dégrisement » ou que l'on retrouve au niveau du service des urgences à l'hôpital. La prise en charge doit se faire via l'isolement du patient dans un box, pouvant même amener à une contention provisoire, pour éviter l'agressivité de ce dernier vis-à-vis d'une tierce personne. Mais dans le même temps, le soignant devra rester afin de maintenir un contact permettant de rassurer la personne et d'avoir une certaine empathie vis-à-vis d'elle. Elle consiste en une bonne hydratation orale. En ce qui concerne les symptômes physiques, un traitement symptomatique est possible par benzodiazépine, voire neuroleptique, par voie per os ou intramusculaire, si le patient s'y oppose. Le tout est accompagné du traitement des potentielles complications pouvant survenir tel un Délirium Tremens [67 ; 68 ; 69 ; 70 ; 71].

L'éthanol abaissant le seuil épiléptogène, il est possible d'observer chez des personnes prédisposées une crise d'épilepsie. Elle se traduit par une crise unique généralisée durant l'intoxication aiguë. Cette ivresse convulsivante ne nécessite aucune prise en charge supplémentaire, et notamment pas de traitement antiépileptique [67 ; 68 ; 69 ; 71].

La complication la plus dangereuse, d'un point de vue vital durant une intoxication alcoolique aiguë, est le coma éthylique. Il survient lorsque le taux d'alcoolémie est supérieur à trois grammes par litre (g/L). Il est précédé d'une phase d'obnubilation, puis de stupeur signant l'encéphalopathie. Il s'agit d'un coma hypotonique, n'associant aucun signe de focalisation (hémi- tétraplégie), avec une mydriase bilatérale et symétrique. Il peut s'accompagner de symptômes plus graves :

une dépression respiratoire, une hypotension, une bradycardie pouvant entraîner potentiellement un collapsus, et une hypothermie. Dans le cas où l'un de ces symptômes est rencontré le patient sera transféré en réanimation pour sa prise en charge. Il est important de préciser que quels que soient les symptômes associés ou non au coma, il est obligatoire de rechercher trois troubles métaboliques pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. Il s'agit de l'hypoglycémie, de l'acidocétose, et l'hyponatrémie (rencontrée essentiellement chez les gros buveurs de bière). La prise en charge comprend une mise en PLS, la pose d'une voie veineuse périphérique, une surveillance et un rééquilibrage hydro-électrolytique par voie intraveineuse, la prévention d'un délirium tremens, et la prévoyance d'une consultation en addictologie. Suite à un épisode de coma éthylique, le patient peut garder des séquelles telles que : des troubles mnésiques post-anoxiques, et/ou des compressions nerveuses périphériques tronculaires et /ou plexuelles [67 ; 68 ; 69 ; 70 ; 71].

b) Troubles neurologiques dus à une intoxication chronique

Non content d'induire à court terme des complications pouvant être fatales, l'éthanol n'est pas non plus, à long terme, un hôte inoffensif. Pour un patient souffrant d'un éthyisme chronique, la liste des complications secondaires à sa pathologie devient beaucoup plus complexe et variée. D'un point de vue neurologique, une douzaine de pathologies peuvent être recensées.

(1) Atrophie cérébelleuse vermienn

Il s'agit d'une diminution du volume d'une partie du cervelet appelée : « vermis ». Le vermis intervient dans le mouvement et la coordination. L'atrophie cérébelleuse vermienn serait due à une carence vitaminique en thiamine (l'éthanol interfère avec les transporteurs de la vitamine B1, et la possibilité de stockage hépatique de cette dernière est souvent diminuée) associée aux effets toxiques de l'éthanol, qui entrainerait une lésion du vermis et la perte de cellules de Purkinje. Bien que pouvant être asymptomatique, cette atrophie est néanmoins visible via un

scanner ou par une imagerie par résonance magnétique (IRM). Elle est responsable d'une ataxie statique et locomotrice. Son évolution se fait de manière faible et lente, voire chronique, mais reste le plus souvent inchangée. Parfois, un traitement par supplémentation vitaminique peut l'améliorer [68 ; 69 ; 71 ; 72].

(2) Démence alcoolique

Le débat d'une démence alcoolique, qui ne serait pas en lien avec une maladie de Marchiafava-Bignami ou un syndrome de Korsakoff, n'est pas encore tranché. Malgré tout, une multitude de causes pourrait en être à l'origine : les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les carences vitaminiques, les conséquences de la sénescence du patient, l'effet toxique de l'acétate, les épisodes anoxiques dus à des crises épileptiques, les pathologies dégénératives associées à l'alcoolisme, et les traumatismes répétés. Cela se traduit par des sujets apathiques et bradypsychiques. L'imagerie montre dans cette pathologie une atrophie diffuse du cortex cérébral, mais celle-ci reste cependant sans lien avec les signes cliniques observés [67 ; 71].

(3) Encéphalopathie de Gayet-Wernick ou Wernicke-Korsakoff

Cette encéphalopathie est due à un déficit majeur en vitamine B1, due occasionnellement à un apport glucidique. Le diagnostic n'est pas facile à établir, et doit être posé si l'un des signes cliniques suivant apparaît brutalement :

- une hypertonie oppositionnelle ;
- des signes oculomoteurs : nystagmus horizontal, paralysie oculomotrice dépendant du nerf VI ou de fonction, anisocorie ;
- un syndrome confusionnel global : apathie désorientation spatiale, déficit de l'attention et de la concentration ;
- un syndrome cérébelleux.

Ces troubles peuvent être précédés par un coma inaugural. Si le patient présente plusieurs de ces symptômes, le diagnostic est d'autant plus « vraisemblable ». Bien que reposant sur des données cliniques, le diagnostic peut cependant être vérifié par le dosage sanguin de la vitamine B1 (qui se retrouve effondré), et par une IRM des corps mamillaires présents au niveau du thalamus (sur laquelle on peut observer des hypersignaux). Le traitement, surtout préventif et réalisé dans une unité de réanimation, se fait via un apport intraveineux en thiamine, d'autant plus si le sujet est dans le même temps perfusé en glucose. Si cette supplémentation n'avait pas lieu, l'encéphalopathie de Gayet-Wernick évoluerait inéluctablement vers un syndrome de Korsakoff, pouvant aller jusqu'au décès du patient (entre 10 et 20% des cas). Dans 20% des cas, les atteintes neurologiques sont réversibles [67 ; 68 ; 71 ; 72 ; 73].

(4) Encéphalopathie hépatique

Cette encéphalopathie fait suite à une autre complication de l'alcoolodépendance : la cirrhose hépatique. Elle serait due à une dégradation du métabolisme hépatique. Elle nécessite un facteur déclenchant, le plus souvent il s'agit d'un apport protéique excessif, d'une hémorragie, d'une infection, d'usage de benzodiazépines, ou de troubles métaboliques. Les signes de cette encéphalopathie hépatique sont :

- des troubles de la conscience : allant de la confusion mentale jusqu'au coma ;
- un astérisis encore appelé « flapping tremor » : il s'agit de myoclonies des muscles extenseurs du poignet (semblable à un battement d'ailes) lors de la dorsiflexion maximale du poignet (manœuvre de Barré) ;
- des signes pyramidaux (rigidité des membres) ;
- des crises d'épilepsie.

On peut retrouver à l'électroencéphalogramme (EEG) des signes non spécifiques, mais pouvant être évocateurs d'une encéphalopathie (présences d'ondes triphasiques par exemple). En fonction, de la prise en charge des facteurs déclenchants et du stade de la pathologie, l'évolution sera

variable. Le traitement est composé de lactulose et de néomycine administrés via une sonde nasogastrique ou un lavement. Un traitement préventif peut être effectué, en traitant les causes d'éventuels facteurs déclenchants [67 :68 ; 71].

(5) Encéphalopathie pellagreuse ou Pellagre

L'encéphalopathie pellagreuse ressemble, d'un point de vue du tableau clinique, à l'encéphalopathie de Gayet-Wernick. Mais elle n'en a pas les mêmes origines, elle est la conséquence d'un déficit en acide nicotinique (encore appelé niacine, vitamine B₃ ou vitamine PP pour *Pellagre Preventive*). Cette carence vitaminique entraîne des lésions du tronc cérébral. Les symptômes qui en découlent sont les suivants :

- une confusion mentale (hypovigilance) ;
- un syndrome extrapyramidal (hypertonie oppositionnelle) ;
- des troubles digestifs (anorexie) ;
- des signes cutanéomuqueux, tels que glossite, desquamations.

La prise en charge se fait par une administration parentérale de vitamine PP quotidienne durant un minimum de six mois. Cette prise en charge reste surtout préventive, étant administrée aux patients alcoolodépendants et/ou dénutris [67 ; 68 ; 71 ; 72].

(6) Epilepsie

L'alcoolisme chronique est une des étiologies les plus fréquentes de l'épilepsie tardive. Résultat des lésions cérébrales causées par l'éthanol, elle prend fréquemment l'aspect de crise tonicoclonique généralisée. Ces crises apparaissant souvent après plusieurs années d'éthylisme, voire même après des années suivant le sevrage. La prise en charge médicamenteuse n'a lieu, que si les crises se trouvent répétées dans le temps. Elle sera alors faite au moyen d'antiépileptiques, uniquement si le patient ne boit plus d'alcool. Il faudra prendre en compte plusieurs points, non négligeables, dans le choix de la molécule à utiliser. La mauvaise compliance des patients devra

amener le prescripteur à choisir une molécule à demi-vie longue, avec un faible risque de dépendance et surtout à éviter le plus possible les molécules hépatotoxiques, surtout si le patient souffre d'hépatopathie due à son alcoolisme [67 ; 68 ; 71].

(7) Maladie de Marchiafava-Bignami

Il s'agit d'une pathologie rare, qui est retrouvée principalement chez les hommes âgés entre 50 et 70 ans et atteints d'alcoolisme chronique. Elle doit son origine à la toxicité même de l'éthanol qui entraîne une démyélinisation pouvant aller jusqu'à la nécrose du corps calleux. Le rôle de ce dernier est de permettre un échange des informations entre les deux hémisphères, et entre les diverses aires du cerveau. Le tableau clinique n'étant pas spécifique, son diagnostic n'est pas aisé. Il peut cependant être étayé au moyen d'une IRM. Deux formes d'installation sont possibles : une plus brusque et l'autre plus progressive. Dans la forme d'évolution rapide, on note une stupeur du sujet, accompagnée d'une confusion mentale, d'une hypertonie, d'un coma et de crises d'épilepsie. Cet épisode aigu peut être à l'origine du décès du patient. La forme progressive quant à elle, associe une démence instable (allant de la confusion au coma) avec un signe de dysconnexion calleuse (apraxie de la main gauche), une ataxie-abasie, une dysarthrie, une hypertonie. Le pronostic n'est pas très favorable au patient. La prise en charge n'est pas spécifique de la maladie, et la supplémentation vitaminique n'a aucun intérêt. Malgré une mortalité importante, des régressions incomplètes ont été observées. [67 ; 71 ; 72 ; 73 ; 74].

(8) Myélinose centropontine

Cette myélinose est causée par une démyélinisation de la protubérance annulaire, associée à une correction trop rapide de l'hyponatrémie rencontrée chez les grands consommateurs de bière, et associée à une dénutrition. Elle se caractérise par un trouble de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma, une tétraplégie, et des signes pseudobulbaires : patients marchant par petits pas, troubles sphinctériens, dysarthrie, anorexie, etc. Le diagnostic peut être confirmé par une IRM,

mais il reste plutôt sombre allant parfois jusqu'au décès. La prise en charge, qui est exclusivement préventive, repose sur une correction progressive de l'hyponatrémie [67 ; 71 ; 72 ; 74].

(9) Neuropathie / névrite optique alcoolotabagique

Il s'agit d'une neuropathie, encore appelée : « amblyopie alcoolotabagique », d'origine multifactorielle. Elle est induite par les cyanides présents dans la fumée de cigarettes, et la carence vitaminique en cobalamine (vitamines B12), en pyridoxine (vitamine B6) et en thiamine (vitamine B1), qui est due à l'alcoolisme chronique. Le patient va subir une perte bilatérale de la vision centrale progressive. Le patient évoquant fréquemment la présence d'un écran de fumé permanent. A cela s'ajoute l'apparition d'un daltonisme touchant les couleurs rouge et verte. Le traitement nécessite un sevrage alcoolique et tabagique, ainsi que la supplémentation en vitamines du groupe B [67 ; 68 ; 71 ; 72 ; 74].

(10) Polyneuropathie longueur-dépendante aiguë

La polyneuropathie dite « longueur-dépendante » est engendrée par la toxicité propre de l'éthanol qui induit une carence vitaminique en thiamine (vitamine B1) et en folates (vitamine B9). Souvent favorisée par une dénutrition, elle reste rare et peut prendre une forme d'installation rapide ou plus progressive (majorité des cas). Elle touche essentiellement les neurones responsables de la thermoalgie. La forme aiguë peut faire penser dans certains cas à un syndrome de Guillain-Barré (paraparésie douloureuse amyotrophiante). Pouvant être déclenchée de manière asymptomatique, le tableau clinique, d'installation rapide (moins de 24 heures) débute souvent par des crampes nocturnes et une fatigue à la marche. Elle se poursuit par une légère paralysie des membres inférieurs (paraparésie) douloureuse. L'auscultation médiale révélera : une douleur à la pression surale, aréflexie achilléenne, et une atonie. La supplémentation vitaminique en thiamine par voie intramusculaire est, avec l'arrêt de l'alcoolisation, la seule prise en charge à apporter au patient [67 ; 68 ; 71].

(11) Polyneuropathie longueur-dépendante chronique

Dans la forme chronique de la pathologie, le tableau clinique s'enrichit d'une anesthésie distale symétrique, de douleurs de différents types (brûlure, étai, hyperesthésie de contact), d'un steppage, de signes trophiques (dépilation, hyper- hyposudation...) et de problèmes cardiaques responsables d'une mortalité accrue. La prise en charge est composée d'une renutrition, d'une supplémentation vitaminique par voie orale, d'antiépileptiques et d'antidépresseurs tricycliques à visée antalgique, d'une rééducation neuromusculaire, d'une stratégie de compensation pouvant aller jusqu'à l'utilisation d'orthèse. Elle permet une récupération, bien qu'elle soit lente et souvent incomplète. [67 ; 68 ; 71 ; 72].

(12) Syndrome de Korsakoff

Il s'agit d'une complication de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke mal prise en charge. Il arrive cependant qu'il se déclare sans encéphalopathie précurseur. Ce syndrome est dû à des lésions affectant le circuit hippocampo-mamillo-thalamique. Il se caractérise par une amnésie antérograde et rétrograde, et une confabulation permettant de compenser la défaillance mémorielle due à l'amnésie rétrograde. Le patient n'a aucunement conscience de souffrir de ses troubles. Sa prise en charge, comme celle de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, consiste en une supplémentation au long cours (de 6 mois à 1 an) en thiamine. Néanmoins, cette prise en charge n'est pas optimale puisque le pronostic évolutif est peu favorable. On considère même, qu'un patient sur quatre sera institutionnalisé [67 ; 71 ; 72 ; 73 ;74].

c) Troubles somatiques dus à une intoxication chronique

(1) Troubles digestifs

La consommation chronique d'éthanol est à l'origine de reflux gastro-œsophagiens (RGO) qui sont eux-mêmes un facteur de risque pour l'apparition de cancer de l'œsophage. Il induit

également : des gastrites chroniques qui sont responsables d'une diminution de l'absorption vitaminique ; des douleurs abdominales et des vomissements. Par ailleurs, cette toxicité directe de l'alcool sur les cellules du tractus digestif, favorise l'apparition de cellules cancéreuses. Ainsi, les alcooliques ont un risque multiplié par dix de développer des cancers au niveau des voies aéro-digestives supérieures [75 ; 76].

(2) Troubles hépatiques

La toxicité hépatique de l'éthanol n'est plus à démontrer et est fort connue. Néanmoins, les conséquences d'une telle intoxication laisse des traces, même bien des années après avoir stoppé la consommation d'alcool. Ainsi, des pathologies hépatiques peuvent se développer et se déclarer, non pas au moment où le patient souffre d'alcoolisme, mais bien des années plus tard. La plus connue de ces pathologies est la cirrhose alcoolique.

L'éthanol inhibe la β -oxydation des acides gras au niveau hépatique. Cela a pour conséquence la présence de triglycéride au niveau des hépatocytes, ce qui entraîne une hépatomégalie. Cette stéatose est asymptomatique, et si le patient alcoolodépendant arrête de boire, elle peut régresser. Néanmoins, elle peut évoluer en stéato-nécrose. En effet, la poursuite de la consommation alcoolique après l'apparition de la stéatose va être à l'origine d'une réaction inflammatoire de l'organisme qui va conduire à la destruction des hépatocytes. Ces derniers sont remplacés par de la fibrine. Cette destruction cellulaire est à l'origine de cytolysse hépatique.

Petit à petit, cette fibrose se développe de plus en plus. Le foie se « durcissant », on arrive au phénomène de cirrhose, qui dans ce cas est dite « alcoolique ». Il en résulte une cholestase, une hypertension portale, des varices œsophagiennes, d'où un risque d'hémorragie digestive. Il faut ajouter que le foie :

- ne peut plus assurer son rôle de synthèse protéique (albumine et facteurs de coagulations notamment), ce qui peut être à l'origine d'ascite, d'œdèmes des membres inférieurs, et d'un taux de prothrombine diminué d'où un risque hémorragique ;

- ne peut plus assurer son rôle de catabolisme protéique entraînant une diminution de la production d'urée et d'une augmentation du taux d'ammoniac à l'origine d'encéphalopathie.

- ne peut plus assurer son rôle d'épuration entraînant une augmentation de la bilirubine libre au détriment de la bilirubine conjuguée.

Peut s'ajouter aussi l'apparition d'ictère et un prurit cutané. Lorsque le stade cirrhose existe, c'est irréversible. La cirrhose n'est cependant pas l'ultime complication, car elle peut encore évoluer en cancer du foie. La prise en charge de la cirrhose est essentiellement symptomatique. Lorsque le foie est trop endommagé, une transplantation peut être envisagée [75 ;76 ; 77 ; 78 ; 79].

(3) Troubles pancréatiques

L'alcool est la première étiologie de la pancréatite (près de 85% des cas). Cette dernière correspond à un syndrome inflammatoire du pancréas, au départ ce phénomène aiguë va finir par se chroniciser. Cette inflammation va finir par scléroser tout ou partie du pancréas, et l'empêcher d'assurer sa fonction endocrine et exocrine. Des kystes et pseudo-kystes vont également apparaître et entraîner des dilatations et des sténoses au niveau des canaux pancréatiques, certains canaux pouvant même se retrouver totalement obstrués. Les symptômes alors ressentis par le patient sont des douleurs abdominales, des stéatorrhées pouvant être à l'origine de dénutrition, un amaigrissement ou encore la survenue d'un diabète. La prise en charge est, encore une fois, symptomatique avec notamment une renutrition et une résection chirurgicale des kystes. Mais elle repose, essentiellement, sur l'abstinence à l'alcool et sur un régime alimentaire équilibré [75 ;76 ; 77 ; 80].

(4) Troubles cardiaques

Bien que les pathologies hépatiques soient connues du grand public, que le « *french paradox* » se soit étalé à la une de plusieurs journaux et magazines, la toxicité cardiaque de l'alcoolisme est peu connue en dehors du monde médical. En dessous de deux verres d'alcool par jour,

la mortalité d'origine cardiovasculaire est plutôt faible (*cf. french paradox*), mais au-delà elle augmente assez fortement avec le nombre de verres bus. L'intoxication alcoolique est essentiellement responsable de trois types d'affections cardiaques : des cardiomyopathies dilatées, l'hypertension artérielle (HTA) et des troubles du rythme.

L'origine exacte de la cardiomyopathie dilatée n'est pas encore connue, mais plusieurs mécanismes ont été proposés :

- une apoptose des cardiomyocytes qui serait à l'origine d'une hypertrophie ventriculaire gauche, puis d'une dilatation ;
- une toxicité due à l'acétaldéhyde qui serait à l'origine d'un mauvais fonctionnement mitochondriale et d'une perturbation du taux calcique cytosolique des cardiomyocytes, ce qui entraînerait une diminution de la contractilité du muscle cardiaque ;
- une hyperactivation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) ;
- une carence alimentaire, notamment vitaminique en thiamine.

Le tableau clinique se compose fréquemment de palpitations cardiaques, et d'essoufflements. Bien qu'elle puisse évoluer en insuffisance ventriculaire gauche, cette pathologie est réversible, si le patient arrête sa consommation d'alcool. De plus, une supplémentation thiaminique peut être envisagée, si nécessaire. En cas de non abstinence, l'évolution est fatale dans 40% des cas.

Les troubles du rythme retrouvés le plus fréquemment sont les fibrillations auriculaires paroxystiques, mais des arythmies ventriculaires peuvent aussi être retrouvées causant quelquefois des morts subites. Leurs origines sont souvent dues à un ionogramme perturbé à cause de l'éthanol : hypomagnésie et hypokaliémie notamment. Les patients possédant un QT long, sont plus susceptible de souffrir de tels troubles. L'abstinence alcoolique diminue leur fréquence.

Le risque d'HTA est quant à lui augmenté à partir d'une consommation quotidienne supérieure à trois verres par jour. L'arrêt de l'alcoolisation permet une diminution des valeurs tensionnelles, celles-ci redevenant parfois normales sans l'aide d'un traitement médicamenteux [75 ;76 ; 77 ; 81 ;82].

(5) Troubles hématologiques

Au niveau sanguin, l'éthanol ne perturbe pas uniquement le ionogramme, puisqu'il interfère avec les cellules hématopoïétiques. Sont ainsi observées chez un patient alcoolique : une macrocytose accompagnée ou non d'une anémie, une leucopénie et une thrombocytopénie. La toxicité de l'alcool sur les cellules hématopoïétique n'est pas encore connue, mais il pourrait s'agir :

- d'une toxicité directe qui détruirait les cellules ;
- d'une action sur les phospholipides membranaires qui diminuerait la formation du nombre de cellules produites ;
- d'une toxicité indirecte, via les carences vitaminiques que l'éthanol induit.

L'affection hématologique la plus répandue est la macrocytose, qui ne doit pas être confondue avec une anémie macrocytaire secondaire due à une carence en vitamines B9 et B12. Le volume globulaire moyen (VGM) redevient normal, deux à quatre mois après une abstinence totale.

L'anémie, fréquente elle aussi, est souvent causée par une diminution de la production d'érythrocytes, et/ou par une carence martiale. Cette dernière peut être due à trois facteurs, pouvant plus ou moins se combiner : la carence vitaminique, la splénomégalie responsable d'une augmentation de la destruction des érythrocytes, et les hémorragies, notamment digestives, retrouvées chez les patients alcoolo-dépendants.

La leucopénie, quant à elle, est due aux problèmes hépatiques et pancréatiques causés par l'alcool. Il s'agit notamment de la cirrhose, de l'hypertension portale et de la splénomégalie qui vont être responsables d'une recrudescence de l'élimination des leucocytes. Cela entraîne une immunodépression, rendant le patient sensible aux infections.

La thrombocytopénie résulte de la toxicité directe de l'alcool sur la moelle osseuse, et de la splénomégalie qui va entraîner une augmentation du nombre de plaquettes détruites. Cette thrombocytopénie peut être la cause d'hémorragies majeures ou mineures. Ces dernières pouvant, à leur tour, être à l'origine d'anémie ferriprive [75 ; 76].

(6) Troubles endocrinologiques et métaboliques

L'éthanol n'a pas une action délétère uniquement sur les organes, mais également sur tout le fonctionnement endocrine et exocrine. Il en résulte un certain nombre de troubles métaboliques.

L'alcool aurait, d'après certaines études, une corrélation positive avec la prise de poids. Cela pourrait venir du fait de sa haute valeur énergétique (environ 7.1 kilocalories pour un gramme d'éthanol), et du fait que cette énergie supplémentaire apportée à l'organisme s'ajoute à l'alimentation de base du patient. En outre, une consommation d'alcool concomitante à la prise alimentaire, augmenterait la sensation de plaisir que procure la nourriture. Il en résulterait une augmentation de la prise alimentaire. Néanmoins, on observe chez la majorité des alcooliques chroniques, une réduction de la part « alimentaire » dans la ration énergétique quotidienne. L'éthanol peut alors représenter jusqu'à la moitié de l'apport calorique quotidien. Il en résulte un syndrome de malnutrition, d'autant plus renforcé que l'éthanol diminue l'absorption nutritive, vitaminique et lipidique des aliments au niveau gastro-intestinal. Ainsi, on observe chez ces patients une carence en vitamines lipidiques (A, D, E et K), en folates, en thiamine, en pyridoxine, entraînant un certain nombre de pathologies déjà vues précédemment. Il existe également un déficit en calcium et en magnésium, pouvant entraîner une ostéoporose ; en zinc et sélénium utilisés notamment dans les réactions d'oxydoréduction de l'organisme.

L'éthanol interfère au niveau glycémique. Comme nous l'avons déjà évoqué, il peut être à l'origine d'un diabète, mais en prise aiguë il peut également induire une hypoglycémie, pouvant se révéler fatale. La détoxification hépatique nécessite l'utilisation de Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD). Une personne à jeun pour maintenir sa glycémie à un taux normal, va utiliser la voie de la glucogénéogenèse, or cette voie a besoin de NAD pour transformer le lactate en glucose. Ce NAD étant consommé lors de l'intoxication alcoolique, il n'est plus disponible, ce qui entraîne une hypoglycémie.

Au niveau lipidique, l'alcool va inhiber la réaction d'oxydation des acides gras, ce qui augmente leur estérification dans les triglycérols. De plus, l'éthanol stimule la lipogenèse et la biosynthèse du cholestérol. Le bilan lipidique dans son ensemble est alors augmenté, le taux de HDL-cholestérol y compris.

Chez les patients alcooliques, une diminution de l'excrétion rénale en acide urique est observée. Cela conduit à une hyperuricémie, à laquelle il faut ajouter une relative acidose tissulaire présente chez ces patients, il en découle une précipitation des cristaux d'urate déclenchant des crises de goutte. Cependant ce risque de crise de goutte est à corrélérer avec le type de boisson ingurgitée. Elle surviendrait surtout avec la consommation de bière et de spiritueux, mais non avec celle de vin.

Enfin, l'alcool peut également avoir une répercussion au niveau de la sexualité et des organes reproducteurs. Chez l'homme, on peut observer une atrophie testiculaire, une distribution pileuse modifiée, une gynécomastie, une impuissance et une stérilité, le tout étant associé à une baisse de la libido, voire sa disparition totale. Le taux de production de testostérone au niveau des cellules de Leydig pourrait être la cause de ces troubles. La femme, quant à elle, voit son cycle menstruel perturbé. Dans certains cas, il a également été observé un risque d'atrophie au niveau de la paroi vaginale, de l'utérus ou encore des ovaires [75 ; 76 ; 81].

(7) Les cancers

Du fait de sa toxicité sur les cellules des différents organes, l'alcool est un facteur de risque majeur des cancers. Il interviendrait dans un cancer sur dix en France. Ainsi il se retrouve dans les cancers de la bouche, du colon, du foie, de la langue, du larynx, de l'œsophage, du pharynx, du rectum, et du sein [75 ; 76 ; 81].

3) *Des troubles au sevrage alcoolique*

Lors d'un alcoolisme chronique, le corps est comme imprégné d'alcool. Le patient dans son processus de détoxification va passer par une phase où l'organisme va se débarrasser de tout l'éthanol et de ses métabolites présents dans le corps. Cette étape s'appelle le sevrage. Cette cure de sevrage peut avoir lieu, dans certains cas relativement rares en ambulatoire, mais dans la majorité des cas, elle se déroule en milieu hospitalier. Quel que soit le mode de sevrage (ambulatoire ou institutionnalisé), il devra avoir lieu sous un contrôle médical strict, et ce, afin de prendre en charge les éventuelles complications liées au sevrage qui pourraient apparaître [72].

a) Le syndrome du sevrage alcoolique

Il apparaît douze heures après l'ingestion de la dernière goutte d'alcool. Ce syndrome peut durer de quelques heures à plusieurs jours. L'alcool étant un agoniste aux récepteurs GABA, son élimination va diminuer la transmission gabaergique. De ce fait, le patient va alors entrer dans une phase où il sera hyperémotif et hyperesthésique. Différents symptômes physiques vont se déclarer. Il va être atteint :

- au niveau digestif : de nausées et de vomissements ;
- au niveau neuromusculaire : de crampes, de myalgies et de tremblements ;
- au niveau psychique : d'anxiété, de cauchemars, d'insomnie et d'irritabilité ;
- au niveau végétatif : d'HTA, de sueurs et de tachycardie.

Il arrive que ce syndrome de sevrage se complique par une épilepsie ou bien par un *delirium tremens* (DT).

La crise d'épilepsie s'observe en cas de sevrage brutal et complet. Elle apparaît essentiellement chez des patients jeunes, et en l'absence de l'apparition des complications neurologiques de l'éthylisme. Elle survient dans les premières 24 heures suivant le sevrage. La crise est habituellement généralisée, unique et tonico-clonique. Il est possible qu'un sevrage incomplet soit à l'origine de crises épileptiques. Dans ce cas, elles sont plus tardives. Il s'agit de crises en rafales par

groupe de deux ou trois. Il faut cependant prendre garde au fait que ces crises convulsives peuvent en fait être le signe de l'initiation d'un DT.

Le DT est une urgence vitale, nécessitant une détection des signes précurseurs le plus précocement possible. Il touche surtout les patients atteints d'une dépendance ancienne et massive. Il peut intervenir jusqu'à 48 heures après le début du sevrage. Les signes avant-coureurs sont : une anxiété, des cauchemars, une inversion du nyctémère, une irritabilité, des sueurs et un tremblement postural des mains. Ils sont relativement proches des signes de sevrage sans complications, ce qui ne facilite pas la pose du diagnostic. Et pourtant, si à l'apparition de ces signes, une prise en charge médicamenteuse est réalisée, l'apparition du DT peut être évitée. Dans le cas contraire, le syndrome confuso-onirique qui caractérise le DT s'installe. Il est composé :

- de troubles confusionnels : une désorientation spatio-temporelle, une inversion du nyctémère et des troubles de la vigilance ;

- de troubles neurologiques se manifestant par des tremblements généralisés, notamment au niveau de la langue et des extrémités, pouvant aller jusqu'à la crise convulsive ;

- de modifications métaboliques : d'acidose métabolique, parfois d'une cétonurie, d'une déshydratation extra et intracellulaire majeure à l'origine d'une hypernatrémie, et quelquefois d'une hyperkaliémie ;

- de troubles végétatifs : des diarrhées, d'une fièvre modérée, d'une HTA, de sueurs, d'une tachycardie, d'un trouble du rythme, et des vomissements ;

- d'une hypertonie oppositionnelle ;

- d'un délire hallucinatoire à type onirique caractéristique. Ce délire est essentiellement de type visuel. Il met généralement en scène des animaux dangereux pour le patient qui est alors effrayé, ou alors des scènes d'agression du patient ce qui génère de l'agressivité de sa part. Durant son délire, le patient est dans un état d'agitation extrême et tient des propos incohérents. L'affect du patient est fortement engagé dans ce type de délire, ce qui peut même conduire au suicide de ce dernier.

La prise en charge d'un DT déclaré doit se faire dans un service de réanimation. Si une prise en charge n'avait pas lieu, le pronostic est plutôt sombre. Le taux de mortalité, du DT sans prise en charge, est en effet de 50% [67 ;68 ; 70 ; 72].

b) La chimiothérapie des syndromes du sevrage

Au vu des complications majeures, pouvant engager le pronostic vital durant le sevrage alcoolique, une prise en charge médicamenteuse prophylactique est indispensable. Elle doit être instaurée dès le début du sevrage. Elle consiste en la surveillance des constantes physiologiques, de l'état de conscience du patient, et surtout d'une prévention per os de l'apparition d'un DT. Cette dernière correspond à :

- une réhydratation
- une supplémentation vitaminique en nicotinamide (vitamine PP), en pyridoxine (vitamine B6), et surtout en thiamine (vitamine B1) ;
- un traitement sédatif à l'aide de benzodiazépines (BZD) sera instauré deux heures après le début du sevrage, et ce pour une durée d'une semaine maximum. La posologie devra en outre se faire de manière dégressive sur ce laps de temps. Le choix de la molécule à utiliser devra bien entendu prendre en compte l'état physiopathologique du patient. Il est recommandé l'utilisation de BZD à demi-vie longue, qui ont une meilleure valeur prédictive des crises convulsives, comme le Diazépam (VALIUM®) dont la $t_{1/2}$ est comprise entre 32 et 47 heures. Cependant, du fait de son métabolisme hépatique et de sa demi-vie, son utilisation est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire (IHC). Dans ce cas, on préférera l'utilisation de l'oxazépam (SERESTA®) qui possède une demi-vie courte ($t_{1/2} = 8h$).

En cas de survenue d'un DT, cette prise en charge devra être complétée, en réanimation par :

- des traitements symptomatiques : des antipyrétiques, un rééquilibrage des électrolytes et l'utilisation de propranolol pour la prise en charge des tachycardies et des sueurs ;
- le traitement du délire via l'utilisation d'un neuroleptique anti-productif et sédatif : l'halopéridol (HALDOL®) notamment [67 ;68 ; 70 ; 72 ; 83 ; 84].

C'est ainsi que s'achève notre voyage de notre petit vagabond à travers le corps. Nous avons vu que l'histoire de l'alcool avec les Hommes est ancienne. Et qu'une fois qu'il s'est ancré dans notre corps, l'en déloger n'est pas chose aisée. D'autant plus, que le laisser entrer une nouvelle fois c'est prendre le risque à nouveau de ne plus le voir partir. Ainsi, la seule solution est une abstinence stricte. C'est une chose facile à dire quand on n'a jamais vécu avec ce vieil ami qui vous veut du mal. C'est pour cela qu'il a été développé au fil des ans différents médicaments pour aider le patient à réaliser son abstinence.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 28 : Allégorie de l'abstinence n°1.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 29 : Allégorie de l'abstinence n°2

**PARTIE II : TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DU
MAINTIEN DE L'ABSTINENCE DANS L'ALCOOLISME**

« Pour savoir qu'un verre était de trop, encore faut-il l'avoir bu. »

Georges Courteline

A. Evolution des traitements

Tout comme l'alcool qui voyage à travers l'Histoire et le corps, les médicaments d'aide au maintien du sevrage alcoolique suivent les mêmes chemins pour arriver à le chasser. C'est ces chemins que nous tenterons de vous raconter.

1) *Tu me dégoûtes !*

a) De l'Antiquité au XX^{ème} siècle : les anciens remèdes

La notion d'alcoolisme n'est clairement définie qu'au milieu du XIX^{ème} siècle. On pourrait dès lors se dire que les traitements pour le maintien du sevrage alcoolique sont apparus à la même période. C'est sans compter sur l'ingéniosité des médecins de l'Antiquité dans ce domaine. Un certain nombre de ces remèdes sont parvenus jusqu'à nous, cependant leur formule n'est pas toujours complète. Hormis l'améthyste qui doit son nom à ces effets supposés contre l'ivresse (vient du grec « *amethystos* » signifiant « qui prévient l'ivresse »), on trouve quelques remèdes censés dégoûter, le consommateur, du vin [3]. Ainsi dans les Textes Géoponiques (œuvre littéraire du V^{ème} siècle sur l'agriculture), il est conseillé de recueillir l'humidité de jeunes pousses de végétaux (lesquels ne sont pas précisés) fraîchement coupés. Puis de verser ce liquide dans le vin de l'alcoolique à son insu. Cela est censé provoquer un dégoût du vin. Pline l'Ancien, dans son œuvre intitulé : « *Histoire Naturelle* », préconise trois remèdes. Le premier consiste à faire boire pendant trois jours consécutifs un mélange de vin et d'œufs de chouette. Le deuxième consiste en un mélange de vin et de raisin de mer (nom donnée aux œufs de sèches) et de laisser le tout pourrir. La mixture obtenue doit bien évidemment être bue par la suite. Le troisième remède de Pline, consiste à l'étouffement d'un poisson (anguille, rouget ou surmulet) dans du vin, et de donner ce vin à boire. Ce remède de l'étouffement de l'anguille est repris par le célèbre Galien dans *De Remediis Parabilibus*. Néanmoins pour dégoûter le buveur, il ajoute que l'administration de raisin bouilli obtient le même résultat du dégoût de l'alcool [85].

b) De la révolution industrielle à la fin de la seconde guerre mondiale

On retrouve à partir de la fin du XIX^{ème} et jusqu'à la moitié du XX^{ème} siècle l'administration de produits émétiques, ou ayant pour but d'entraîner des réactions désagréables au patient qui consomme de l'alcool. Ceci dans le dessein de créer dans l'esprit du patient une association entre le mal-être physique et la consommation d'alcool. Ce qui était censé le dégoûter de l'alcool pour toujours. Les « cures de dégoût » encore appelées « cures de désintoxication » étaient nées. On retrouve dans certains ouvrages l'utilisation de strychnine, présente dans la noix vomique, justement pour ses propriétés émétisantes. Mais il est surtout fait mention d'injections intraveineuses d'apomorphine, d'alcool ou encore de disulfirame.

L'apomorphine entraînait une réaction réflexe de dégoût. Le Docteur Dent, le médecin anglais qui mit au point le protocole à base d'apomorphine dans les années trente, pensait qu'elle agissait directement au niveau cérébral en supprimant le « besoin de boire ». Selon une étude qu'il avait réalisée, elle agissait au niveau de l'hypothalamus, plus précisément au niveau des aires contrôlant les émotions, ainsi que les réponses affectives et impulsives. Selon lui, en agissant à ce niveau, l'apomorphine supprimait le côté euphorisant que l'alcool procure et que recherche le patient. Mais elle supprime également l'« état de manque » dans lequel le patient se trouve en période de sevrage, et calme l'anxiété latente de ce type de patient. Ces derniers cherchent, souvent dans l'alcool, un moyen de calmer cette anxiété permanente dont ils sont victimes. Cette utilisation de l'apomorphine sera reprise par le Docteur H. Feldman, médecin à l'hôpital de Genève, en 1953. Son protocole consistait en 3 étapes appelées : « pré-cure », « cure » et « post-cure ». La procédure consistait au sevrage complet du patient. La cure en elle-même, qui visait à faire détester l'alcool au patient, consistait à faire boire au patient quelques verres de son alcool préféré, puis à lui injecter par voie intramusculaire, six milligrammes d'apomorphine. Le protocole était réitéré, toujours sous un monitoring des constantes comme le pouls ou la pression artérielle (PA), autant de fois que nécessaire. La post-cure quant à elle, était en quelque sorte une étape de reconstruction de la vie sociale du patient sans alcool. [86 ; 87 ; 88 ; 89 ; 90 ; 91 ; 92 ; 93].

Un autre traitement, qui eut un succès plutôt mitigé et qui était plutôt controversé, fut la « piqure chauffante ». Ce surnom fût donné à l'injection intraveineuse de sulfate de magnésium. Cette méthode a été mis au point par le Docteur Champeau au milieu des années soixante. Il n'est pas question dans ce cas d'une cure de dégoût. Le médecin injecte de manière assez rapide, cinq à dix millilitres d'une solution de magnésium concentrée à 15%. Cette injection entraîne un flush. Cet effet indésirable, qui a lieu lorsque l'injection est trop rapide, est ici recherché et donne même son nom à cette thérapie. Suite à l'injection, la personne pratiquant l'injection (le médecin ou l'infirmier) demande au patient de décrire le cheminement à travers le corps de cette chaleur. Cette sensation thermique est censée relaxer le patient et lui faire « prendre conscience de son corps ». Cette hyperthermie va également entraîner la soif du patient. C'est à ce moment que le soignant, tend au patient un verre d'eau afin que le patient comprenne que seul l'eau est la boisson adaptée et nécessaire pour le corps. Cette méthode doit selon son auteur s'accompagner d'une psychothérapie. Elle est encore utilisée aujourd'hui. Cependant elle reste marginale, elle n'a jamais fait l'objet d'un consensus de la part de la communauté médicale. De plus elle fait usage d'un médicament, en dehors des indications inscrites dans son autorisation de mise sur le marché (A.M.M.), et avec un risque potentiellement létal en cas d'hypermagnésie [94 ; 95 ; 96 ; 97].

Depuis le début du XXème siècle, un médicament célèbre permet de « désintoxiquer les alcooliques », il s'agit de la poudre Montavon®. Cependant, ce n'est qu'en 1976 que les laboratoires Monal obtiennent une A.M.M., (la nécessité réglementaire d'une A.M.M. ne date que de 1941). Ce médicament disponible sans ordonnance dans les pharmacies de ville va connaître un véritable succès. Sa composition renferme deux alcaloïdes : le nitrate de pilocarpine et le chlorhydrate d'émétine. Ces deux molécules ont la propriété d'être émétiques, et de n'avoir ni goût, ni odeur. Ainsi, le produit pouvait être mis à l'insu du patient que l'on voulait dégoûter de l'alcool. De nombreuses femmes d'alcooliques se mirent donc à l'acheter. Cela était favorisé par la publicité dans les quotidiens régionaux du laboratoire qui jouait sur ce rôle de l'épouse aimante qui soignait son mari sans qu'il le sache. La poudre devait être mélangée dans un verre d'une boisson alcoolisée. L'absorption du mélange provoquait des manifestations désagréables pour le buveur comme des vomissements et du dégoût. Le but étant qu'à plus ou moins long terme, le patient

associe la prise d'alcool avec ces manifestations. Le patient devait néanmoins, ne pas dépasser trois sachets par jour soit l'équivalent de 0,3mg de nitrate de pilocarpine, et 75 mg d'émétique. Ce médicament fut retiré du marché français en 1997, probablement au vu de la toxicité cardiaque de l'émétine, associée à l'inefficacité reconnue des cures de dégoût dans le sevrage alcoolique. [97 ; 98 ; 99 ; 100].

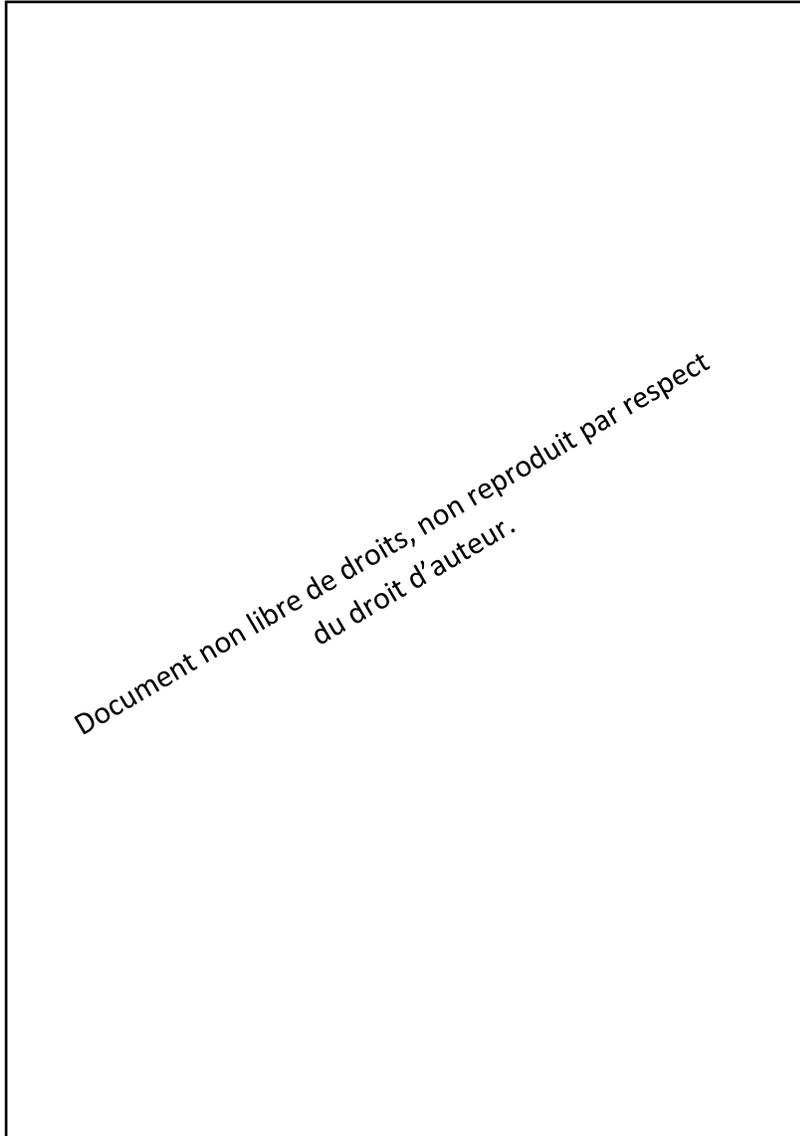


Figure 30 : Affiche publicitaire pour la poudre Montavon®.

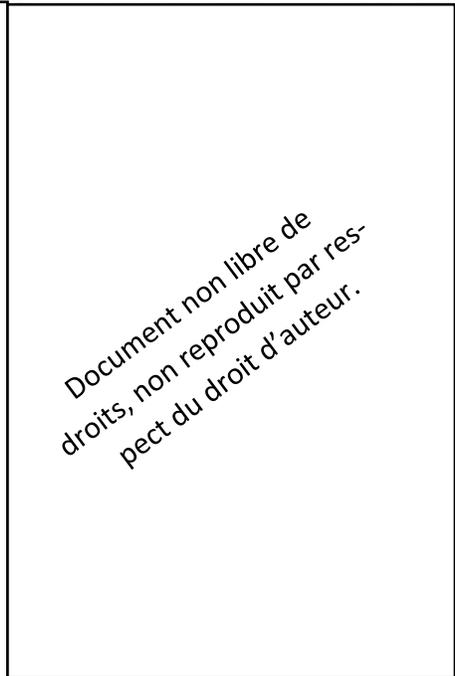


Figure 31 : Encart publicitaire pour la poudre Montavon, dans le journal « Le lexovien » le 19 février 1910.

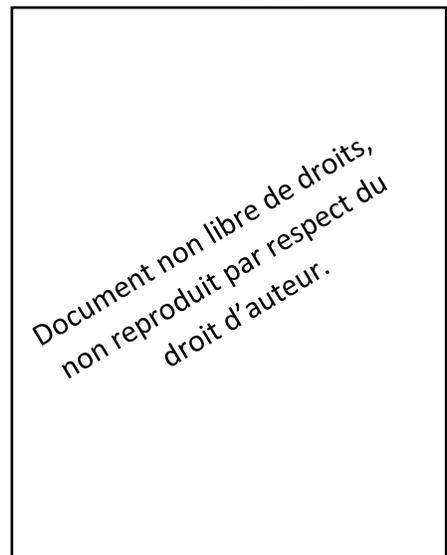


Figure 32 : Boite de sachet de poudre Montavon®.

c) 1948 : le disulfirame, ANTABUSE™, ESPERAL®

En 1948, deux chercheurs danois travaillant pour le laboratoire Medicinalco découvrent les propriétés du disulfirame sur les buveurs d'alcool. Mais en réalité, l'histoire de ce médicament est plus ancienne. Il fut inventé par un chimiste allemand en 1881, qui publia sa découverte, sans que cela n'attire l'attention de la communauté scientifique. Malgré ce manque de reconnaissance, cette molécule trouve une utilisation dans l'industrie du caoutchouc au début du XIX^{ème} siècle. Elle rentre alors dans le processus de vulcanisation du caoutchouc. Un médecin américain se rend compte alors, dans les années 30, que les ouvriers en contact avec ce produit et qui ont ingérés de l'alcool souffrent de divers troubles. On retrouve d'autres observations du même ordre, dans l'industrie de la chaussure en Suède, ou encore en Allemagne. Cependant personne ne songe encore à une éventuelle utilisation thérapeutique. Ce n'est qu'à partir des années 40, que des médecins britanniques, puis suédois se penchent sur le disulfirame, mais pour ses propriétés scabicides. Des pharmacologues suédois, après des années de recherches concluent que le disulfirame pourrait avoir des propriétés antiparasitaires au niveau intestinal fort intéressante.

C'est à partir de cette conclusion, que le laboratoire danois : Medicinalco, envisage de faire d'une pierre deux coup en mettant sur le marché un produit qui agirait à la fois contre la gale et contre les vers intestinaux, qui à l'époque était une véritable épidémie chez les enfants, comme chez les animaux domestiques. Il demande donc à deux chercheurs : Erik JACOBSEN et Jens HALD, de vérifier les propriétés antiparasitaires du disulfirame. Ces chercheurs, comme beaucoup d'autres à l'époque avaient pour habitude de tester les médicaments sur eux-mêmes pour l'investigation des effets indésirables potentiels. C'est ainsi qu'en 1945, les deux chercheurs (re)découvrent les effets indésirables du disulfirame lorsque sa prise est concomitante à celle de l'alcool. Le laboratoire et les chercheurs comprennent donc l'utilisation potentiel de la molécule dans le dégoût de l'alcool. Néanmoins, ils décident de ne pas faire de recherche dans ce sens, l'intérêt commercial n'étant pas alors jugé satisfaisant. Il fallut attendre 1947, et la rencontre entre JACOBSEN et un médecin danois (Oluf MARTENSEN-LARSEN) spécialisé dans le traitement de l'alcoolisme pour modifier la donne. En juillet 1948, JACOBSEN annonce à la réunion de la *British Pharmacological Society* la découverte et les propriétés du disulfirame, présenté avec une nouvelle galénique permettant une meilleure absorption intestinale. Ce « nouveau » disulfirame

est breveté par le laboratoire pharmaceutique qui lui donne comme nom commercial, au Danemark, l'AntabusTM qui signifie « contre l'abus » sous-entendu de l'alcool. Ce nom est bientôt repris anglicisé pour les pays anglo-saxons qui le nomment : « AntabuseTM ». Non content d'avoir trouvé un nom à leur nouveau médicament, le laboratoire a aussi donné un nom à l'effet que ce dernier produisait lors de son ingestion avec l'alcool. Par la suite, ce fameux effet antabuse qualifiera ce phénomène pour tous les médicaments qui ingérés avec de l'alcool produisent les mêmes que ceux observés avec l'AntabuseTM.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 33 : Boîte d'ANTABUS®.

En France, ce médicament aura son A.M.M. en 1950, et sera commercialisé sous le nom d'Espéral®. Ce médicament eut un réel succès planétaire. A tel point, que dans les années 50 au Danemark, il entra dans tous les protocoles thérapeutiques d'abstinence à l'alcool, ce qui lui valut le surnom de : « *the danish drug* » [101 ; 102].

Le disulfirame est encore utilisé de nos jours dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance. Il inhibe l'acétaldéhyde déshydrogénase, induisant de fait une élévation de la concentration en acétaldéhyde dans l'organisme en cas d'ingestion d'éthanol. Cette élévation du taux d'acétaldéhyde est responsable de l'effet dit « antabuse » qui correspond à une bouffée congestive du visage, des céphalées, une hypotension, des sensations de malaise, des tachycardies, des nausées et des vomissements. Le disulfirame doit être pris à hauteur d'un comprimé dosé à 500 mg par jour, de préférence le matin à jeun et après 24 heures d'abstinence. Une fois ingéré, il est absorbé rapidement à hauteur de 70 à 90%. Il est ensuite métabolisé au niveau hépatique, avant d'être excrété au niveau urinaire. Le disulfirame de par sa possible toxicité hépatique nécessite une surveillance sanguine de la fonction hépatique, et ce d'autant plus que l'on connaît la toxicité hépatique de la consommation d'alcool chronique. Il est également contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, rénale, respiratoire sévère ou atteints de pathologies neurologiques sévères. Bien évident, un patient qui consomme encore régulièrement de l'alcool ne peut suivre un tel traitement. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), son service médical rendu reste important, mais cependant il ne doit plus être utilisé en première

intention. En effet, comme toutes les anciennes méthodes dites de « dégoût » ou « d'aversion », leurs utilisations sont soit devenues obsolètes, soit limitées à quelques cas particuliers. Elles ont été d'avantage remplacées par des psychothérapies, qui ont constitué un véritable frein, pour une prise en charge efficace de l'alcoolodépendance, les « buveurs » ne souhaitant pas reconnaître l'aspect psychologique de leur état [84 ; 103].

2) Je peux vivre sans toi !

Après l'utilisation jusqu'à la moitié du XXème siècle de méthodes permettant aux abstinent de ne plus boire d'alcool, en les en dégoûtant, avec des résultats plus que contestable. Il a fallu attendre les années 80, pour voir apparaitre de nouvelles molécules permettant le maintien du sevrage alcoolique. Ces nouvelles thérapies n'agissent plus au niveau comportemental du patient, mais au niveau des récepteurs des neuromédiateurs. Il est cependant primordial pour les patients, même si les traitements médicamenteux sont d'une aide précieuse, d'être préalablement accompagnés d'une prise en charge psychosociale, qui devra être maintenue au cours du temps, et cela même après l'introduction de médicaments. L'équipe soignante doit en effet écouter, valoriser, expliquer, informer et conseiller le patient. Ce dernier ayant souvent une attitude ambivalente envers son addiction, le rôle du médecin est alors de faire ressortir ses contradictions, afin d'augmenter sa motivation. L'exercice de l'entretien motivationnel est très adapté pour atteindre cet objectif, et permet également d'augmenter la confiance présente entre le médecin et son patient. Cette prise en charge pour être globale doit s'accompagner d'une psychothérapie comportementale, de thérapie de groupe avec l'aide des nombreuses associations de patients, d'une prise en compte de l'environnement familial et social (travail, logement, niveau de vie...) du patient [84 ; 153].

a) 1987 : l'acamprosate, AOTAL®

C'est en 1982 que le laboratoire pharmaceutique français : Méram commence ses études cliniques sur l'acamprosate de calcium. Il s'agit de la première molécule qui aide au maintien du sevrage alcoolique en n'utilisant pas l'effet antabuse. En 1987, il obtient son A.M.M. en France sous le nom commercial d'Aotal®. Son utilisation se repand rapidement

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 34 : Boite d'AOTAL®.

sur le continent européen. Mais ce n'est seulement qu'en 2004, qu'il obtient son Food and Drug Administration (FDA) Approval, pour son utilisation sur le marché américain [104].

L'acamprosate se présente sous forme de comprimés dosés à 333mg, et est administré par voie per os. La dose usuelle est fonction du poids du patient :

- moins de 60 kg, la posologie usuelle est de deux comprimés le matin, un le midi et un le soir.
- plus de 60 kg, la posologie usuelle est de deux comprimés matin, midi et soir.

Son absorption au niveau intestinal est de l'ordre de 10 à 60% selon l'espèce animale et la dose étudiée, elle se fait de manière constante mais lente. On observe une grande variabilité interindividuelle, et son administration à jeun augmente sa biodisponibilité. Il ne subit aucun métabolisme, et se retrouve donc excrété au niveau rénal de manière inchangée. Par conséquent, l'insuffisance rénale chronique modérée ou sévère est l'une des rare contre-indications à son utilisation. Il possède une demi-vie pouvant varier du simple au double allant de 15 à 30 heures. Il est recommandé de prescrire ce médicament pour une durée d'un an [84 ; 105].

A l'heure actuelle, le mécanisme d'action exact de l'acamprosate n'est toujours pas élucidé. Il s'agit du produit de l'acétylation de l'homotaurine. De ce fait, sa structure chimique est assez proche de celle de la taurine qui est un agoniste des récepteurs GABA. L'acétylation, quant à elle, lui permet de traverser la barrière hématoencéphalique (BHE). Il va donc activer le système inhibiteur du GABA sur les autres neuromédiateurs et notamment le glutamate, ce qui va diminuer l'hyperexcitabilité neuronale et la dépendance physique à l'alcool. Il est possible qu'en « normalisant » le fonctionnement gabaergique, l'acamprosate diminue l'anxiété et la sédation, qui pourraient être des facteurs de rechute dans l'alcool de la part des patients. En ce qui concerne

l'efficacité de l'acamprosate sur le maintien du sevrage alcoolique, nous retrouvons des conclusions différentes en fonction du côté de l'Atlantique où les études se sont déroulées. Les études européennes montrent un maintien moyen de l'abstinence à 6 mois de l'ordre d'un patient sur trois, alors même que cette même durée est atteinte par près d'un patient sur cinq lorsqu'il s'agit d'un médicament placebo. Certaines études montrent même un maintien de l'abstinence de 40 à 60% sur un an. Du côté américain, l'étude COMBINE qui synthétise plusieurs résultats de différentes études américaines ne montre aucune efficacité supérieure de l'acamprosate vis-à-vis d'un placebo. Cette différence de résultats est due à la méthode suivie lors des études cliniques. En effet, la durée d'abstinence requise avant le traitement était différente. De plus, les études européennes se déroulent sur un laps de temps plus long que les études américaines. Cependant, les études américaines sont plus strictes sur les autres médicaments pouvant être utilisés par les participants. De ce fait, il est possible que ces co-médications influent sur la durée de maintien de l'abstinence. Il faut ajouter, que les études américaines sont plus sélectives sur le choix des participants, et qu'aux Etats-Unis la prise en charge psychologique dans la prise en charge de l'alcoolisme est d'avantage standardisée [84 ; 104 ; 106 ; 107].

Malgré cette contradiction, l'acamprosate est reconnue par les Autorités de Santé américaines et européennes comme un médicament sûr. En cas de surdosage, les seuls symptômes sont des épisodes de diarrhées, qui sont également l'effet indésirable le plus fréquemment observé lors de l'utilisation de ce médicament (plus d'un patient sur dix en souffre). Il reste l'un des deux médicaments, avec la naltrexone, utilisé en première intention dans le maintien de l'abstinence alcoolique. Il possède l'avantage, contrairement à la naltrexone avec qui il peut être prescrit, d'avoir une efficacité dans la prévention de la prise du premier verre d'alcool, et d'augmenter le nombre de jours d'abstinence chez les patients sevrés [84 ; 107 ; 109].

b) 1996 : Naltrexone, REVIA®

La naltrexone a été découverte en 1963 par un petit laboratoire New-yorkais : Endo Laboratories, spécialisé dans les médicaments stupéfiants. Il s'agissait à la base d'un traitement de la dépendance aux opiacées. A cette époque, le traitement d'aide au sevrage des drogues, quelles qu'elles soient, était un marché minoritaire. La présidence de Richard Nixon (1969-1974) va changer les pratiques. En 1972 est créé le *Special Action Office for Drug Abuse Prevention* (SAODAP). Ce bureau fédéral va apporter un soutien financier sur la recherche sur la naltrexone. En effet, l'office craignait que le marché des médicaments contre les toxicomanies soit trop restreint pour que les laboratoires privés investissent dans ce domaine de recherche. Il va donc financer et aider un certain nombre de laboratoires intéressés par ce secteur. En 1984, la naltrexone reçoit sa FDA approval dans le traitement de la dépendance à l'héroïne, à la morphine et à l'oxycodone, sous le nom commercial de Trexan®. Dans les années 80, des essais sur les animaux montrent qu'elle

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

diminuerait aussi la consommation d'alcool en agissant sur les récepteurs aux opioïdes. Les laboratoires DuPont Pharmaceuticals, qui avait acheté Endo Laboratories quinze ans plus tôt, commencent alors des essais cliniques sur l'Homme. C'est en 1994, que la naltrexone obtient sa FDA approval dans le maintien de l'abstinence alcoolique sous le nom de ReVia®. Ce n'est que deux ans plus tard,

Figure 35 : Boîte et flacon de ReVia®. qu'il obtient son A.M.M. pour son utilisation en France, commercialisé sous le même nom de ReVia® [110 ; 111 ; 112].

La naltrexone est commercialisée sous forme de comprimés pelliculés dosés à 50 mg. Selon son A.M.M., elle est indiquée comme : « traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique » [84]. Le patient mis sous naltrexone ne devra pas avoir consommé d'opiacés depuis au moins sept jours avant l'instauration du traitement. Ce dernier étant recommandé pour une durée de trois mois, le patient devra prendre un comprimé par jour par voie orale. Au niveau intestinal la biodisponibilité de la naltrexone est quasiment de 100% en un laps de temps relativement court. La naltrexone est transformée au niveau hépatique en deux

métabolites. Son principal métabolite, qui est la 6- β -naltrexone, est doués des mêmes propriétés thérapeutiques. Ainsi, son emploi est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatocellulaire et en cas d'hépatite. Son élimination se fait via la fonction rénale sous forme conjuguée, ce qui contre-indique son emploi en cas d'insuffisance rénale sévère. La naltrexone et son métabolite actif ont des demi-vies respectives comprises entre trois et quatre heures, douze et treize heures [84 ; 110 ; 113].

Bien que son mécanisme d'action ne soit pas encore connu, dans le maintien du sevrage alcoolique, la naltrexone agit au niveau des récepteurs aux opiacés. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs opioïdes μ au niveau du SNC et du système nerveux périphériques (SNP). Ainsi, de par cette action, elle est analgésique, euphorisante et régulatrice du volume respiratoire courant. En ce qui concerne la dépendance alcoolique, la naltrexone pourrait agir en bloquant le système de renforcement positif de l'alcool, qui serait dû à la sécrétion d'opiacés endogènes au niveau du système limbique. La naltrexone est une molécule relativement sûre, malgré ses effets indésirables fréquents : nervosité, anxiété, troubles et douleurs digestifs, troubles musculaires ou de la sécrétion lacrymale. A des doses élevées, nécessaires pour certains patients (sur un laps de temps relativement long), il peut apparaitre une toxicité hépatique. La naltrexone, comparativement à l'acamprosate de calcium, est plus efficace dans la prévention d'un « dérapage » dans la consommation d'alcool. Elle ne « repousse » pas la prise du premier verre, mais elle diminue ce que l'on appelle le *craving* positif. Le *craving* est cette envie irrépessible de boire de l'alcool, comme si la vie du patient en dépendait. Comme il s'agit d'une compulsion, et qu'elle est généralement incontrôlable, cette situation peut vite amener à une alcoolisation excessive. De plus les patients qui boivent de l'alcool, en étant sous naltrexone, ressentent moins les effets positifs recherchés liés à cette prise d'éthanol. Cette réduction est d'autant plus importante, que le patient traité souffre d'un *craving* important. C'est pourquoi certains chercheurs et praticiens pensent, que malgré une indication exclusive de l'utilisation de la naltrexone pendant une période d'abstinence alcoolique, elle pourrait être utilisée dans le cadre d'une réduction de la consommation d'alcool. Cette « gestion » plus raisonnée de la consommation d'alcool n'est pas celle recommandé par les

collèges d'experts, mais n'est pas totalement illogique. Ceci est d'autant plus vrai que des molécules font actuellement l'objet de développement afin de permettre une consommation modérée et non une totale abstinence [84 ; 106 ; 109 ; 110 ; 114 ; 115].

3) On peut quand même rester ami

a) 2013 : Nalméfène, SELINCRO®

Le nalméfène commercialisé, par les laboratoires Lundbeck, sous le nom de SELINCRO® a obtenu une A.M.M. européenne le 25 février 2013 [116]. Il fut disponible sur le marché français l'année suivante. Il se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé dosé à 18,06 mg de nalméfène. Il est indiqué : « pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. [...]. Selincro® doit être initié uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale » [84]. Il s'agit donc de la seule molécule ayant une A.M.M. utilisable chez des patients non abstinents. Elle vise à diminuer et si l'on peut dire « normaliser » la consommation d'alcool du patient. Pour se faire, lors de la première consultation médicale, une évaluation de la consommation et de la dépendance doit être effectuée. Suite à ce premier entretien, le patient devra, pendant une durée de deux semaines, consigner sa consommation d'alcool. Si cette dernière est considérée comme à « haut risque », soit plus de 60 g d'alcool/jour chez les hommes et de plus de 40 g par jour chez les femmes, le patient pourra être traité via Selincro® [117]. Le nalméfène est administré par voie orale, sa posologie étant d'un comprimé maximum par jour, à prendre en fonction des besoins. Le patient ne doit prendre son comprimé uniquement s'il pense qu'il y a un risque pour qu'il boive de l'alcool dans la journée. Cette prise devra idéalement avoir lieu une à deux heures avant l'ingestion présumée d'éthanol. Si toutefois, cette prise d'alcool n'avait pu être anticipée par le patient, ce dernier doit prendre son comprimé le plus tôt possible après avoir commencé à boire. Il est important que le patient soit mis au courant que le comprimé ne doit subir aucune modification de sa forme galénique (comprimé divisé ou écrasé par exemple) avant son ingestion. En effet, le nalméfène en contact direct

avec la peau du patient peut provoquer des réactions cutanées [84]. Une fois ingéré le nalméfène est absorbé, avec une biodisponibilité de 41%, en un peu moins de deux heures au niveau intestinal.

Le nalméfène est majoritairement métabolisé par glucuroconjugaison via des UDP-glycosyltransferase (UGT) ubiquitaires au niveau des tissus de l'organisme. Une part minoritaire de cette métabolisation se fait via un cytochrome (CYP3A4/5) au niveau hépatique. De ce fait, son utilisation est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. Quel que soit le métabolisme subi par le nalméfène, ses métabolites sont inactifs d'un point de vue pharmacologique. L'élimination du nalméfène et de ses métabolites, se fait via le système rénal. Ceci justifie la contre-indication de cette molécule chez les insuffisants rénaux sévères. La demi-vie du nalméfène avoisine les 13 heures [118].

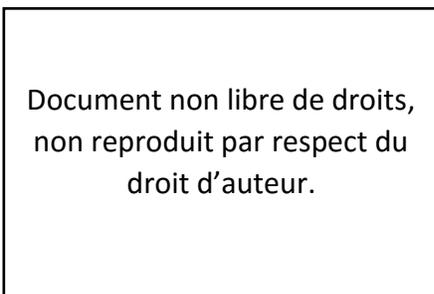


Figure 36 : Boite et blister de Selincro®.

Le nalméfène agit au niveau des récepteurs aux opioïdes. Il est un antagoniste sélectif des récepteurs μ et δ , et un agoniste partiel des récepteurs κ [114 ; 117 ; 118]. Il modulerait les fonctions cortico-mésolymbiques, ce qui serait à l'origine de la réduction de la consommation d'alcool par le patient [118]. De par son action sur les récepteurs

opioïdes, l'utilisation de Selincro® est contre-indiquée avec des médicaments ayant une action agoniste, même partielle, sur les récepteurs aux opioïdes (analgésiques, traitement de substitution), chez les patients ayant eu une dépendance ou une consommation récente d'opioïdes ou encore chez les patients ayant eu des symptômes aigus de sevrage aux opioïdes ou à l'alcool [118]. Entre septembre 2014 et août 2015, 23 cas graves de sevrage avec l'utilisation du Selincro ont été rapportés via le système de pharmacovigilance français. Dans 20 de ces cas, une co-administration de méthadone et de buprénorphine était en cause [117]. En cas de co-prescription inéluctable, le nalméfène devra être arrêté au minimum une semaine avant l'administration de médicaments opioïdes [118]. Les effets indésirables très fréquents (chez plus d'un patient sur dix) pouvant être observés sont des céphalées, une insomnie, des sensations vertigineuses, des nausées. Dans une fréquence moindre, il peut également être observé une asthénie, une perte de poids, des courbatures musculaires, une perte de libido...

Plusieurs études ont montré l'intérêt du nalméfène dans la réduction de la consommation d'alcool : les études ESENSE 1 et 2 se sont déroulées sur six mois, et l'étude SENSE sur treize mois. Dans ces études, il a été montré que le nombre de jours avec une consommation importante d'alcool est inférieur à celui du groupe placebo. Ce type de consommation est inférieur de trois jours par mois pour les études se déroulant sur six mois, et de presque quatre jours par mois sur l'étude se déroulant sur treize mois. Il en va de même pour la consommation quotidienne d'alcool. Cette dernière est inférieure d'un peu plus de quatorze grammes par jour et de dix-sept grammes par jour respectivement pour les études se déroulant sur six et treize mois [119 ;120]. Bien que Selincro® bénéficie d'une A.M.M. au niveau européen, il n'a toujours pas de FDA-approval. Certaines autorités sanitaires de différents Etats membres de l'Union Européenne remettent en cause l'utilité de cette molécule. En effet, les autorités de santé allemande et suédoise, estiment que le Selincro® n'apporte aucune plus-value par rapport aux autres traitements de lutte contre l'alcoolodépendance [121]. Cette remise en question de l'utilité du nalméfène vient du fait, que l'on change de paradigme avec cette molécule. Avec les anciennes molécules le but était de maintenir l'abstinence, alors qu'avec le Selincro® on tend à ce que le patient ait une consommation d'alcool réduite. De ce fait, les études cliniques ne sont pas faites de la même manière et ne sont pas vraiment comparables. Ainsi, les détracteurs du Selincro® reprochent au laboratoire Lundbeck d'avoir fait des essais cliniques nalméfène versus placebo, et non versus naltrexone. Néanmoins, selon le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), on ne peut pas utiliser la naltrexone comme molécule de comparaison avec le nalméfène. De plus, le traitement sous nalméfène doit être accompagné d'une prise en charge psychologique du patient, selon l'approche B.R.E.N.D.A., ce qui en ambulatoire est difficilement réalisable [122]. Certains chercheurs suggèrent la réalisation de nouvelles études cliniques, en prenant

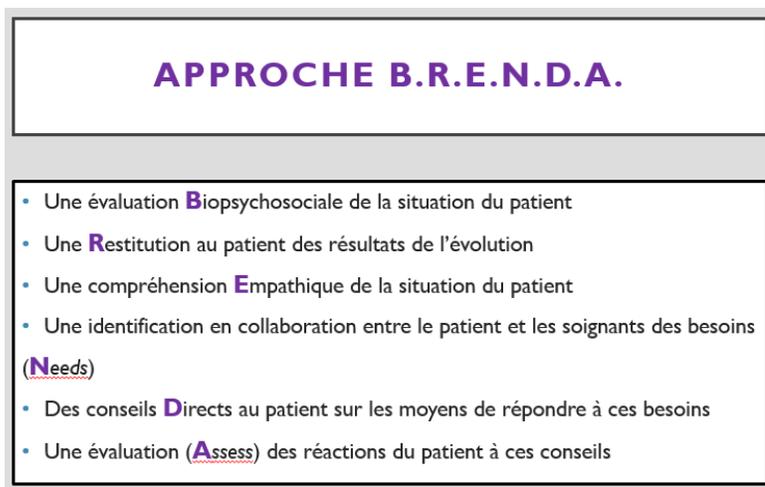


Figure 37 : Signification de l'anagramme B.R.E.N.D.A.

comme preuve de l'efficacité des molécules, la mortalité, la santé des patients à plus ou moins long terme (apparition de complications liées à un alcoolisme chronique) ou encore la qualité de vie [120].

b) 2014 : Baclofène, LIORESAL®

Le baclofène est une molécule qui a obtenu son A.M.M. française en 1972 et qui a été commercialisée sous le nom de Lioresal® à partir de 1974. Il s'agit d'un antispastique, indiqué dans les contractures spastiques de la sclérose en plaques (SEP), les contractures spastiques des affections médullaires, et les contractures spastiques d'origine cérébrale [97].

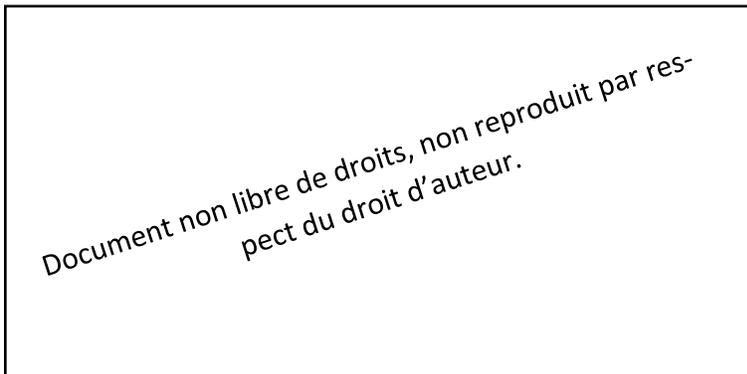


Figure 38 : Photographie de trois boîtes de baclofène Zentiva®.

Le 14 novembre 2000 paraît dans le *New York Times* : « Genetic Studies Promise a Path to Better Treatment of Addictions » [123]. Dans cet article, des travaux de recherches portant sur la prédisposition génétique de certains sujets à l'addiction sont exposés. En effet, il

est indiqué que la consommation de cocaïne s'accompagne d'une diminution des récepteurs dopaminergiques au niveau cérébral, et que certains individus auraient, pour des raisons génétiques, une quantité inférieure de tels récepteurs par rapport au reste de la population. L'article explique que ce phénomène s'observe dans l'alcoolisme. Le but des essais réalisés était de faire remonter, via des médicaments, le taux de dopamine au niveau cérébral pour diminuer l'appétence à la cocaïne pour des cobayes. C'est dans ce cadre-là que l'équipe de chercheurs a utilisé le baclofène pour stimuler le système dopaminergique. Un des participants paraplégiques utilisait pour ses douleurs spastiques le baclofène, et avait remarqué que si sa prise de cocaïne était trop proche de sa prise médicamenteuse, alors son envie de cocaïne diminuait. Il disait également : « qu'il avait compris que cela calmait son besoin d'alcool et de cigarettes » [123]. C'est alors que le cardiologue Olivier Ameisen, alors professeur associé de médecine et cardiologie au Cornell

University Medical College, lit cette parution [124]. Il est lui-même alcoolodépendant, il avait essayé les différentes molécules mises sur le marché pour le maintien de l'abstinence, mais avait toujours connu des périodes de *craving* et l'alcool ne le laissait jamais indifférent [125]. Il décide donc de tester la molécule sur lui, en utilisant des doses élevées de baclofène. Il en ressort des effets positifs tels que la réduction de son anxiété, une disparition des tensions musculaires et un sommeil d'une meilleure qualité. Mais il y explique surtout que pour la première fois, depuis qu'il était atteint d'alcoolisme, il est devenu totalement indifférent à l'alcool, ce qui facilite grandement son abstinence. En 2005, il publie dans la revue américaine « alcohol and alcoholism » son expérience et les résultats qui en découlent [125]. Estimant que sa parution n'avait pas trouvé l'écho qu'elle méritait dans le monde médical tant au niveau français qu'international, il publie en 2008 un livre destiné au grand public relatant son histoire, intitulé « The end of my addiction » dans sa version anglaise et « Le dernier verre » dans sa version française [126]. Cette parution s'est accompagnée d'un battage médiatique dans la presse écrite et audiovisuelle nationale [132]. En conséquence quelques études ont été menées. Ceci a conduit à une augmentation de la prescription hors A.M.M. de baclofène dans la prise en charge de l'alcoolisme chronique, comme on peut le voir sur le graphique 39 indiquant le nombre de comprimés délivrés par jour pour la dépendance à l'alcool. Afin d'encadrer cette pratique pour permettre une harmonisation et une sécurisation de la prise en charge des patients, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a délivré en mars 2014 une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour l'utilisation du baclofène dans deux cas :

« - l'aide au maintien de l'abstinence après un sevrage chez des patients dépendants à l'alcool et en échec des thérapeutiques disponibles ;

- la réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'à un niveau faible de consommation tel que défini par l'OMS chez des patients alcoolodépendants à haut risque et en échec des autres thérapeutiques disponibles. » [127].

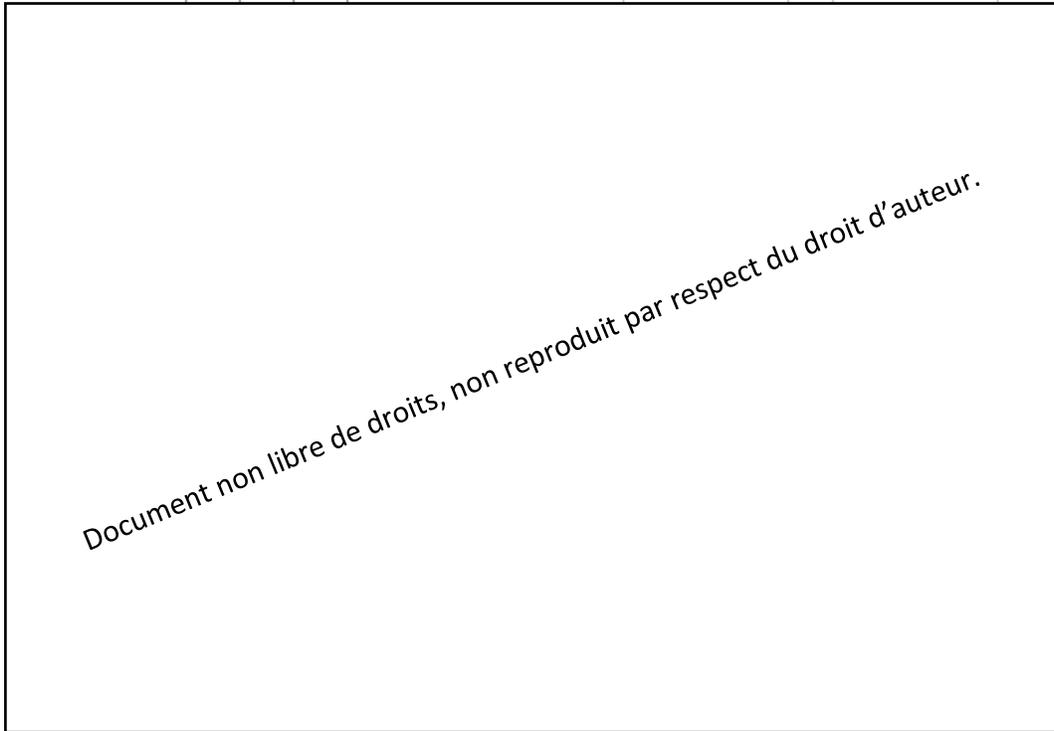


Figure 39 : Nombre de vente quotidienne de comprimés de baclofène pour l'alcool dépendance.

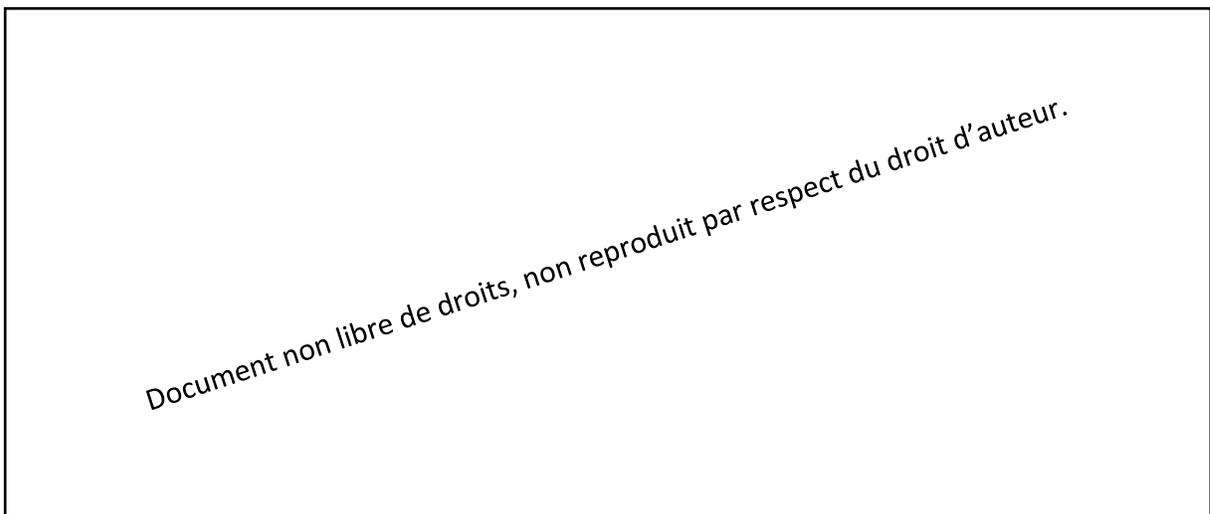


Figure 40 : Signification des numéros figurant sur la figure 39.

Le baclofène se présente sous la forme d'un comprimé sécable dosé à 10 mg, à prendre voie orale. Selon la RTU, son instauration comme son arrêt doivent se faire de manière progressive. Le patient commence son traitement par un dosage à 15 mg à répartir en trois prises sur la journée, pendant deux à trois jours. Puis, la dose est augmentée de 5mg par, jour par paliers de deux à trois jours à chaque fois, jusqu' à atteindre la dose de 30 mg par jour, soit trois prises quotidiennes d'un comprimé de 10 mg. Une fois cette dose de 30 mg atteinte, l'augmentation se poursuit à raison d'une augmentation de 10 mg par jour, toujours par paliers de deux à trois jours, et ce jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique jugée satisfaisante. La RTU instaure néanmoins trois limitations à cette augmentation :

- la première : au-delà d'une posologie de 120 mg par jour, le médecin traitant doit prendre l'avis d'un de ses confrères expérimentés dans la prise en charge de l'alcoolodépendance ;

- la deuxième : à partir d'une posologie de 180 mg par jour, le médecin traitant doit prendre l'avis d'un service hospitalier d'addictologie ou celui d'un Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ;

- la troisième limitation est qu'une dose de 300 mg quotidienne ne doit jamais être dépassée.

De fortes posologies sont nécessaires pour permettre le passage jusqu'au niveau cérébral à des taux efficaces [131]. Une fois que l'objectif thérapeutique est atteint et stabilisé, c'est-à-dire que le patient présente une indifférence à l'alcool, alors une réduction de la posologie doit être envisagée par le médecin pour conduire à l'arrêt de l'utilisation du baclofène. Durant la phase d'augmentation posologique, le patient doit consulter son médecin au minimum une fois toutes les deux semaines, cet entretien pouvant se faire de manière téléphonique. Il permet ainsi, une meilleure adaptation de la progression posologique. Dans ces conditions, l'ordonnance rédigée ne peut excéder un mois et il doit être écrit la mention « hors AMM », cela ne remettant néanmoins pas en cause la prise en charge du traitement par la Sécurité Sociale. L'arrêt de l'utilisation du baclofène, se déroule quant à lui sur une durée allant d'une à quatre semaines, avec une diminution de l'ordre de 10 à 15 mg tous les deux jours [128]. Le baclofène est totalement absorbé au niveau digestif, et sa C_{max} est atteinte entre 30 minutes et 1h30 après son ingestion. Il est faiblement métabolisé, via une désamination, en acide bêta-(p-chlorophényl)-4-hydroxybutyrique

qui n'a aucune action pharmacologique. Il se trouve donc éliminé de manière inchangée pour les trois quarts au niveau urinaire, les 25% restant se retrouvant au niveau des fécès. La demi-vie du baclofène est de l'ordre de 3 à 4 heures. Le baclofène est capable de traverser la barrière hématoencéphalique, le placenta, et se retrouve dans le lait maternel [84]. La RTU, contrairement à l'AMM qui indique certaines précautions d'emploi, contre-indique l'initiation d'un traitement par baclofène en cas :

« - co-mobilité psychiatrique telles que schizophrénie, trouble bipolaire, dépression caractérisée d'intensité sévère. Les symptômes dépressifs et/ou anxieux jugés d'intensité modérée nécessitent une consultation psychiatrique avant et pendant le traitement ;

- épilepsie ou antécédents de crises comitiales ;
- addiction à d'autres substances que le tabac et l'alcool ;
- prise concomitante de médicament(s) d'aide au maintien de l'abstinence ou à la réduction de la consommation d'alcool ;
- grossesse ;
- conduite de véhicule ou utilisation de machines au cours de la phase d'instauration du traitement. » [127].

Le baclofène est un agoniste des récepteurs au GABA_B au niveau central et périphérique. Il va ainsi stimuler la transmission gabaergique [84 ; 114]. Cette dernière va entraîner une diminution de la libération de dopamine, de glutamate, de noradrénaline et de sérotonine [129]. C'est justement cette diminution de libération de dopamine, qui est augmentée par l'alcool, au niveau du noyau accumbens. Cette normalisation de la libération de ce neuromédiateur serait un des systèmes impliqués dans l'addiction, qui serait alors évincé. De plus, ceci expliquerait pourquoi le sujet devient « indifférent » à l'alcool, vu que les effets positifs qui y sont associés sont dus à la dopamine [130]. La diminution du glutamate et celle de la dopamine pourraient quant à elles, diminuer la composante émotionnelle liée à la prise d'alcool. Enfin, le baclofène diminuerait l'activation des récepteurs à la NMDA, supprimant ainsi les symptômes de sevrage et le stress qui y est lié [131]. Les effets indésirables très fréquemment observés (chez plus d'un patient sur dix) avec l'utilisation du baclofène à ces doses élevées sont une sédation, une somnolence notamment à l'instauration du traitement, des nausées [128]. Une méta-analyse, des différents essais

cliniques réalisés sur l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcoolisme, montre que le baclofène permet de quasiment tripler l'abstinence chez les patients traités sous baclofène par rapport à un placebo. Néanmoins, elle montre aussi qu'on ne peut pas établir de lien significatif entre l'usage du baclofène et la diminution du *craving*. Il faut néanmoins relativiser ce dernier point, étant donné que dans les études analysées, la dose de baclofène était plus faible que celle que l'on utilise en pratique [133]. Ces bons résultats ne doivent pourtant pas faire oublier qu'entre 2003 et 2005, 291 cas de patients traités par baclofène ont été signalés aux Centres Antipoison et de Toxivigilance (CAPTV). La moitié de ces cas étaient dus à des erreurs thérapeutiques, il s'agit du double de ce qui est notifié à l'accoutumé pour l'ensemble des médicaments. Un cas sur cinq concernait une tentative de suicide [134].

Le nombre de médicaments, d'aide au maintien du sevrage ou de la réduction de la consommation d'alcool et du *craving*, ne sont au final qu'un petit nombre. L'arrivée bruyante, d'un point de vue médiatique, du baclofène en tant que nouvelle molécule ne doit pas le faire oublier. Cela ne signifie pas une fin de la recherche dans ce domaine. Un certain nombre d'autres molécules, déjà présentes sur le marché dans d'autres indications, pourraient-elles aussi dans les prochaines années bénéficier d'une RTU ou d'une AMM dans le domaine de l'alcoolisme.

c) Les perspectives d'avenir

Il n'existe pas moins de cinq molécules déjà utilisées dans d'autres pathologies qui font actuellement le sujet de recherches pour la gestion de la consommation d'alcool. L'avenir nous dira s'il s'agit de molécules pouvant apporter de nouvelles armes thérapeutiques, ou si au contraire il ne s'agit là que de mirage. Dans tous les cas, contrairement au passé, la lutte contre l'alcoolisme est bien ancrée dans la recherche pharmaceutique et médicale du XXI^{ème} siècle.

L'ondansétron commercialisé depuis 1990 sous le nom de Zophren® par le laboratoire Novartis est une molécule qui pourrait à l'avenir jouer un rôle dans le maintien de l'abstinence. Ce médicament est utilisé dans la prévention des nausées et vomissements dans les chimiothérapies, les radiothérapies et en post-opératoire. Il agit en antagonisant les récepteurs sérotoninergiques

5-HT₃, et régulariserait ainsi le taux de dopamine et de sérotonine chez le patient éthylique [84 ; 107]. Trois études ont déjà été réalisées sur l'utilisation du Zophren® dans l'alcoolisme chronique. Il en ressort que l'ondansétron, utilisé à la dose de quatre microgrammes par kilogramme deux fois par jour, entraînerait une diminution de la consommation d'alcool chez les patients alcooliques à début précoce [135 ;136]. Une étude a émis l'hypothèse que l'efficacité de l'ondansétron pourrait être conditionnée par la présence ou non d'un certain polymorphisme génétique. En effet, le gène impliqué coderait un transporteur de la sérotonine présent au niveau synaptique. Il semblerait que les patients présentant l'allèle « L » de ce gène soit plus sensible au *craving*. L'ondansétron interviendrait également au niveau synaptique de la transmission sérotoninergique, et serait plus efficace chez ces patients porteurs de l'allèle « L » [137 ; 138].

Le topiramate, commercialisé depuis 1996 sous le nom d'Epitomax® en France, est un antiépileptique et un antimigraineux. Son mécanisme d'action précis n'est pas encore élucidé, mais il antagonise un sous-type de récepteur au glutamate et il semblerait qu'il augmente l'activité gabaergique [84]. Plusieurs études montrent que la topiramate, utilisée à une dose maximum de 300 mg par jour [137], augmenterait le nombre de jours d'abstinence du patient [107 ; 137 ; 138], qu'il diminue fortement la consommation quotidienne d'alcool (environ trois verres en moins par jour), et qu'il diminue le *craving* [107 ; 137 ; 138 ; 139 ; 140]. De plus le topiramate augmenterait la qualité de vie des patients (diminution des pensées et comportement obsessionnels, augmentation du bien être psychosocial, diminution du risque de complications hépatique liées à l'alcool...) [107 ; 141]. Dans deux études cliniques, où le topiramate était comparé à la naltrexone, il n'y avait aucune différence significative entre ces deux molécules [138].

L'aripiprazole est commercialisé depuis 2004 sous le nom d'Abilify® par le laboratoire japonais OTSUKA Pharmaceutical. Ce neuroleptique est pour l'instant utilisé dans le traitement de la schizophrénie, ainsi que dans la prévention et le traitement des épisodes maniaques, modérés à sévères, chez les personnes bipolaires. L'aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs dopaminergique D₂ et sérotoninergique 5-HT_{1A}, et il a aussi une action antagoniste sur les récepteurs 5-HT_{2A}. Néanmoins, des études in vitro ont montré qu'il agissait avec une activité modérée sur d'autres récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques, adrénergiques et histaminiques [84]. Bien que les études réalisées soient pour l'instant contradictoires, une étude datant de juin 2016

montre que l'utilisation de l'aripiprazole pourrait être utile chez les personnes ayant des problèmes de *craving* et dans le maintien de l'abstinence [137 ; 138 ; 142].

L'oxybate de sodium ou Xyrem® est un stupéfiant faisant partie de la réserve hospitalière, il bénéficie d'une AMM en France depuis octobre 2005. Il est utilisé dans le traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie. Il se prend sous la forme d'une solution buvable. L'oxybate de sodium est la forme sodique de l'acide Gamma-HydroxyButyrique (GHB) [84]. Plus connu encore sous le nom « drogue du violeur », l'oxybate de sodium aurait une action au niveau des récepteurs GABA-B, mais modulerait également de manière directe ou indirecte, le système dopaminergique et sérotoninergique au niveau cérébral [143]. Ce médicament est commercialisé en Italie et en Autriche sous le nom d'Alcover® depuis respectivement 1991 et 1999. Il est utilisé dans ces pays dans le syndrome de sevrage alcoolique et dans le traitement au long cours de l'alcoolodépendance (maintien de l'abstinence). Il a fait l'objet auprès de l'ANSM d'une demande d'ATU de cohorte qu'il s'est vue refuser lors de la séance de la commission des stupéfiants et des psychotropes qui s'est tenue en mai 2014 [144]. En effet pour cette commission, de nombreuses données sont insuffisantes telles que la dose minimale efficace, la dose maximale tolérée, etc. De plus, les études menées, selon la commission, ne permettent pas de statuer sur l'efficacité ou non du GHB dans l'alcoolodépendance. Les études concernant l'action de l'oxybate de sodium dans le sevrage ne l'ayant jamais comparé à un placebo. En ce qui concerne le maintien de l'abstinence, l'étude réalisée montrait des résultats positifs mais la méthodologie était discutable (durée de l'essai trop court, dose utilisée trop faible et échantillon de la population trop restreint) [144]. Cela ne veut pas dire que l'oxybate de sodium n'a aucun intérêt en addictologie, mais que le laboratoire D&A devra faire des analyses plus rigoureuses et plus poussées, afin de montrer la plus-value de son produit dans l'arsenal thérapeutique utilisé en alcoologie.

La gabapentine commercialisée sous le nom de Neurontin® par le laboratoire américain Pfizer est également un médicament antiépileptique, mais pas uniquement. Il est également utilisé dans les douleurs neuropathiques périphériques. Elle n'a aucune action sur le système gabaergique, mais a une très forte affinité pour les $\alpha\delta$ des canaux voltage-dépendants, ce qui pourrait entraîner une moindre libération des neuromédiateurs excitateurs [84]. Une étude a montré que

la gabapentine utilisée à une posologie de 1800 mg/jour multipliait par 4 le nombre de patients abstinents sur 3 mois et, qu'elle doublait le taux d'abstinence à de fortes consommations éthyliques. De plus, elle réduisait les troubles de l'humeur, l'insomnie et l'insatiabilité dont les patients alcooliques souffrent habituellement. Cette même étude a montré qu'après 24 semaines de traitement ces effets étaient maintenus [145 ; 146]. Il faudra néanmoins attendre la réalisation d'autres études pour voir si la gabapentine est réellement efficace dans l'aide au maintien de l'abstinence et dans la prévention du *craving*, ainsi que pour connaître son mécanisme d'action si les résultats de cette étude se confirmaient.

Après avoir vu le rôle joué par les médicaments et l'évolutions de ces derniers jusqu'au molécules qui seront peut-être utilisées demain, il semble important de rappeler que les traitements médicamenteux ne sont qu'une aide. Sans la prise en charge psychologique du patient, ce dernier ne peut guérir de son alcoolodépendance. C'est cette dimension psychologique que ni le médecin, ni le pharmacien ne doivent oublier lorsque l'on parle de ces patients. D'autant plus que ces patients ne vivent pas en vase clos mais dans un monde où la tentation peut se trouver partout. Surtout dans nos sociétés où l'alcool n'est pas vu par l'ensemble de la population comme une drogue ou un poison, mais comme une boisson que l'on associe facilement à la convivialité et où la personne qui ne boit pas devient vite suspecte. « Pourquoi tu ne bois pas ? T'es malade ? », « Les gens qui ne boivent pas ont quelque chose à cacher ? », « Allez juste une coupe, ça va pas te faire de mal ! ». Toutes ces phrases, anodines en apparence et que tout le monde a déjà entendu lors d'une soirée où l'un des convives ne buvait pas d'alcool, peuvent vite devenir blessantes ou stigmatisantes pour la personne qui a réellement un problème avec l'alcool. C'est aussi le rôle du pharmacien d'écouter les maux qui ne sont pas uniquement physiques de son patient. Ainsi, le pharmacien d'officine, selon les lieux et les personnes qu'il a en face de lui va changer de rôle dans la prise en charge du patient alcoolodépendant.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 41 : Résumé des différents mécanismes d'action des médicaments utilisés de nos jours dans l'alcoolodépendance issu de « Le Moniteur des Pharmacies Cahier de formation n°238 ».

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 42 : La prise en charge du mésusage de l'alcool issu du VIDAL Recos® 2016 n°1/6

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 43 : La prise en charge du mésusage de l'alcool issu du VIDAL Recos® 2016 n°2/6

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 44 : La prise en charge du mésusage de l'alcool issu du VIDAL Recos® 2016 n°3/6

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 45 : La prise en charge du mésusage de l'alcool issu du VIDAL Recos® 2016 n°4/6

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Figure 46 : La prise en charge du mésusage de l'alcool issu du VIDAL Recos® 2016 n°5/6

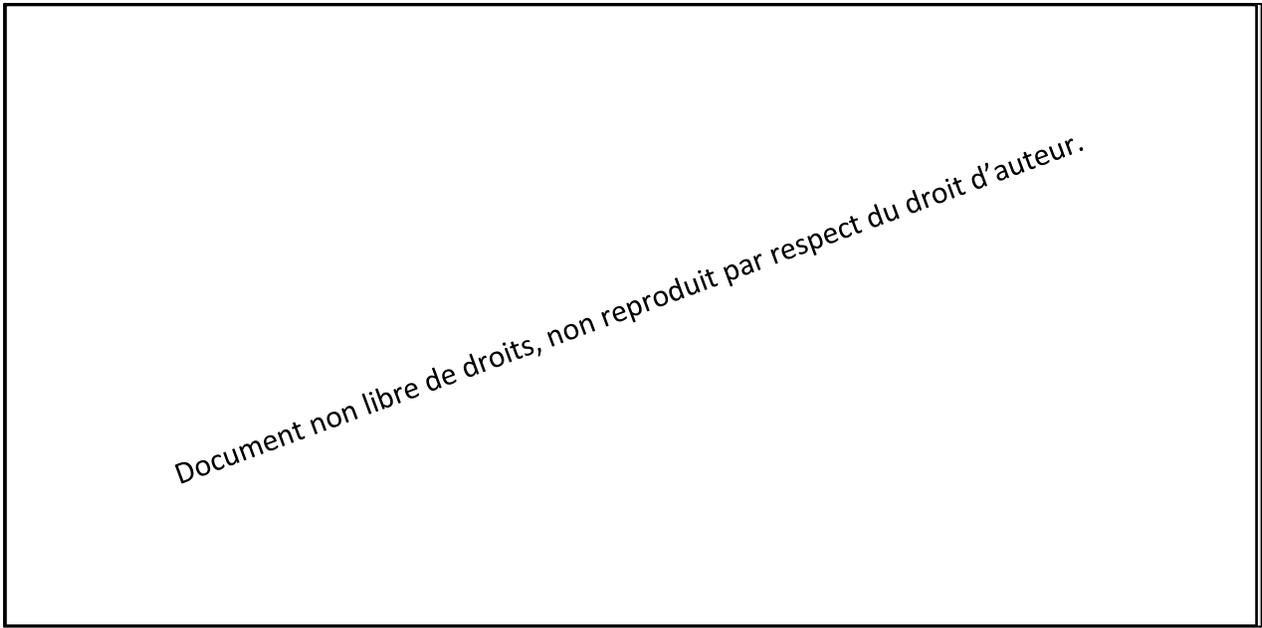


Figure 47 : La prise en charge du mésusage de l'alcool issu du VIDAL Recos® 2016 n°6/6

B. Rôle du pharmacien d'officine

1) Le rôle du pharmacien à l'officine

D'après l'article R.4235-2 du Code de la Santé Publique (CSP), le pharmacien « doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage » [147]. Cette disposition réglementaire a été renforcée en 2015 par l'article L.5125-1-1 A du CSP qui définit : « que les pharmaciens d'officines contribuent aux soins de premier recours » [147], ces derniers comprenant : «

- La prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients ;
- La dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique ;
- L'orientation dans le système de soins et le secteur médico-social ;
- L'éducation pour la santé » [147] comme l'explique l'article L.1411-11 du CSP.

A cela s'ajoute, le maillage territorial des officines, ainsi que leur grande amplitude horaire d'ouverture, ce qui fait du pharmacien l'un des professionnels de santé le plus facilement accessible sans rendez-vous pour la population. Le pharmacien est donc un acteur indispensable de l'accompagnement du patient alcoolodépendant.

Avant même d'accompagner le patient alcoolodépendant, il est du rôle du pharmacien de prévenir cette addiction, et le cas échéant de savoir la détecter pour pouvoir discuter et orienter le patient vers une structure adaptée. Cette sensibilisation aux méfaits de l'alcool peut avoir lieu à différents moments de la vie du patient. Ainsi toutes les occasions, et elles sont nombreuses, peuvent être l'opportunité de sensibiliser le patient sur les risques dus à une consommation d'alcool. Pour ne citer que quelques-unes de ces situations, on peut aborder ce thème lors d'une grossesse, lorsque les patients viennent demander conseil en ce qui concerne l'alimentation ou l'activité physique. Les problématiques liées aux épisodes de canicules, de plus en plus fréquents sous nos latitudes, peuvent-elles aussi permettre d'évoquer que l'eau est la boisson de base et que les boissons alcoolisées ne sont pas désaltérantes. Ainsi la moindre interrogation ou la moindre demande de conseils d'un patient peuvent, dans certaines conditions, être un moyen de

passer un message de prévention d'une consommation d'alcool qui peut s'avérer à risques. Il n'existe malheureusement pas en France de « journée nationale contre les problèmes liés à l'alcool » comme cela peut exister en Suisse [148]. Il existe cependant des campagnes de sensibilisation ponctuelle mettant l'accent sur certaines problématiques précises liées à l'alcool. Par exemple, le 9 septembre est la « Journée mondiale de prévention du syndrome d'alcoolisation foetale » [149].

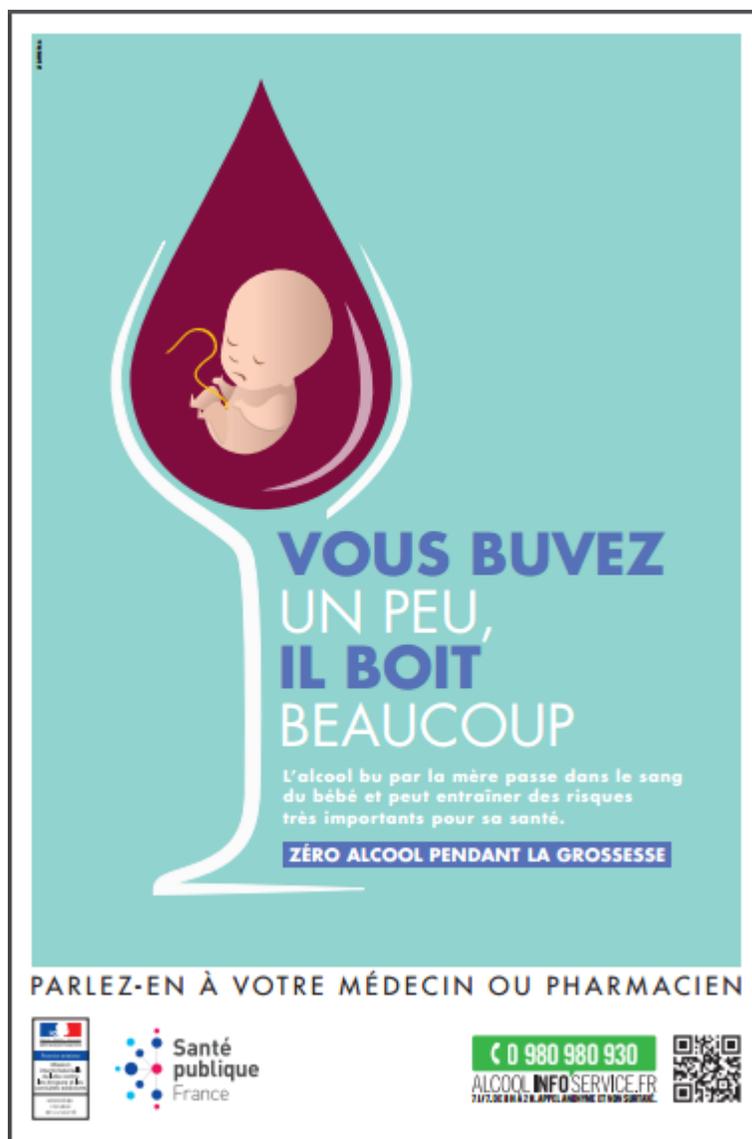


Figure 48 : Affiche du Cespharm sur « la prévention du syndrome d'alcoolisation foetal » affiché dans les pharmacies lors de la campagne 2016.

Rien n'empêche cependant le pharmacien de créer une journée ou une semaine de sensibilisation, de manière isolée ou avec d'autres professionnels de santé, sur ce sujet. Pour cela, il peut s'appuyer sur de la documentation fournie par les institutions ou les sociétés savantes, par exemple sur le questionnaire AUDIT (Alcohol Use Disorder Test) créé par l'OMS. Ce test détermine trois niveaux de rapport à l'alcool en fonction du score obtenu :

- le premier : la consommation d'alcool du patient n'est pas à risque pour sa santé ;
- la deuxième : la consommation d'alcool du patient est à risque pour sa santé, même si le risque n'est pas immédiat ;
- la troisième, établie la possibilité d'un alcoolodépendance qu'elle soit physique et/ou psychologique.

→ **En 10 QUESTIONS** vous pouvez évaluer par vous-même **le RISQUE** lié à votre consommation **d'ALCOOL**

→ LE QUESTIONNAIRE AUDIT CRÉÉ PAR L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ POUR TOUS LES ADULTES DE PLUS DE 18 ANS (cochez une réponse par ligne)

SCORE DE LA LIGNE

Dans cette colonne, les réponses valent :

→ 0 → 1 → 2 → 3 → 4

1] À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?	jamais <input type="checkbox"/>	1 fois par mois ou moins <input type="checkbox"/>	2 à 4 fois par mois <input type="checkbox"/>	2 à 3 fois par semaine <input type="checkbox"/>	4 fois ou plus par semaine <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2] Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?	un ou deux <input type="checkbox"/>	trois ou quatre <input type="checkbox"/>	cinq ou six <input type="checkbox"/>	sept à neuf <input type="checkbox"/>	dix ou plus <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3] Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ?	jamais <input type="checkbox"/>	moins d'une fois par mois <input type="checkbox"/>	une fois par mois <input type="checkbox"/>	une fois par semaine <input type="checkbox"/>	chaque jour ou presque <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4] Dans les douze derniers mois, à quelle fréquence avez-vous observé que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire après avoir commencé ?	jamais <input type="checkbox"/>	moins d'une fois par mois <input type="checkbox"/>	une fois par mois <input type="checkbox"/>	une fois par semaine <input type="checkbox"/>	chaque jour ou presque <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5] Dans les douze derniers mois, à quelle fréquence le fait d'avoir bu de l'alcool vous a-t-il empêché de faire ce qu'on attendait normalement de vous ?	jamais <input type="checkbox"/>	moins d'une fois par mois <input type="checkbox"/>	une fois par mois <input type="checkbox"/>	une fois par semaine <input type="checkbox"/>	chaque jour ou presque <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6] Dans les douze derniers mois, à quelle fréquence, après une période de forte consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous remettre en forme ?	jamais <input type="checkbox"/>	moins d'une fois par mois <input type="checkbox"/>	une fois par mois <input type="checkbox"/>	une fois par semaine <input type="checkbox"/>	chaque jour ou presque <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figure 49 : Questionnaire AUDIT page 1/3.





SCORE DE LA LIGNE

Dans cette colonne, les réponses valent :

→ 0	→ 1	→ 2	→ 3	→ 4
-----	-----	-----	-----	-----

7] Dans les douze derniers mois, à quelle fréquence avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?	jamais <input type="checkbox"/>	moins d'une fois <input type="checkbox"/> par mois	une fois <input type="checkbox"/> par mois	une fois <input type="checkbox"/> par semaine	chaque jour <input type="checkbox"/> ou presque	
8] Dans les douze derniers mois, à quelle fréquence avez-vous été incapable de vous souvenir de ce qui s'était passé la nuit précédente parce que vous aviez bu ?	jamais <input type="checkbox"/>	moins d'une fois <input type="checkbox"/> par mois	une fois <input type="checkbox"/> par mois	une fois <input type="checkbox"/> par semaine	chaque jour <input type="checkbox"/> ou presque	
9] Vous êtes-vous blessé(e) ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	non <input type="checkbox"/>	oui mais pas dans <input type="checkbox"/> les douze derniers mois	oui au cours des <input type="checkbox"/> douze derniers mois			
10] Est-ce qu'un ami ou un médecin ou un autre professionnel de santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?	non <input type="checkbox"/>	oui mais pas dans <input type="checkbox"/> les douze derniers mois	oui au cours des <input type="checkbox"/> douze derniers mois			

→ **CALCULEZ VOTRE NIVEAU DE RISQUE**
en additionnant les scores
de chaque ligne →

Date : / /

|

Figure 50 : Questionnaire AUDIT page 2/3.

→ Votre PHARMACIEN vous aide à faire le point sur votre CONSOMMATION d'ALCOOL

VOS RÉPONSES AU QUESTIONNAIRE AUDIT

→ De 0 à 5 pour une femme ou de 0 à 6 pour un homme

Votre consommation d'alcool ne devrait pas provoquer de risque pour votre santé. N'hésitez pas à demander conseil à votre pharmacien ou à votre médecin si votre situation change : prise d'un traitement, maladie chronique, grossesse...

→ De 6 à 12 pour une femme ou de 7 à 12 pour un homme

Votre consommation d'alcool comporte vraisemblablement des risques pour votre santé, même si actuellement vous ne souffrez de rien. Lisez attentivement les recommandations ci-dessous et n'hésitez pas à demander conseil au professionnel de votre choix : votre pharmacien, votre médecin traitant ou votre médecin du travail.

→ Au-delà de 12

Il est possible que vous soyez dépendant de l'alcool. Cette dépendance peut être psychologique si vous ressentez un besoin de consommer malgré les inconvénients de cette consommation et/ou physique si la diminution ou l'arrêt de votre consommation entraîne des signes de "manque". N'hésitez pas à faire appel à un professionnel de santé : médecin généraliste ou spécialiste. Demandez conseil et adresses à votre pharmacien ou consultez les sites Internet ci-dessous.

→ RECOMMANDATIONS

Pour éviter les risques à court ou à long terme associés à la consommation d'alcool,

il est recommandé de **SE DONNER LES LIMITES SUIVANTES** :

- Pour un homme : ne pas dépasser 21 verres (ou unités d'alcool) par semaine (ou 3 verres par jour en moyenne)
- Pour une femme : ne pas dépasser 14 verres (ou unités d'alcool) par semaine (ou 2 verres par jour en moyenne)
- Ne pas dépasser 4 verres (ou unités d'alcool) en une seule occasion
- Garder au moins une journée sans alcool par semaine

Dans certaines situations, il est recommandé de **NE PAS CONSOMMER DU TOUT D'ALCOOL** :

- Grossesse ou projet de grossesse à court terme
- Allaitement
- Conduite de véhicules ou de machines
- Antécédent d'alcoolodépendance personnel ou chez ses parents
- Certaines maladies ou traitements

→ POUR EN SAVOIR PLUS

www.alcoolinfoservice.fr

Conseils, évaluations, programmes personnalisés.

www.drogues-info-service.fr

Adresses de structures spécialisées près de chez vous.

→ Document disponible gratuitement auprès du Respadd, du Cespharm ou de l'ippsa
www.respadd.org - www.cespharm.fr - www.ippsa.fr

Figure 51 : Questionnaire AUDIT page 3/3.

Ce test n'est pas une solution miracle, mais il peut permettre d'amorcer une discussion avec le patient, le poussant ainsi à réfléchir sur son rapport à l'alcool. C'est en amenant le patient à se questionner sur lui-même, voire sur son entourage propre, que le pharmacien peut amorcer une prise de conscience d'un réel problème souvent consciemment ou inconsciemment occulté par le patient et son entourage. Cette approche est quelque peu nouvelle pour le pharmacien d'officine. Elle nécessite un laps de temps programmé et un local adapté. Le pharmacien devant poser les bonnes questions pour que le patient s'interroge, sans toutefois ni avoir l'air de juger le patient, ni de donner un avis moralisateur. Il doit servir de guide pour la réflexion du patient en le laissant s'exprimer pleinement, tout en veillant à ce que ce dernier ne change pas de conversation. Ainsi le cadre des entretiens pharmaceutiques est un bon format, mais ils ont l'inconvénient majeur de prise de rendez-vous sur une problématique donnée, ce qui sous-entendrait que le patient a déjà conscience de son problème d'alcool, et dans ce cas l'entretien n'aurait aucun intérêt. En effet, cette prise de conscience du problème d'addiction doit permettre au pharmacien de pouvoir réorienter le patient vers le médecin traitant du patient, vers un médecin addictologue exerçant au sein d'un service d'addictologie dans un hôpital ou au sein de l'Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie (ANPAA). Pour ce faire, le pharmacien et son équipe doivent s'informer des structures et médecins exerçant à proximité pour pouvoir en informer le patient ou son entourage.

Une fois le patient pris en charge médicalement pour son alcoolisme, il va potentiellement se voir prescrire des médicaments d'aide au maintien du sevrage ou de la diminution de la consommation d'alcool, mais également une supplémentation vitaminique. Le pharmacien remplit dans ce cas, son rôle de délivrance, d'information du bon usage du médicament auprès du patient. Des petites fiches explicatives sur les médicaments dispensés pourrait alors être données aux patients en même temps ou à la place des explications orales données durant la délivrance. Permettant ainsi au patient d'avoir un petit résumé, qu'il pourra relire tranquillement chez lui ou en cas de doute.

Indication : Aide au maintien de l'abstinence

Posologie : __ comprimé(s) le matin
__comprimé(s) le midi
__comprimé(s) le soir

Conseil(s) : A prendre à distance des repas (si l'estomac le supporte)

Interactions médicamenteuses : il n'existe pas à l'heure actuelle d'interaction connue avec d'autres médicaments

Effets indésirables : diarrhées




AOTAL®
(Acamprosate)

Figure 52 : Fiche médicament à donner au patient sur l'Aotal®, acamprosate.

Indication : Aide au maintien de l'abstinence

Posologie : __ comprimé(s) le matin
__comprimé(s) le midi
__comprimé(s) le soir

Conseil(s) : A prendre avec un demi-verre d'eau au moment du repas, après au minimum 24 heures d'abstinence

Interactions médicamenteuses : alcool, isoniazide, phénytoïne, antivitamine K.

Effets indésirables : nausées, vomissements et diarrhées. La consommation d'alcool entraîne un effet dit « antabuse » : rougeur et congestion du visage, nausées, vomissements, sensation de malaise, accélération du rythme cardiaque, hypotension, maux de tête.



ESPERAL®
(Disulfirame)



Figure 53 : Fiche médicament à donner au patient sur l'Espéral®, disulfirame.

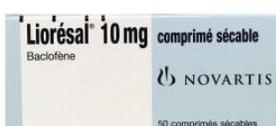
Indication : aide au maintien de l'abstinence & réduction de la consommation

Posologie : __ comprimé(s) le matin
__comprimé(s) le midi
__comprimé(s) le soir

Conseil(s) : Tenir un agenda de la consommation quotidienne d'alcool

Interactions médicamenteuses :

Effets indésirables : somnolence, fatigue, nausées, dépression




LIORESAL®
(Baclofène)



Figure 54 : Fiche médicament à donner au patient sur le Lioresal®, baclofène.

Indication : Aide au maintien de l'abstinence

Posologie : __ comprimé(s) le matin
__comprimé(s) le midi
__comprimé(s) le soir

Conseil(s) :

Interactions médicamenteuses : ne pas prendre de médicaments opiacés ou leurs dérivés (codéine, tramadol, dextrometorphane, poudre d'opium) en même temps

Effets indésirables : insomnies, fatigue, anxiété, nausées, vomissements, maux de tête

Naltrexone MYLAN
chlorhydrate de naltrexone
50 mg
20 comprimés pelliculés sécables
voie orale
Mylan

REVIA®
(Naltrexone)

Figure 55 : Fiche médicament à donner au patient sur le Révia®, naltrexone.

Indication : Réduction de la consommation

Posologie : 1 comprimé par jour maximum à prendre si besoin soit :
- 1 à 2 heures avant le moment où vous risquez de consommer de l'alcool
- Dès que possible en cas de prise d'alcool

Conseil(s) : - Tenir un agenda de la consommation quotidienne d'alcool
- Ne pas écraser ou diviser le comprimé

Interactions médicamenteuses : ne pas prendre de médicaments opiacés ou leurs dérivés (codéine, tramadol, dextrometorphane, poudre d'opium) en même temps

Effets indésirables : insomnie, maux de tête, nausées

Selincro 18 mg
comprimés pelliculés
nalméfène
Lundbeck

SELINCRO®
(Nalméfène)

Figure 56 : Fiche médicament à donner au patient sur le Sélincro®, nalméfène.

C'est aussi un moment privilégié au cours duquel doit s'établir une relation de confiance et de discrétion, qui doit exister en temps normal pour tous les médicaments, mais encore davantage dans ce type de traitement. Le pharmacien doit être à l'écoute des difficultés ou des rechutes que le patient peut rencontrer. Il ne doit alors porter aucun jugement de valeur, ni faire la morale au patient. Au contraire il doit valoriser les efforts positifs, sans tomber dans une surenchère de louanges qui pourrait faire douter de la sincérité de ses encouragements. Il est important de rappeler au patient qu'il a le droit d'avoir des moments de doute et de faiblesse, et que le pharmacien et son équipe sont disponibles s'il a besoin de parler. Le pharmacien peut également orienter, si le patient est demandeur ou pour l'en informer, vers des associations de patients telles que les

fameux « Alcooliques Anonymes » ou plus confidentielles comme la « Croix Bleue Française » ou le « Mouvement Vie Libre ». Il est aussi important de ne pas exprimer d'opinion négative ou de réserve sur l'efficacité du traitement, comme pour tout médicament, si le patient perçoit une réserve du pharmacien à ce sujet, l'observance et la confiance du patient dans le traitement s'en retrouvent grandement affaiblies. Ce type de situation peut se produire pour certains patients ne répondant pas à aux traitements médicamenteux. Il est alors du rôle du pharmacien de rediriger le patient vers son médecin pour que celui-ci réévalue la situation médicamenteuse. Si le patient le souhaite, pour des raisons diverses notamment des problèmes d'accès rapide à un rendez-vous chez les prescripteurs, le pharmacien, avec son accord peut en parler avec le médecin pour changer, adapter les doses ou trouver une autre solution. L'important est de ne pas laisser le patient seul avec son désarroi. Il n'est pas pour autant judicieux, de « cocooner » le patient qui doit rester l'acteur principal de son sevrage. Il est assez délicat de trouver un juste milieu, qui dépendra à chaque fois de la personnalité du patient concerné. Cette « alliance thérapeutique » a néanmoins une faille, car contrairement au médecin qui voit forcément le patient, le porteur de l'ordonnance à la pharmacie n'est pas obligatoirement celui-ci. Il peut s'agir de personnes de son entourage proche, dans ce cas le dialogue peut avoir lieu avec eux, même s'il est de nature différente et moins approfondie. Mais il peut s'agir de personnes tierces, qui ne sont pas forcément au courant de la situation du patient, par exemple aide-ménagère ou famille de passage chez le patient. Il est alors délicat de parler de ce sujet, en ne sachant pas l'état de conscience qu'ont ces tierces personnes, il sera notamment important de ne pas divulguer le secret médical de l'état du patient par inadvertance. L'écoute du patient par le pharmacien, ne doit pas faire oublier à ce dernier celle de l'entourage du patient. En effet, le patient qui entre dans un processus de sevrage va essayer de récupérer une place qu'il a souvent perdue au sein de sa famille. Les autres membres de la famille compensent souvent la « défaillance » du patient. Ainsi, en ce qui concerne l'autorité parentale, il n'est pas rare que le conjoint du patient alcoolodépendant joue le rôle de la figure paternelle et maternelle à la fois. Le patient qui essaye de se soigner, va légitimement essayer de retrouver un statut qu'il a perdu, ou du moins changer ses habitudes de vie. Ce changement, souvent souhaité par le conjoint, peut ne pas être au final si bien accepté par lui. Ce dernier ayant souvent acquis des prérogatives dans un domaine, qui même si elles sont fatigantes pour lui à

gérer, font partie de son identité. Il est important que le conjoint, voire les enfants, puissent aussi exprimer leur ressenti, et ne pas être choqué ou jugé, quelles que soient leurs réactions positives ou négatives. C'est une période qui peut aussi être source de mal-être pour la famille qu'il faudra aussi accompagner et ne pas hésiter à l'envoyer également à leur tour vers le médecin, le psychologue ou vers les associations de patients.

Le dernier grand rôle du pharmacien vis-à-vis des patients alcoolodépendants se situe notamment sur l'accompagnement dans l'automédication, qui comme pour n'importe quel autre patient est essentiel. Il est important de garder en mémoire que de nombreuses formes pharmaceutiques contiennent encore de l'alcool, que ce soit de l'alcool modifié pour la désinfection (qui dans tous les cas n'est plus vraiment à recommander), les teintures-mères homéopathiques, certains bains de bouches ou encore certains sirops contre la toux. Il faut cependant rester vigilant, car ces médicaments sont de grands classiques et la présence d'éthanol est souvent connue, il existe en revanche des médicaments dits « conseils » tel que HUMEX MAL DE GORGE FRUIT ROUGE PASTILLE® [150] ou encore LANSOYL FRAMBOISE® [150] qui contiennent également de l'éthanol comme excipient. Cependant, il est important de savoir raison garder dans ce domaine, certaines monographies indiquent la présence d'éthanol dans les médicaments sans en indiquer ni le degré alcoolique, ni la quantité exacte, mais tout en précisant qu'il entre comme excipient dans l'arôme qui lui-même est un des excipients du produit fini, c'est le cas pour les deux produits cités précédemment. Dès lors, on peut légitimement se poser la question de savoir si la quantité réelle contenue dans le produit, dans certains cas quasiment négligeables, doit être ou non évincé de l'arsenal thérapeutique. Le principe de précaution voudrait que dès qu'il existe une alternative sans la moindre présence d'éthanol, celle-ci soit choisie. L'autre écueil que le pharmacien doit éviter lors de la demande de médicaments dits de « conseils », est le possible transfert de l'addiction alcoolique vers une autre substance, notamment les médicaments antalgiques contenant des opiacés. Ces médicaments, ne doivent pas être interdits au patient, mais la vigilance doit rester de mise.

Toutes ces missions du pharmacien rencontrent quelques difficultés pratiques. En effet la discussion au comptoir ne permet pas un environnement favorable pour instaurer un climat de confiance avec le patient, qui n'est pas forcément à l'aise avec ce sujet et qui ne veut pas non plus

que tout le village ou son quartier soit au courant de ces difficultés avec l'alcool. On pourrait alors imaginer, une délivrance dans l'espace de confidentialité aménagé dans les officines. Là encore, nous nous trouvons face à un problème, cet espace qui est propice pour un entretien plus long et plus respectueux de la confidentialité des échanges peut aussi être rejeté par le patient alcoolodépendant, qui peut alors se sentir être traité comme un « patient différent », sans compter les interrogations cela peut susciter auprès de connaissances qu'il pourrait rencontrer à la pharmacie et qui lui demanderait pourquoi, lui a le droit à une délivrance plus soucieuse de son intimité que d'autres. D'autant plus que tous les patients sont censés être traités de la même façon sans distinction. Ainsi, un autre patient à son tour pourrait demander la délivrance de ses traitements dans ce même espace, ce qui pourrait entraîner un problème logistique plus qu'un problème de volonté du pharmacien. A cela, il faut ajouter que cet espace est approprié pour parler d'un patient déjà pris en charge et non dans le cadre de campagne de sensibilisation. Cette dernière se faisant au comptoir, il faudrait inviter la personne souhaitant se confier à parler dans cet espace. Or, cette distinction entre prévention/information du patient, réflexion qui l'amène à réfléchir sur sa relation avec l'alcool jusqu'à parler de son problème d'addiction ne se fait pas de manière aussi « nette » lors de la discussion avec le patient. Lui proposer à un moment donné de continuer cette discussion dans l'espace de confidentialité peut casser « le rythme » de cette discussion, et peut également lui faire peur. Au comptoir, le patient peut en effet mettre fin à la conversation quand il le veut et partir immédiatement, ce qui peut lui paraître plus compliqué lorsqu'il se retrouve assis à discuter dans une pièce à part avec le pharmacien. Il y a aussi le problème de la prise en charge psychologique de tels patients, car il n'y a pas de formation sur la psychologie ou leur prise en charge durant le parcours universitaire des pharmaciens. Or, le pharmacien comme le patient peuvent se retrouver mal à l'aise ou ne pas savoir réagir face au désarroi du patient. Le pharmacien devant établir une relation de confiance doit également faire attention aux termes qu'il emploie, ces derniers pouvant sans le vouloir heurter le patient. Le pharmacien dans l'état actuel des pratiques n'est pas entraîné à un tel exercice, si ce n'est par un apprentissage sur le terrain avec sa propre expérience ou sur celles de ses confrères avec lesquels il travaille. Le pharmacien, « *gardien des poisons* », n'est pas non plus formé aux addictions mais davantage aux

substances addictives. Il existe des Diplômes Universitaire (DU) d'addictologie ouverts aux pharmaciens qui permettent néanmoins de combler ce manque. Enfin, il existe un dernier point qui peut paraître anodin, mais qui en réalité ne l'est pas tant que ça. Quid des préparateurs en pharmacie ? Ces derniers secondent le pharmacien dans la délivrance de médicaments, mais quels sont leurs rôles dans la prévention et la prise en charge de ce type d'entretiens. De par leurs formations, un certain nombre de connaissances leur manquent pour pouvoir répondre aux questionnements du patient ou aux mécanismes impliqués dans l'addictologie, ils se voient donc dans certains cas obligés d'appeler un pharmacien pour prendre la relève. Dans le cas de la relation de confiance qui doit être liée, le fait que ce contact puisse se rompre à tout moment pour faire appel à un pharmacien rend ce lien plus précaire. On pourrait alors imaginer un protocole permettant de passer en douceur le relais entre le préparateur et le pharmacien. Néanmoins, cet accompagnement du patient alcoolodépendant ne peut être réalisé par un préparateur, il faut donc prévoir à l'avance le relais.

2) Le rôle du pharmacien officinal en dehors de la pharmacie

Le pharmacien comme d'autres professionnels de santé a sa place dans les réseaux de soins. Depuis quelques années, le Réseau de prévention des addictions (Respadd) a bien compris le rôle que pouvait jouer le pharmacien, il a notamment publié son « guide de l'addictologie en pharmacie d'officine » dans lequel on retrouve un chapitre consacré au Repérage Précoce et aux Interventions Brèves (RPIB). On y retrouve le questionnaire AUDIT, et il y est clairement fait mention d'intégrer le pharmacien, comme d'autres professionnels de santé avant lui, dans le repérage du patient alcoolodépendant et le faire réfléchir sur sa consommation d'alcool. Sur ce point, il y ait bien fait mention du manque de formation sur les conduites addictives durant son parcours universitaire, mais comme tous les autres professionnels. Néanmoins, il y est rappelé que le pharmacien peut accéder à diverses documentations destinées aux médecins généralistes et dont le pharmacien peut s'inspirer pour sa prise en charge au comptoir, enfin le pharmacien peut prendre contact avec le Respadd ou tout autre réseau national ou local pour s'informer et se former. Certaines facultés, en lien avec le Respaad, commencent à mettre en place des modules de formation

en alcoologie et addictologie. Le pharmacien avec le médecin généraliste sont en ville, les deux principaux professionnels de santé qui sont le plus en contact avec les patients souffrants d'alcoolodépendance, et pourtant ils sont peu formés et souvent démunis face à ces mêmes patients. Dans cette logique, depuis quelques années de nombreux Diplômes Universitaires (DU) d'alcoologie et d'addictologie se sont créés, et la plupart du temps les pharmaciens peuvent s'y inscrire. Mais c'est alors au pharmacien, de prendre les devants. Le manque de temps, et le déroulement des DU peuvent parfois rendre difficiles l'inscription du pharmacien d'officine. Cependant, rien n'empêche le pharmacien de se rendre dans les réseaux à proximité de son officine, de se présenter, de se former et d'apprendre à connaître les professionnels qui y travaillent et ce qu'il y est fait. Cela permettra de mieux réorienter le patient dans ces réseaux au minimum, il est également possible que le pharmacien prenne une place à part entière dans un réseau. Il pourrait, dans un cadre bien défini avec les autres professionnels et avec l'accord du patient, permettre un suivi du patient alcoolique plus proche du patient, en faisant de faire remonter les problèmes d'observance, ou d'éventuels effets indésirables que les traitements pourraient engendrer. De plus le pharmacien, connaît souvent bien le patient et son entourage, ce qui permet un rapport de confiance. Il n'est pas rare que le patient dise des choses à son pharmacien, qu'il n'ose pas dire à son médecin. Il peut alors, tout en gardant les confidences de son patient, l'écouter et trouver parfois une solution intermédiaire qui le satisfasse. Cela demande en amont, une préparation. Certaines adaptations nécessitent l'intervention d'un médecin, il faut alors au cas par cas, que s'établissent des « protocoles » entre les médecins et pharmaciens qui travaillent ensemble, pour savoir ce que le pharmacien peut faire ou ne pas faire pour ces patients qui n'osent pas parler avec leur médecin.

Cela demande un dialogue entre ces deux professionnels qui travaillent régulièrement ensemble mais qui souvent se méconnaissent. Cette meilleure, collaboration peut permettre également la mise en place d'Education Thérapeutique du Patient. Impliquant plusieurs professionnels, cette approche est intéressante car étant « à la carte » ce genre de formation s'adapte à chaque patient. Le pharmacien peut y jouer son rôle d'expert du médicament, notamment pour permettre une meilleure compréhension du traitement par les patients, et surtout pour faire le point avec eux sur les médicaments « Over The Counter » (OTC) qui contiennent de l'alcool que ces

patients ne doivent pas prendre. On pourrait alors proposer aux patients alcoolodépendants, mais également à leur entourage ce type de formation. Cela permettrait un échange entre les patients, qui peut déjà avoir lieu avec les diverses associations de patients, mais aussi un échange avec les professionnels de santé. Cet échange qui peut avoir lieu dans une consultation médicale, ou lors du passage à la pharmacie, serait totalement différent avec la dynamique de groupe. De plus, le fait de pouvoir échanger avec plusieurs professionnels de santé différent peut offrir parfois une réponse plus complète au(x) patient(s), les professionnels pouvant ajouter des précisions sur une situation donnée en fonction de leur formation.

Cette approche de sensibilisation peut d'ailleurs se faire en dehors des officines, rien n'empêche les pharmaciens d'aller à la rencontre du grand public, notamment dans les collèges et les lycées. Des interventions sur les addictions et l'alcool en particulier peuvent faire l'objet d'intervention en milieu scolaire. Cette sensibilisation des adolescents, qui dans la majorité des cas vont peu chez leurs médecins ou leurs pharmaciens, notamment les garçons qui contrairement aux filles n'ont pas de pilules contraceptives à se faire prescrire et délivrer, peut à un âge où leurs propres limites sont testées, permettre une information des risques qui peuvent être encourus par une consommation excessive. D'autant plus qu'un rapport inapproprié avec l'alcool, qui peut à cet âge être mis sur la jeunesse et l'expérience peut faire le lit d'une alcoolodépendance plus tard. Il est donc primordial que de telles séances aient lieu, comme celles qui ont lieu pour l'éducation sexuelle. Le pharmacien de par sa disponibilité (pharmacie ouverte à tous et sans rendez-vous), qui plus est ne faisant pas partie de l'Education Nationale peut délivrer de tels messages, en expliquant aux élèves que s'ils ont des questions mais qu'ils n'osent pas la poser, ils peuvent toujours franchir les portes d'une pharmacie plus tard et venir chercher des réponses. Cela comporte un avantage, contrairement à la consultation médicale, ce dialogue est informel, sans rendez-vous et ne nécessite pas la carte vitale des parents, ceux-ci ne sont alors pas mis au courant de cet échange, sauf si l'élève leur en parle.

3) Différents points de vue du rôle du pharmacien

a) Rôle du pharmacien vu par une patiente.

La patiente rencontrée à l'officine a une cinquantaine d'année, elle se décrit comme alcoolique « de naissance », sa mère était elle-même alcoolique et n'avait pas arrêté de boire durant sa grossesse, son plus vieux souvenir de consommation d'alcool date de l'âge de six ans. Cette dame est actuellement traitée par le baclofène après avoir fait trois cures de sevrage. Elle « assume » selon ses propres dires son alcoolisme, et dans le cadre des Alcooliques Anonymes a participé à une conférence dans un collège pour faire de la prévention sur ce problème de santé publique. Pour elle, le rôle du pharmacien, comme celui du médecin, est mineur. Elle considère que « c'est une démarche que le patient alcoolique doit faire tout seul ». La sensibilisation via des messages de prévention, ne l'atteignait pas, puisqu' « un alcoolique, même s'il se voile la face, sait qu'il a un problème avec l'alcool », elle admet que de telles campagnes peuvent néanmoins permettre à certaines personnes d'aborder le sujet avec un professionnel de santé que cela soit un pharmacien ou quelqu'un d'autre. En ce qui concerne, le dialogue avec le pharmacien, c'est une relation de confiance qui s'établit petit à petit au fur et à mesure du temps. « Sauter sur le patient » pour lui parler de son problème est le meilleur moyen de le faire fuir, selon ses dires. La patiente insiste bien sur le fait, qu'elle veut être traitée comme une autre patiente. Elle en parle si elle a envie d'en parler, elle sait bien que les pharmaciens en voyant son ordonnance savent qu'elle a un problème d'alcool, mais pour elle ce dont les patients alcooliques ont besoin est un anonymat. Lorsqu'il lui a été demandé, si durant la délivrance de médicaments conseils dans une pharmacie où elle ne va pas habituellement, il lui a été demandé un éventuel problème de santé, la patiente ne dit pas qu'elle a un problème avec l'alcool ou qu'elle ne veut pas de produit ne contenant de l'alcool spontanément. Elle fait remarquer que ni les pharmaciens ni les préparateurs la préviennent de la présence de ce dernier. Mais selon elle, ce n'est pas notre rôle. Elle estime que c'est elle qui a un problème avec l'alcool et pas les autres, c'est donc à elle de faire attention à la composition des produits pharmaceutiques, comme c'est à elle de refuser un verre d'alcool dans une soirée. Elle tient à signaler d'ailleurs, qu'ayant participé à des réunions des Alcooliques Anonymes, le thème sur la présence d'alcool dans les médicaments et autres produits

alimentaires est abordé et donc que les intéressés sont au courant. Néanmoins, quand on lui demande si signaler la présence d'alcool dans les médicaments, à de tous les patients et pas uniquement aux alcoolodépendants, fait partie du rôle d'information du pharmacien, la patiente y est favorable et pense que cela devrait être fait de façon systématique. La patiente insiste beaucoup sur le fait que sa participation aux séances des alcooliques anonymes l'a beaucoup aidée, même si elle n'y va plus car elle « en a fait le tour ». Il s'agit de personnes comme elle, qui savent ce qu'elle ressent et qui ont vécu parfois des choses pires qu'elle, ce qu'à son avis les professionnels de santé ne pourront jamais faire. En résumé le pharmacien n'a pas selon elle un très grand rôle à jouer dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, sinon délivrer les médicaments, et pouvoir être à l'écoute sans jugement, le jour où le patient a envie de s'exprimer.

b) Rôle du pharmacien vu par médecin addictologue

Le médecin interrogé est médecin addictologue au sein de l'ANPAA à Auxerre. Elle estime qu'il est très important que toute la chaîne des soignants soit sensibilisée sur les addictions, car si ce thème était plus abordé durant le cursus des études médicales, la perception des patients alcooliques, par les médecins et les pharmaciens changerait. Hormis le rôle de détection des interactions entre les médicaments et l'alcool, et celui des connaissances pharmacologiques, pour elle, il est du rôle du pharmacien d'être un acteur dans le dépistage et l'orientation de ces patients, ces derniers venant souvent à la pharmacie pour toutes autres attentes que leur problème d'alcool. Pour les patients qui parlent ouvertement de leur addiction à l'alcool, le pharmacien a un rôle important dans le dialogue. Son attitude est primordiale, il doit se mettre en situation d'empathie envers le patient et accepter que le patient ne veuille pas forcément résoudre son problème. D'autant plus, qu'il est fréquent que le patient soit ambivalent dans son rapport à l'alcool, le pharmacien doit alors accepter et explorer cette ambivalence avec le patient. La pratique de l'entretien motivationnel pratiqué par les médecins n'est pas réalisable à l'officine. Néanmoins, le pharmacien doit valoriser et encourager le patient, mais surtout ne jamais le juger. Enfin, pour le médecin, le pharmacien a également un rôle important dans la prévention de la rechute, cette dernière faisant souvent partie du processus. Durant cette période, le patient est

extrêmement fragile. Le pharmacien doit la repérer et rassurer le patient. Elle pense que les notions importantes à retenir sont l'évocation du problème, la collaboration, l'empathie, la valorisation et la prévention de la rechute.

c) Rôle du pharmacien vu par un pharmacien d'officine

Le pharmacien interrogé est un pharmacien adjoint dans une pharmacie du centre de ville de Dijon, elle fut par le passé également titulaire, et a réalisé sa thèse sur la place du pharmacien d'officine dans les réseaux de soins. Pour elle, l'alcoolodépendance est une addiction comme une autre, et qui doit être abordée comme telle. Mais évoquer ce sujet au comptoir est compliqué. Il faut souvent de nombreux passages à l'officine avant d'avoir « l'ouverture » permettant de parler de ce problème avec le patient. Il faut instaurer un sentiment de confiance entre ce dernier et le pharmacien, cette confiance se crée au fil du temps et passe par le fait d'aborder différents sujets qui ont trait à la vie du patient : travail, famille, amis, vacances.... Ainsi, le patient se sent connu et reconnu, il est possible alors qu'une fois, il « tende une perche » sur son addiction, c'est alors au pharmacien de savoir la saisir, sans surprise, sans jugement et sur un ton neutre. Elle note cependant que le dialogue, avec les patients pris en charge, est plus facile car ces derniers ne sont plus dans le déni, ni la honte de leur addiction. Dans tous les cas, le dialogue doit venir du patient, c'est lui qui décide s'il veut en parler ou non.

Si un patient ou un proche lui demandait de l'aide pour la prise en charge de l'alcoolodépendance, elle le réorienterait, en fonction des cas et de son niveau de prise de conscience, soit vers une structure pluridisciplinaire où l'on traitera à la fois les composantes psychosociales qui est indispensable et médicales (par exemple l'Association du renouveau à Dijon), soit vers son médecin généraliste ou un autre généraliste spécialisé en addictologie (s'il a honte d'en parler à son médecin) qui constitue déjà une première étape dans le parcours de prise de conscience du problème par le patient.

Selon elle, la plupart des pharmaciens ne sont pas présents dans un réseau de soins formel prenant en charge les addictions et plus particulièrement l'alcool, mais plutôt dans un système

informel, qui fait que le rôle du pharmacien ne diffère pas des autres prises en charge. Elle indique cependant, qu'il ne faut pas hésiter à se mettre en contact avec le prescripteur pour se mettre au courant du protocole thérapeutique qui a été proposé au patient, et aussi pour l'informer de notre sentiment concernant l'observance, et l'abstinence ou non du patient. Ce qui permet médecin d'avoir une vue d'ensemble plus complète, par rapport à ce que son patient lui dit en consultation.

Elle ne pense pas qu'à l'avenir, le rôle du pharmacien soit plus important dans la prise en charge de l'alcoolodépendance. Cependant, pour elle, il existe une véritable carence au niveau de la formation universitaire sur la formation en addictologie et notamment en alcoologie. Toute drogue a sa spécificité, mais le phénomène addictif restant semblable, une meilleure formation primaire ou secondaire sur la psychologie des personnes addictives serait utile, et cela donnerait un savoir-faire que les pharmaciens pourraient utiliser dans l'alcoolisme, mais aussi sur le tabac et les autres « drogues ».

d) Rôle du pharmacien vu par un pharmacien d'officine engagé en addictologie

Le pharmacien rencontré est pharmacien depuis 25 ans et est titulaire d'une officine à Dijon. Il fut l'un des premiers à dispenser de la méthadone en ville, et il est le président de l'association « Généralistes et Toxicomanie Côte d'Or (G&T 21) » qui est un réseau de soin primaire réunissant des médecins généralistes et des pharmaciens. Il siège également à l'Agence Régionale de Santé (ARS) de Bourgogne-Franche-Comté au comité des parcours de soins sur les addictions. Son adjointe est membre du bureau du conseil central de la section D de l'Ordre national des pharmaciens, et elle travaille régulièrement avec la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA). L'idée de son réseau est d'être une porte d'entrée dans le soin pour les patients souffrants de problèmes d'addiction et de « dysfonction conduite ». Selon lui, l'un des rôles principaux du pharmacien est l'aide au repérage et à l'orientation de ces patients. Il faut alors orienter ces patients dans un réseau de soin, qui via un médecin régulateur

va l'orienter vers l'offre qui correspond le plus au besoin du patient comme les entretiens motivationnels ou encore vers les thérapies cognitivo-comportementales. Pour lui il n'y a pas de méthode à enseigner aux pharmaciens, et a fortiori aux médecins, ce qu'il faut surtout c'est de la pratique quotidienne. Le principal frein à une bonne prise en charge de l'alcoolodépendance, que l'on peut étendre à d'autres pathologies, est le manque de communication entre les professionnels de santé, qui est dû à une méconnaissance interprofessionnelle, et notamment des connaissances et des méthodes de travail de chacun d'entre eux. Pour lui, chaque professionnel de santé ne pourra y arriver seul. Il faut qu'une confiance s'installe et une coopération transversale se mette en place. Ainsi, se crée comme une toile autour du patient et pour le patient. « Les différents professionnels de santé sont comme différents membres d'un orchestre, dont le médecin généraliste est le chef d'orchestre ». Il est important de rappeler que le patient est l'acteur de son soin. Le médecin généraliste est pour lui au service de la santé du patient (et non du patient), les médecins spécialistes et autres professionnels de santé sont « au service » du médecin généraliste dans ce but.

Les patients alcoolodépendants ont souvent une image d'eux assez négatives, ils se sentent coupables, ils déprécient leur propre image. Dans ce cas, le pharmacien a deux rôles importants. Le premier est de rappeler que tous les médicaments et autre thérapies psychosociales fonctionnent. Il faut en être convaincu, et ne pas laisser le moindre doute au patient. De plus, il a un rôle de « coach », si l'on peut dire, envers le patient. Il faut montrer au patient qu'on peut discuter avec eux, s'ils en ont besoin, qu'on a des endroits (l'espace de confidentialité) où ils peuvent se confier à l'abri des oreilles indiscrètes. En ce qui concerne l'espace de confidentialité, il est important de rassurer le patient. Le patient alcoolodépendant voulant être « un patient comme un autre », il faut l'informer que ces espaces de confidentialité sont largement utilisés, pour divers entretiens, pour les essayages de dispositifs orthopédiques, et que les autres patients sont ainsi habitués à voir des patients y aller. Cette banalisation de l'utilisation de cet espace, montre au patient qu'il ne sera pas montré du doigt par les autres personnes présentes dans l'officine. Ces dernières pouvant y aller pour un nombre considérable d'autres raisons que pour une dysconsommation d'alcool. Le pharmacien a donc un très grand rôle d'accompagnement.

D'autant plus, que le pharmacien est le seul professionnel ayant fait six années d'études supérieures que l'on peut rencontrer sans rendez-vous, ce qui a ma connaissance, n'existe pas pour aucune autre profession. Le pharmacien, a aussi un rôle important auprès du médecin traitant. Avec l'accord du patient, il peut en effet informer le médecin sur l'observance du patient, mais également de l'efficacité des traitements prescrits, et de l'état psychologique du patient. Cette coopération interprofessionnelle permet également de montrer au patient, qu'il a une équipe qui a un même but, soit résoudre son problème. Le patient se sent ainsi soutenu, et se préoccupe de lui, ce qui est important, au vue de l'image qu'il a de lui-même.

Pour lui, le pharmacien doit surtout « sortir de son officine », par la force des choses c'est donc plus les adjoints qui doivent intervenir dans ce rôle. Il est important que les pharmaciens entrent en contact avec les médecins et les différents réseaux de soins, pour les connaître, et appréhender leurs méthodes de travail pour pouvoir mieux accompagner le patient. Cela permettrait également, qu'il prenne sa place dans l'éducation thérapeutique du patient (ETP), et de participer à des réunions, voire des consultations pluridisciplinaires, avec les patients.

Il est également important que le pharmacien connaisse les associations de patients, et qu'il porte un grand intérêt aux aidants. Ils ont un rôle important en prévention, et également dans l'écoute du patient. Tout ce qui permet au patient d'aller de l'avant est bon pour lui. Cependant, même si ces associations ont un rôle majeur, et qu'il est important que les professionnels de santé travaillent avec elles, elles ne doivent pas se substituer aux soignants. Ainsi, les différents acteurs de santé, sociaux, et associations savent ce qu'elles ont à faire, et doivent rester à leur place, ce qui ne les empêche pas de travailler ensemble dans l'intérêt du patient et de la santé publique.

Enfin lorsque le rôle des préparateurs est évoqué, il est bien clair pour lui que ce rôle d'accompagnement doit être rempli uniquement par le pharmacien, les préparateurs n'ayant pas les compétences de le réaliser.

CONCLUSION

« Plus d'hommes se sont noyés dans l'alcool que dans la mer. »

William Claude Dukenfield

Le lien entre l'Homme et l'alcool est ancien, il remonte aux origines même de l'humanité. L'Homme va alors donner différentes valeurs symboliques à ce breuvage en fonction des époques de l'Histoire. Il est considéré depuis son origine comme une drogue permettant de guérir et d'éviter la propagation des maladies, contrairement à l'eau. Ses méfaits, dus à une consommation excessive, sont perçus dès l'Antiquité. En lui donnant une valeur de boisson sacrée, c'est un moyen d'encadrer cette consommation, en limitant son abus à seulement quelques périodes de l'année. Cette valeur de remède et de boisson sacrée va imprégner, à des degrés divers, notre société occidentale. C'est en partie du au fait que l'alcool fut intégré dans les rites du christianisme dont notre société est l'héritière. Il faut ajouter, qu'au pays de la gastronomie, le vin avait et a toujours une place à part. Il permet de sublimer un plat, d'affirmer son prestige et est symbole de fête. Il contribue également au moment des grands bouleversements de la révolution industrielle, à « reconforter » les ouvriers qui souffrent de leurs conditions de travail. En s'enivrant, ils oublient un temps leurs malheurs. Cette alcoolisation de la société va pour la première fois dans l'histoire alerter : l'addiction à l'alcool est une maladie ! Il a fallu tout de même attendre Magnus au XIX^{ème} siècle pour y mettre un nom et une description médicale. Cette prise de conscience ne fut néanmoins pas aisée, il est alors difficile d'admettre dans le pays du vin, que justement ce dernier peut aussi entraîner une maladie chronique, l'alcoolisme. Il est plus facile de distinguer de manière manichéenne qu'il y a le bon alcool, produit du terroir consommé par les notables et les gens respectables qui eux n'ont pas de problème avec l'alcool, et le mauvais alcool, produit industriel consommé par le « bas peuple » et les ouvriers qui eux ont un problème. Mais tels les alcooliques, la société est ambivalente avec son rapport à l'alcool. Alors que l'alcool avait été montré du doigt comme responsable de la défaite française lors de la guerre franco-prussienne, il est encensé lors de la victoire de la Première Guerre Mondiale. C'est bien grâce au « pinard » français que les soldats étaient forts et valeureux aux combats. Il faudra alors attendre la Seconde Guerre Mondiale pour voir un autre tournant dans le rapport de notre société à l'alcool. Non pas par un phénomène de prohibition de cette boisson, les exemples étrangers qui se sont déroulés quelques décennies auparavant nous ont montré l'échec de cette politique, mais bel et bien par une incapacité de production satisfaisant la demande à un coût supportable. On va voir alors apparaître une diminution continue de la consommation d'alcool quotidienne et

annuelle des Français. Les campagnes des Pouvoirs publics sur les méfaits d'une consommation excessive d'alcool y ont contribué aussi. L'alcool qui n'a jamais été considérée comme une boisson ordinaire, reste une boisson de fête et de convivialité qui peut être nuisible et dangereuse si l'on en abuse, ces messages de prévention s'intègrent dans l'inconscient de notre société. De nos jours, il est préférable de produire moins de boissons alcoolisées mais de meilleure qualité, ce qui d'un point de vue économique est préférable puisque le consommateur préfère en boire moins souvent et en moins grande quantité pour pouvoir le déguster. Malgré tout, cela n'empêche pas la survenue de nouveaux modes de consommation tel que le *binge drinking* qui est une pratique de consommation nuisible pour l'organisme chez les adolescents et les jeunes adultes.

Si le rapport évolue avec le temps, c'est également parce que le rapport au corps et à la santé évolue. On cherche à prévenir tout ce qui pourrait nuire, à plus ou moins long terme à la santé, c'est ainsi que l'on se rend compte que l'éthanol va affecter jusqu'au plus petit des maillons de la chaîne de communication de l'organisme : les neuromédiateurs. Cette perturbation des neurotransmetteurs, va entraîner l'installation d'une dépendance alcoolique ancrée au plus profond du patient. Cette dépendance l'amenant à boire toujours plus et plus souvent, va entraîner des effets délétères sur tous les organes, qui les uns après les autres peuvent faillir. Ces défaillances, même si elles ne sont pas connues avec précision par le grand public, sont néanmoins présentes dans l'inconscient collectif. Interrogeons n'importe quel passant dans la rue, et il vous dira à coup sûr que l'alcool est toxique pour le foie ! C'est ainsi, qu'aux vues de tous les dégâts occasionnés, les personnes qui perdent le contrôle de leur consommation de boissons alcoolisées doivent être sevrées et suivre une abstinence stricte. Cela nécessite pour des patients un long cheminement et un important travail sur lui-même. Ce qui requiert un accompagnement psychologique du patient.

Néanmoins, le maintien de cette abstinence est difficile et les rechutes fréquentes, ce qui a amené le monde médical et pharmaceutique à la mise au point de médicaments. A chaque époque, sa méthode. Au début du XX^{ème}, ils servent à dégoûter le patient de l'alcool en engendrant des effets désagréables. Avec la découverte du rôle des neuromédiateurs, et de leurs implications dans la pathologie addictive, leurs récepteurs sont pris pour cible afin de maintenir l'abstinence, et aujourd'hui de diminuer la consommation. Les molécules utilisées demain, sont

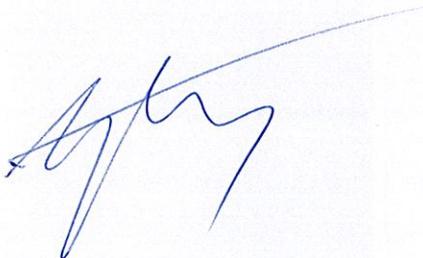
pour la plupart déjà mises sur le marché, mais n'ont pas d'indication dans l'alcoolodépendance. L'objectif actuel est d'étoffer au maximum l'arsenal thérapeutique, pour permettre au plus vite une individualisation du traitement, en fonction des génotypes.

Le rôle du pharmacien dans cette pathologie prend tout son sens, lorsque l'on sait que le traitement médicamenteux et le côté psychologique sont deux composantes qui rentrent dans le processus de sevrage et de maintien de l'abstinence. Le pharmacien, spécialiste du médicament, et des poisons, a toute sa place pour donner des conseils associés lors de la dispensation des médicaments aux patients alcooliques, que ceux-ci soient avec ou sans ordonnances. Il a aussi un rôle de prévention, de détection, d'orientation de ces patients. Il se doit également d'être à l'écoute et disponible pour le patient alcoolique qui veut se confier, et cela sans le juger, mais en le rassurant et en l'encourageant. Le métier du pharmacien est en plein bouleversement, certains voudraient le cantonner à un rôle de simple commerçant spécialisé dans la santé. Il n'en est rien, il est un véritable professionnel de santé à part entière, à lui de montrer qu'il est un véritable acteur de santé publique pouvant s'engager dans des réseaux de soins, et en se spécialisant dans certains domaines. De nombreux diplômes universitaires en alcoologie et en addictologie sont ouverts aux pharmaciens, pour la bonne raison qu'il fait partie avec le médecin, du binôme incontournable pour le patient ambulatoire. Il est impératif pour le pharmacien de se former dans ce domaine, nombre d'entre eux veulent s'impliquer, mais ne savent souvent pas comment s'y prendre avec ces patients qu'ils jugent à tort différents des autres. L'arrivée des nouvelles molécules qui nécessitent un suivi personnalisé du patient va démontrer le rôle pivot du pharmacien dans cette prise en charge.

Le Directeur de thèse,



Le Président,



Vu pour l'autorisation de Soutenance

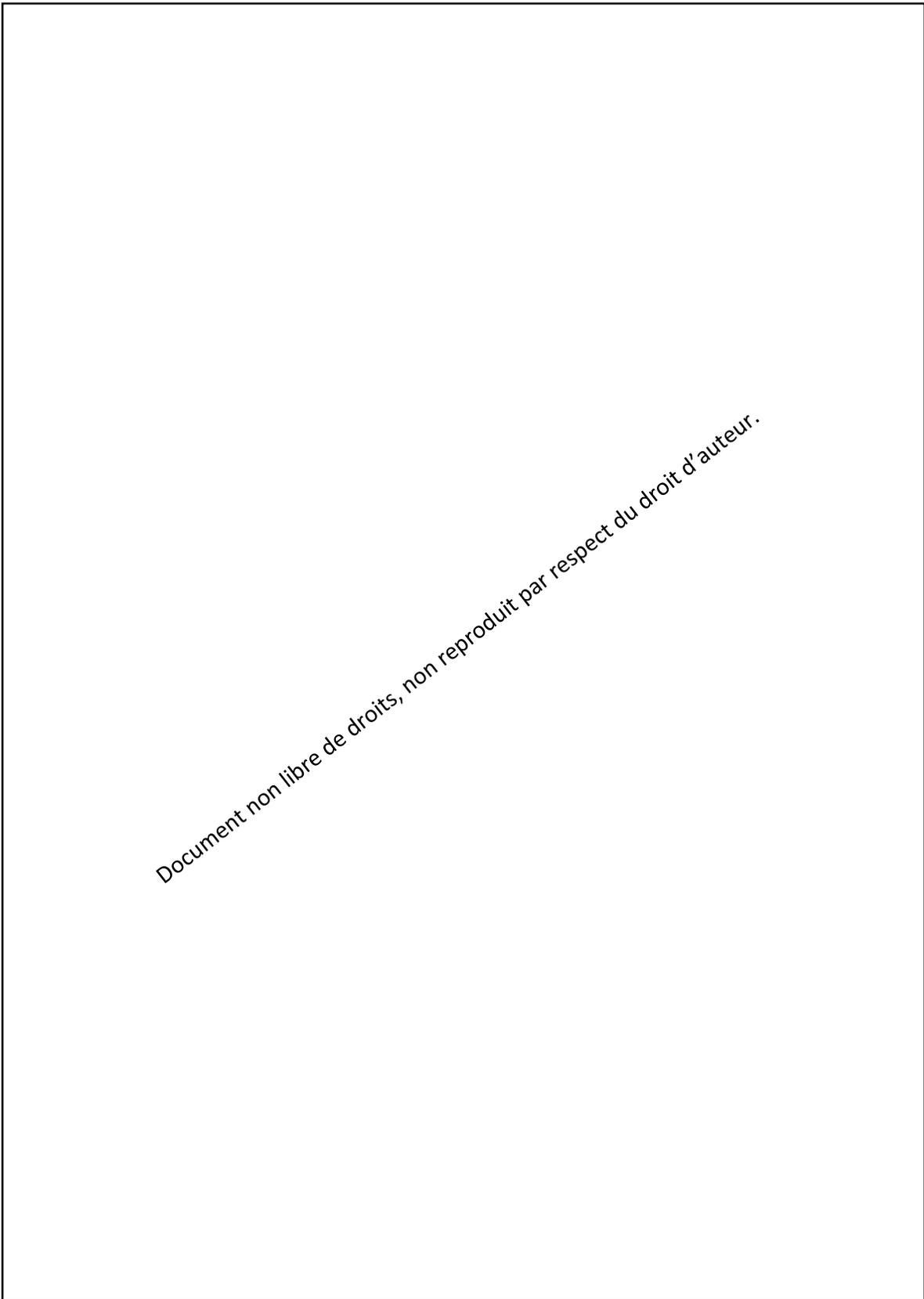
Dijon, le 13/09/2018
Le Vice-Doyen,



Y. ARTUR

ANNEXES

Annexe n°1 : Chapitre sur le « Trouble de l'usage de l'alcool » du DSM-5.



Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Document non libre de droits, non reproduit par respect du droit d'auteur.

Annexe n°2 : Chapitre des « Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives » tiré de la CIM-10 publiée par l'OMS.

Classification Internationale des Maladies - CIM-10 FR-2015

**Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives
(F10-F19)**

Ce groupe comprend de nombreux troubles variés, de gravité et de symptomatologie diverses, mais qui sont tous liés à l'utilisation d'une ou de plusieurs substances psychoactives prescrites ou non par un médecin. Le troisième caractère du code identifie la substance impliquée alors que le quatrième caractère sert à spécifier les tableaux cliniques ; les quatrième caractères doivent être utilisés, selon les besoins, pour chacune des substances indiquées ; il convient toutefois de noter que les quatrième caractères du code ne sont pas tous applicables à chaque substance.

L'identification de la substance psychoactive doit se faire à partir de toutes les sources d'information possibles. Ces dernières comportent : les informations fournies par le sujet lui-même, les analyses de sang, d'urine etc., les symptômes physiques et psychologiques caractéristiques, les signes et comportements cliniques, les drogues trouvées chez le patient, les renseignements de tierces personnes bien informées. De nombreux sujets consomment plusieurs catégories de substances psychoactives différentes. Le diagnostic principal se fera, si possible, en fonction de la substance toxique (ou de la catégorie de substances toxiques) qui est responsable du tableau clinique ou qui en détermine les caractéristiques essentielles. Des diagnostics supplémentaires doivent être codés quand d'autres substances psychoactives ont été consommées en quantité suffisante pour provoquer une intoxication (quatrième caractère .0), des conséquences nocives (quatrième caractère .1), une dépendance (quatrième caractère .2) ou d'autres troubles (quatrième caractère .3-9).

Le diagnostic de troubles liés à l'utilisation de substances multiples (F19) doit être réservé à des cas où le choix des substances psychoactives se fait de façon chaotique et sans discrimination, ou dans lesquels il n'est pas possible de différencier les effets provenant des unes ou des autres.

À l'exclusion de : abus de substances n'entraînant pas de dépendance (F55.-)

Les subdivisions suivantes peuvent être utilisées comme quatrième caractère avec les rubriques F10-F19 :

.0 Intoxication aiguë

État consécutif à la prise d'une substance psychoactive et entraînant des perturbations de la conscience, des facultés cognitives, de la perception, de l'affect ou du comportement ou d'autres fonctions et réponses psychophysiologiques. Les perturbations sont directement liées aux effets pharmacologiques aigus de la substance consommée et disparaissent avec le temps avec guérison complète, sauf dans les cas ayant entraîné des lésions organiques ou d'autres complications. Parmi les complications, on peut citer : les traumatismes, les fausses routes avec inhalation de vomissements, le délirium, le coma, les convulsions et d'autres complications médicales. La nature de ces complications dépend de la catégorie pharmacologique de la substance consommée et de son mode d'administration.

Les subdivisions suivantes peuvent être utilisées comme cinquième caractère pour préciser le tableau clinique :

- 0 sans complication
- 1 avec traumatismes ou autres blessures physiques
- 2 avec d'autres complications médicales
- 3 avec délirium
- 4 avec distorsion des perceptions
- 5 avec coma
- 6 avec convulsions
- 7 intoxication pathologique

États de transe et de possession au cours d'une intoxication par une substance psychoactive

Intoxication pathologique

Ivresse :

- SAI
- (alcoolique) aigüe
- « Mauvais voyages » (drogues)

À l'exclusion de : intoxication signifiant empoisonnement (T36–T50)

.1 Utilisation nocive pour la santé

Mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques (par exemple : hépatite consécutive à des injections de substances psychoactives par le sujet lui-même) ou psychiques (par exemple : épisodes dépressifs secondaires à une forte consommation d'alcool).

Abus d'une substance psychoactive

.2 Syndrome de dépendance

Ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques survenant à la suite d'une consommation répétée d'une substance psychoactive, typiquement associés à un désir puissant de prendre la drogue, à une difficulté à contrôler la consommation, à une poursuite de la consommation malgré des conséquences nocives, à un désinvestissement progressif des autres activités et obligations au profit de la consommation de cette drogue, à une tolérance accrue et, parfois, à un syndrome de sevrage physique.

Le syndrome de dépendance peut concerner une substance psychoactive spécifique (par exemple : le tabac, l'alcool ou le diazépam), une catégorie de substances (par exemple : les substances opiacées), ou un ensemble plus vaste de substances psychoactives pharmacologiquement différentes.

Les subdivisions suivantes peuvent être utilisées comme cinquième et sixième caractères pour spécifier le tableau clinique :

0 actuellement abstinent

- 00 actuellement abstinent en rémission récente
- 01 actuellement abstinent en rémission partielle
- 02 actuellement abstinent en rémission complète

1 actuellement abstinent mais dans un environnement protégé

2 suit actuellement un régime de maintenance ou de substitution, sous surveillance médicale

3 actuellement abstinent mais prend des médicaments aversifs ou bloquants

4 utilise actuellement la drogue [dépendance active]

- 40 dépendance active sans signe physique
- 41 dépendance active avec signe physique

5 utilisation continue

6 utilisation épisodique (dipsomanie)

- Alcoolisme chronique
- Dipsomanie
- Toxicomanie

.3 Syndrome de sevrage

Ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable ; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon prolongée. La survenue et l'évolution du syndrome de sevrage sont limitées dans le temps et dépendent de la catégorie et de la dose de la substance psychoactive consommée immédiatement avant l'arrêt ou la réduction de la consommation. Le syndrome de sevrage peut se compliquer de convulsions.

Les subdivisions suivantes peuvent être utilisées comme cinquième caractère pour spécifier la présence de complications :

Classification Internationale des Maladies - CIM-10 FR-2015

0 sans complication

1 avec convulsions

.4 Syndrome de sevrage avec délirium

État dans lequel le syndrome de sevrage décrit sous le quatrième caractère .3 se complique d'un délirium (voir les critères de F05.-). Cet état peut également comporter des convulsions. Lorsque des facteurs organiques jouent également un rôle dans cette étiologie, l'état doit être classé en F05.8.

Les subdivisions suivantes peuvent être utilisées comme cinquième caractère pour spécifier la présence de complications :

0 sans convulsion

1 avec convulsions

Délirium tremens [Delirium tremens]

.5 Trouble psychotique

Ensemble de phénomènes psychotiques survenant durant ou immédiatement après la consommation d'une substance psychoactive, qui ne peuvent être entièrement expliqués par une intoxication aiguë et qui n'entrent pas dans le cadre d'un syndrome de sevrage. Ce trouble se caractérise par la présence d'hallucinations (typiquement auditives, mais souvent également polysensorielles), d'une distorsion des perceptions, d'idées délirantes (souvent de type paranoïaque ou persécutatoire), de perturbations psychomotrices (agitation ou stupeur) et d'un affect anormal, pouvant aller d'une peur intense à l'extase.

Les fonctions élémentaires ne sont habituellement pas touchées, mais il peut exister un certain degré d'obnubilation de la conscience, n'atteignant toutefois jamais le caractère d'une confusion grave.

Les subdivisions suivantes peuvent être utilisées comme cinquième caractère pour spécifier la présence de complications :

0 d'allure schizophrénique

1 avec idées délirantes au premier plan

2 avec hallucinations au premier plan

3 avec symptômes polymorphes au premier plan

4 avec symptômes dépressifs au premier plan

5 avec symptômes maniaques au premier plan

6 mixte

Hallucinose	alcoolique
Jalousie	
Paranoïa	
Psychose SAI	

À l'exclusion de : trouble psychotique résiduel ou de survenue tardive, induit par l'alcool ou d'autres substances psychoactives (F10-F19 avec le quatrième caractère .7)

.6 Syndrome amnésique

Syndrome dominé par la présence de troubles chroniques de la mémoire (faits récents et anciens). La mémoire immédiate est habituellement préservée et la mémoire récente est plus sévèrement perturbée que la mémoire des faits anciens. Il y a habituellement des perturbations manifestes de la perception du temps et de la chronologie des événements, ainsi que des difficultés à apprendre des matières nouvelles. Le syndrome peut comporter une fabulation intense. Les autres fonctions cognitives sont d'habitude relativement préservées et les troubles mnésiques sont sans commune mesure avec les autres perturbations.

Psychose ou syndrome de Korsakov, induit par l'alcool ou d'autres substances psychoactives ou sans précision

Trouble amnésique induit par l'alcool ou les drogues

Utiliser, au besoin, des codes supplémentaires (E51.2†, G32.8*) en cas d'association avec une encéphalopathie de Wernicke.

À l'exclusion de : syndrome de Korsakov non alcoolique (F04)

.7 Trouble résiduel ou psychotique de survenue tardive

État dans lequel les modifications, induites par les substances psychoactives, des cognitions, des affects, de la personnalité ou du comportement persistent au-delà de la période où l'on estime que la substance psychoactive a des effets directs. La survenue de la perturbation doit être directement liée à la consommation de la substance. Les cas où le début du trouble est retardé par rapport à un (des) épisode(s) d'abus d'une substance psychoactive ne doivent être notés ici que s'il existe des arguments clairs et précis permettant d'attribuer le trouble aux effets résiduels de la substance. Les flashbacks peuvent être différenciés d'un état psychotique, en partie parce qu'ils sont épisodiques et souvent de courte durée, et en partie parce qu'ils reproduisent des expériences antérieures liées à l'alcool ou à d'autres substances psychoactives.

Les subdivisions suivantes peuvent être utilisées comme cinquième caractère pour spécifier le tableau clinique :

0 flashbacks

1 trouble de la personnalité ou du comportement

2 trouble thymique résiduel

3 démence

4 autre déficit cognitif persistant

5 trouble psychotique à début tardif

Démence :

- alcoolique SAI
- et autres altérations des fonctions cognitives durables, moins sévères

Flashbacks

Syndrome cérébral alcoolique chronique

Trouble (des) :

- affectif résiduel
- perceptions persistant, induit par des substances hallucinogènes
- psychotique de survenue tardive, induit par des substances psychoactives
- résiduel de la personnalité et du comportement

À l'exclusion de : état psychotique induit par l'alcool ou d'autres substances psychoactives (F10-F19 avec le quatrième caractère .5)

syndrome de Korsakov induit par l'alcool ou d'autres substances psychoactives (F10-F19 avec le quatrième caractère .6)

.8 Autres troubles mentaux et du comportement**.9 Trouble mental ou du comportement, sans précision****F10****Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool**

[Voir avant F10 pour les subdivisions]

2/



REPÉRER LES RISQUES liés à la consommation d'alcool en pratiquant le repérage précoce et les interventions brèves (RPIB)

Introduction

► CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

En France, on estime que 15 % de la population adulte présente une consommation d'alcool excessive, soit nocive (comportant des dommages actuels), soit à risque, c'est-à-dire susceptible d'induire des pathologies ou des conséquences sociales si les modalités de consommation perdurent (Limosin, 2014). En chiffre, l'alcool concerne 41,2 millions de consommateurs dont 8,8 millions de consommateurs réguliers. Selon les critères du *Baromètre santé* de l'Inpes, 37 % des consommateurs sont considérés « à risque ponctuel » (28 %) ou « à risque chronique » (9 %). Le « risque chronique » concernerait plus particulièrement les jeunes (14 % parmi les 18-25 ans) et les plus de 45 ans (Ofdt, 2013a). Il y aurait par ailleurs en France environ 2 millions de personnes alcoolodépendantes et on estime que moins de 10 % des sujets présentant un usage nocif d'alcool accèdent à des soins spécialisés (Limosin, 2014). En 2010, 133 000 patients ont été vus en CSAPA et 147 000 séjours hospitaliers concernaient un diagnostic principal de troubles mentaux et du comportement liés à la consommation d'alcool ; 48 000 sevrages ont été effectués en milieu hospitalier et 54 000 consultations de médecine générale concernaient une prise en charge alcool (Ofdt, 2013b).

► HISTORIQUE ET DÉVELOPPEMENT DU RPIB EN FRANCE

Compte tenu des dommages liés à l'alcool, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a réfléchi à partir de 1980 à un projet sur le repérage et la prise en charge des consommations à risque en service de santé de premier recours. Une de ses sources d'inspiration était le programme français de Centres d'hygiène alimentaire, mis en place à partir des années 1970-73 dans un objectif de prévention secondaire (et qui fut détourné par la suite pour le tourner vers les soins auprès des alcoolodépendants) (Michaud, 1995). Ce programme se déclinait en quatre phases : la phase I a abouti au développement du questionnaire AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*) ; la phase II était une étude d'efficacité des interventions brèves impliquant 10 pays ; la phase III portait sur les conditions nécessaires à la diffusion du Repérage Précoce Intervention Brève (RPIB) ; la phase IV consistait dans le développement à grande échelle du RPIB (Michaud, 2001 ; Inserm, 2003). En France, dès 1998, Philippe Michaud et son équipe vont porter la phase IV au travers du programme « Boire moins, c'est mieux » (BMCM) porté par l'Association nationale de prévention de l'alcoolisme (Anpa, désormais Anpa, Association nationale de prévention en alcoologie et addictologie). Le travail a permis l'adaptation au contexte français du RPIB et du questionnaire AUDIT, validé en français dès 2002 (Gache *et al.*, 2006). Ce dernier s'avérant difficile à utiliser en ambulatoire sans présence d'un accueil au cabinet du médecin généraliste (Milhet & Diaz-Gomez, 2006), l'équipe s'est attachée à développer et à valider un questionnaire plus simple, le questionnaire FACE (Formule pour apprécier la consommation en entretien) (Arfaoui *et al.*, 2004). L'utilisation de ces deux questionnaires sera promue dans le cadre du RPIB, les médecins généralistes français, belges et suisses se déclarant en majorité plus à l'aise avec le FACE qu'avec l'autoquestionnaire AUDIT, ce qui limitait leur activité de repérage avec ce dernier (Dewost *et al.*, 2006).

Depuis ces premiers développements, la diffusion du RPIB est encouragée par les autorités sanitaires. Malheureusement, même si des expériences ont eu lieu dès le tournant des années 2000 (Diaz-Gomez & Milhet, 2005 ; Milhet & Diaz-Gomez, 2006) notamment en Ile-de-France (dès 1998), en Aquitaine (2001), en Champagne-Ardenne (2002), en Bourgogne (2003) et en Bretagne (2004), même si les bilans du programme BMCM et de l'étude phase IV de l'OMS apportaient des orientations en faveur de stratégies efficaces de dissémination (Michaud *et al.*, 2006) aucune stratégie nationale réellement cohérente ne semble avoir été mise en place. La Mission interministérielle de lutttes contre les drogues et les conduites addictives (Mildeca) a rappelé dans son Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives 2013-2017 la nécessité de diffuser des méthodes et des outils de repérage des pratiques à risque, des recommandations de bonnes pratiques cliniques spécifiquement orientées vers le repérage précoce et l'intervention brève et les entretiens motivationnels (Mildeca, 2013). Dans ce cadre, la DGS a saisi la HAS, qui a mis sur pied un nouveau groupe de travail sur le thème en 2014 (HAS, 2014). Aucune de ces actions ne cible spécifiquement les pharmaciens et c'est pour pallier ce manque que le Respadd, en collaboration avec l'Institut de promotion de la prévention secondaire en addictologie (Ippsa), a mis en place, à partir de 2010, des recherches-actions en direction des officinaux (Michaud & Lécallier, 2011 ; encadré 9) et futurs officinaux (encadré 8).

► PRINCIPE DU RPIB : RISQUE GRADUÉ ET RÉDUCTION DES CONSOMMATIONS

De manière assez partagée, en dehors des situations identifiées ou perçues comme relevant de l'alcoolodépendance (encore nommé « l'alcoolisme » dans le langage courant, qui fait la confusion entre dommages et dépendance), la consommation régulière d'alcool n'est pas appréhendée comme comportant des risques. Dans cette représentation, c'est l'existence ou non d'une dépendance qui est le critère de classification entre « consommateurs à problème » et « consommateurs sans problème ». De nombreux cliniciens participent eux-mêmes au maintien de ces représentations en se basant sur des seuils d'alerte fondés sur la dépendance physique ou sur l'absence de modification comportementale

malgré l'accumulation des dommages graves et en fondant leur approche thérapeutique sur le dogme de l'abstinence totale (Batel, 2011). Le programme de développement du RPIB de l'OMS s'appuie sur une approche radicalement différente des risques liés à l'alcool. Fondée sur les données issues de la littérature scientifique, l'idée de départ du programme est qu'il n'est pas nécessaire d'être dépendant pour présenter un usage à risque ou nocif de l'alcool. Celui-ci représente le troisième facteur de réduction de l'espérance de vie en bonne santé en Europe, il est donc nécessaire de développer une réponse sociale massive à cette donnée épidémiologique (Anderson *et al.*, 2008). Comme cela a été entériné dans la nouvelle classification proposée par le DSM-V où une seule dimension, avec un continuum de degré de sévérité, est retenue (Aubin *et al.*, 2013), il s'agit ici d'envisager les risques liés à l'alcool comme des risques progressifs et gradués. L'approche thérapeutique consistera donc non plus à viser l'abstinence (quoiqu'il soit légitime d'accepter qu'un patient s'en fixe l'objectif), mais à favoriser une baisse de la consommation dans la mesure où il a été montré que diminuer la consommation d'alcool, même de quelques verres, même chez les gros buveurs, diminuait significativement la morbi-mortalité liée à l'alcool (Roerecke *et al.*). L'objectif du RPIB s'inscrit donc dans une logique de « réduction des risques » (même si en France l'expression a longtemps été associée aux pratiques d'usage de drogues par voie intraveineuse). Il s'agit ici de repérer non seulement les personnes dépendantes, mais celles aussi qui ont une consommation dite « à risque », au-dessus des seuils des recommandations, puis de donner des conseils pour incliner un changement de comportement (Anderson *et al.*, 2008).

► EFFICACITÉ DU RPIB

La majorité des travaux de recherche met en évidence l'efficacité de l'intervention brève et son rôle déterminant dans la réduction de la consommation d'alcool, à court ou moyen terme, chez les buveurs qui dépassent les niveaux de risque définis par l'OMS (Diaz-Gomez & Milhet, 2005 ; Moyer *et al.*, 2002, Bertholet *et al.*, 2005 ; Kaner *et al.*, 2007).

Ciblant les sujets ayant une consommation excessive sans dépendance, le RPIB permet :

- une réduction significative de la consommation moyenne d'alcool ;
- une diminution de la proportion de consommateurs excessifs ;
- une diminution de la fréquence des absorptions aiguës massives ;
- une diminution de l'existence de problèmes somatiques liés à l'alcool.

► LES PHARMACIENS ET L'ALCOOL, ÉTAT DES LIEUX

Les pharmaciens disposent de nombreux atouts pour intervenir dans l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient. En raison de leur grande accessibilité au public et de la disponibilité des professionnels qui y travaillent, les pharmacies sont un lieu où les actions de prévention en direction du public peuvent être menées de manière efficace. Le pharmacien peut en effet repérer de manière précoce une conduite addictive, écouter un usager, un parent ou ami, conseiller et, le cas échéant, orienter vers une structure généraliste ou spécialisée. De nombreuses occasions se présentent dans la pratique officinale pour aborder la question de l'alcool. Malgré cette situation privilégiée, il persiste des freins liés aux conditions d'exercice et aux représentations de ces professionnels de santé de premiers recours. Ainsi, lors de l'étude de Pouyet-Poulet en 2002, 82 % des pharmaciens interrogés déclaraient avoir été confrontés à des problèmes de consommation excessive d'alcool. Pourtant, comme la plupart des professionnels de santé, les pharmaciens ressentaient une réticence à aborder le sujet alcool au comptoir (Pouyet-Poulet *et al.*, 2002). En 2003, il n'était que 3,8 % à parler spontanément d'alcool à leurs clients, et 44,2 % déclaraient même ne jamais avoir l'occasion d'en parler. Pour ceux qui en parlent, c'est pour la grande majorité (86 %) à l'occasion de la délivrance de médicaments (Perrin & Gautier, 2005).

Objectifs

L'intervention brève est un entretien bref (une dizaine de minutes dans les versions développées en France par le programme BMCM) qui s'adresse aux patients non dépendants ou présentant un faible niveau de dépendance. Même s'il ne s'agit pas d'un entretien motivationnel, il doit être délivré dans un esprit motivationnel, guidé mais non directif, et non-jugeant (Lécallier & Michaud, 2006 ; Miller & Rollnick, 2013).

Son but est de diminuer les risques attachés à la consommation excessive d'alcool, celui d'un passage au stade d'alcoolodépendance mais surtout celui plus probable de l'émergence d'un trouble secondaire à la consommation d'alcool, ou de son aggravation.

Le RPIB vise donc

- en premier lieu à faire revenir la consommation d'alcool au niveau ou en dessous des seuils de risque popularisés par l'Inpes, soit :
 - pas plus de 21 verres par semaine pour les hommes, pas plus de 14 verres par semaine pour les femmes ;
 - pas plus de 4 verres par occasion ;
- en deuxième lieu à faire disparaître les éventuels dommages qui pourraient être des conséquences de la consommation d'alcool, par exemple une hypertension artérielle, des troubles du sommeil, un état anxieux ou dépressif, un surpoids, une anomalie biologique concernant le bilan hépatique, les triglycérides, l'acide urique, etc. Le caractère non spécifique de ces troubles et leur fréquence élevée font qu'il n'est pas certain qu'ils soient dus à une consommation excessive d'alcool. Seule leur amélioration ou leur disparition à mesure que la réduction de la consommation d'alcool se réalise permet d'affirmer le lien causal de l'alcool.
- enfin, pour les pharmaciens, la notion d'interférence avec la consommation d'alcool est une donnée d'une fréquence d'autant plus élevée que le médicament prescrit est potentiellement un traitement symptomatique d'un trouble justement lié à la consommation d'alcool. Par exemple un traitement hypnotique venant compenser le trouble du sommeil secondaire à la consommation, ou un antidépresseur, ou un anxiolytique, etc. ; l'intervention brève peut alors viser à réduire le risque lié à l'association du médicament et de l'alcool. Cette donnée est notamment essentielle dans les polymédications des personnes âgées, qui ne sont pas nécessairement abstinentes parce qu'elles sont âgées (Michaud & Lécallier 2003 ; Lécallier & Michaud, 2005 ; Fink & Lécallier, 2009).

Méthode de l'intervention

Du fait de la possibilité de favoriser une autoévaluation du risque par la présentation devant le comptoir de questionnaires, le questionnaire AUDIT est plus souvent préféré par les pharmaciens d'officine ayant participé aux formations expérimentales Respadd-Ippsa (encadrés 8 et 9). Toutefois l'utilisation du questionnaire FACE dans un espace de confidentialité est tout à fait envisageable.

► PRÉSENTATION DES QUESTIONNAIRES

Le questionnaire AUDIT⁽⁴⁾ comporte 10 questions. Il permet de distinguer trois niveaux de risque ouvrant sur trois voies d'intervention :

- le faible risque qui permet un discours de prévention primaire ;
- la consommation excessive, champ de l'intervention brève ;
- l'alcoolodépendance, champ de l'intervention alcoologique spécialisée.

L'AUDIT est simple à coter. Chaque question offre un choix de réponses et chaque réponse est cotée de 0 à 4. Le score final est obtenu en additionnant les résultats de chaque réponse.

Un score de 6 ou plus chez les femmes, de 7 ou plus chez les hommes, suggère qu'une consommation à risque peut exister et qu'il est souhaitable de pousser un peu plus loin la discussion sur la consommation d'alcool dans une visée de réduction du risque : une intervention brève se justifie. Un score supérieur à 12 doit faire évoquer une dépendance.

Lorsqu'on utilise le FACE, le score est obtenu selon la même méthode, en faisant l'addition des scores des 5 questions (total de 0 à 20), et les trois niveaux de risque sont séparés par les seuils de 4 et 5 pour la consommation à risque et de 8 pour la dépendance.

► MENER UNE INTERVENTION BRÈVE

Nous présentons ici l'intervention brève telle qu'elle a été développée par l'Ippsa (Ippsa, 2011).

- *Première étape : le questionnaire de repérage*
Proposez de remplir l'AUDIT (ou recevoir ce questionnaire des mains du patient qui l'a rempli spontanément).
- *Deuxième étape : restituer le score*
Si le score est inférieur au seuil de 6 (femmes) ou 7 (hommes), le patient est dans un faible niveau de risque. Le pharmacien peut valoriser ce comportement de santé. En rappelant les seuils de risque, la définition du verre standard et les situations dans lesquelles l'abstinence peut être un bon choix, on peut lui faire bénéficier d'une rapide information préventive. L'intervention peut s'arrêter là.
Si le score est compris entre les seuils ci-dessus et 12 (inclus), c'est que le patient est un consommateur à risque⁽⁵⁾, la restitution constitue le premier point de l'intervention brève. Il s'agit de fournir au patient l'information attachée au résultat de son questionnaire et de faire suivre cette information d'une question très ouverte l'invitant à réagir : « Qu'en pensez-vous ? ». Le test sert à ouvrir le dialogue. Suivent alors les autres points de l'intervention brève.

(4) Une version du questionnaire AUDIT conçu pour les officinaux est disponible à la commande au Respadd (encadré 6).

(5) Si votre patient est dépendant, il s'agit de le conseiller et de l'orienter sur les solutions les plus adéquates (voir Ippsa, 2011).

- *Troisième étape : délivrer une intervention brève avec les consommateurs à risque*
- > Le patient est un consommateur à risque. Alors l'intervention brève qui compte huit points commence avec la restitution du résultat (point 1). Cette intervention dure 5 à 10 minutes.
- > Expliquez dans un langage clair ce qu'on entend par risque alcool (point 2) en faisant appel à des facteurs de risque familiaux pour les patients. On peut par exemple dire : « Les études scientifiques montrent que la consommation d'alcool, au-delà de deux verres par jour pour les femmes et de trois verres pour les hommes en moyenne, a des effets négatifs sur la santé comme lorsqu'on a trop de tension ou un cholestérol élevé. »
- > Rappelez ce qu'on entend par verre standard (point 3) en s'appuyant sur un visuel, une affiche ou sur le questionnaire.
- > Faites le lien entre la consommation d'alcool et les difficultés du patient ou les constats cliniques s'il y en a. Cette information délivrée sur un mode non-jugeant peut augmenter la motivation au changement du patient. On peut utilement commencer par demander au patient ce qu'il connaît des liens potentiels entre alcool et problèmes de santé.
- > Posez une question ouverte pour rechercher l'intérêt au changement du point de vue du patient (point 4) : « A votre avis, quels bénéfices pourriez-vous tirer d'une réduction de votre consommation d'alcool ? ». Les arguments en faveur du changement qui peuvent émerger alors ont une valeur de conviction bien plus forte que tous les arguments d'expert proposés par le soignant.
- > Proposez des objectifs (point 5), tout en laissant le choix au patient et en valorisant son autonomie. Cela permet d'évaluer le niveau de disposition au changement. On peut dire par exemple : « Je vous propose que nous réfléchissions ensemble pour que vous rameniez votre consommation d'alcool en dessous des seuils de risque, afin de protéger votre santé et d'obtenir les bénéfices que vous venez d'évoquer. Qu'en pensez-vous ? ». La réponse du patient va influencer votre manière de terminer l'intervention.
- > Si le patient n'est pas prêt à s'engager dans le changement. Ne vous découragez pas. Réaffirmez votre disponibilité pour en reparler lors d'une prochaine rencontre (point 7). Encouragez-le à continuer à s'informer, et, pour cela, remettez-lui un livret d'information (point 8) (par exemple le livret de l'Inpes *Pour faire le point*).
- > Si le patient est prêt à s'engager dans le changement. Vous pouvez l'aider à fixer un objectif et exposez des méthodes utilisables (point 6). Accordez-vous sur un plan réaliste, donnez la possibilité de réévaluer lors d'une prochaine rencontre (point 7) et remettez-lui un livret d'information (point 8) (par exemple le livret de l'Inpes *Pour réduire sa consommation*).

▶ SE FORMER AU RPIB

À l'heure actuelle, il n'existe pas de formations au RPIB spécifiquement dédiées aux pharmaciens d'officine. Les pharmaciens intéressés à se former à cette pratique pourront :

- utiliser l'outil d'auto-formation *Boire moins, c'est mieux* édité par l'Ippsa qui, bien que destiné aux médecins généralistes, est tout à fait utilisable par un officinal (encadré 7);
- contacter l'Ippsa ou le Respadd.

Une évaluation des formations expérimentales est en cours et fera l'objet d'une thèse d'exercice, qui servira de base à une publication. De la même façon que les médecins du travail, les sages-femmes, les infirmières scolaires ont été intégrés petit à petit dans la démarche de RPIB, les pharmaciens, qui sont une pièce essentielle du dispositif de premier recours et ont vocation à mener des actions d'éducation thérapeutique pourront trouver dans cette activité une façon de renforcer leur capacité d'aider les nombreux patients pour lesquels il n'est nul besoin d'être spécialiste d'addictologie : le bon sens relationnel et l'empathie sont les éléments essentiels d'une intervention brève réussie.

Repérage des risques liés à la **CONSOMMATION D'ALCOOL** en pharmacie d'officine



**Questionnaire
AUDIT**, niveaux
de risque et
recommandations



► L'OUTIL « BOIRE MOINS, C'EST MIEUX »
DE L'IPPSA



ENCADRÉ 8

► RECHERCHE-ACTION « FORMATION DES ÉTUDIANTS DE 6^e ANNÉE DE PHARMACIE AU RPIB » 2013-2014

Respadd, en collaboration avec l'Ippsa

Financement Direction générale de la santé

En partenariat avec l'Université d'Angers, l'Université Paris-Sud et l'Université de Picardie Jules Verne d'Amiens

Le Respadd est engagé, depuis 2010 dans des actions à destination de pharmaciens d'officine : campagne d'affichage, réalisation des pages « addiction » d'un forum internet, coordination de la rédaction d'un guide d'aide à la mise en place d'un programme d'échange de matériel d'injection en pharmacie et organisation d'une conférence sur ce thème, organisation de sessions de formation au RPIB des officinaux (Michaud & Lécailier, 2011) et édition d'un questionnaire AUDIT dédié aux équipes officinales (encadré 6).

C'est dans la continuité de ces actions, qu'en 2013, le Respadd, en partenariat avec l'Ippsa, a monté une recherche-action visant à évaluer l'intérêt d'une formation au RPIB des étudiants en 6^e de pharmacie de la filière « officine ». Ce projet a reçu le soutien de la Direction générale de la santé.

Le projet a débuté en 2013 et est coordonné par le Respadd, les sessions de formation ont été assurées par l'Ippsa. L'analyse et l'exploitation des résultats sont assurées par Jean-Baptiste Deballon (étudiant en 6^e année de pharmacie) dont le projet constitue en tant que tel l'objet de la thèse d'exercice et seront valorisées par son mémoire de thèse à l'automne 2014 et par des articles scientifiques par la suite.

Repérer précocement, c'est la condition pour intervenir avant l'apparition de dommages. En France, le programme « Boire moins, c'est mieux » a développé, entre 1998 et 2006, en lien avec l'OMS, les formes du repérage précoce et des interventions brèves (RPIB) dans un esprit motivationnel. Sa diffusion auprès des consommateurs excessifs d'alcool fait ainsi partie des enjeux de santé publique à développer. Elle requiert des professionnels de santé de premier recours, non spécialistes, qui se sentent légitimes et la diffusion d'outils efficaces et acceptables tant pour ces intervenants que pour les patients. Or le RPIB alcool est une méthode facile à mettre en œuvre et efficace. Par ailleurs, les pharmaciens d'officine bénéficient de la confiance de leurs patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. <http://www.cnrtl.fr/etymologie/alcool>.
2. Dictionnaire de l'Académie française, sixième édition. In 1832–1835.
3. Dictionnaire de l'Académie française, neuvième édition. In 1986- En cours de rédaction
4. <http://www.alcoolassistance.net/definitions-et-classifications>.
5. DESCONBEY Jean-Paul. Précis d'alcoologie clinique. DUNOD. 2003. 13 p.
6. DUGUET Laurent. L'alcoolisme et sa prévention : le rôle du pharmacien. [Thèse d'Exercice] Université de Bourgogne; 1998. 30p.
7. DUGUET Laurent. L'alcoolisme et sa prévention : le rôle du pharmacien. [Thèse d'Exercice] Université de Bourgogne; 1998. 31p.
8. GUELFY Julien-Daniel RF. Manuel de psychiatrie. Elsevier Masson. 2012. 443 p.
9. World Health Organization. Total alcohol per capita (>15 years of age) consumption, in litres of pure alcohol, projected estimates, 2015. 2016.
10. Organisation Internationale de la Vigne et du Vin (OIV). Elément de conjoncture vitivinicole mondiale 2015. 2015.
11. <http://www.brasseurs-de-france.com/la-biere/economie/la-biere-dans-le-monde/consommation-mondiale/>
12. http://www.kirinholdings.co.jp/english/news/2014/0108_01.html.
13. <http://formations.centre-spirits.org/les-principaux-pays-consommateurs-de-spiritueux-dans-le-monde/>
14. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alcool-et-sante-bilan-et-perspectives>.
15. Ministère de la santé et des solidarités INPES. 5 millions de Français ont un problème avec l'alcool. Et si les autres c'était vous ? 2006.
16. Pierre-Olivier THEURIOT. Présentation. prise en charge et place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient alcoolique. [Thèse d'Exercice]. Université de Bourgogne ; 2009.
17. Jean Baptiste RICHARD FB. Stanislas SPILKA. La consommation d'alcool des 18-25 ans en 2010 en France : spécificités et évolution depuis 2005. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire 16-17-18. 2013 7 ;
18. Jean MORENON JR. L'alcool : alibis et solitudes. Seli Arslan. 1997.
19. Nathalie DEBIEVRE. Des origines de l'alcool à l'addiction alcoolique : repères historiques. évolution thérapeutiques et approches théoriques actuelles dans une vision globale du patient. [Thèse d'Exercice]. Université de Bourgogne ; 2015.
20. Anaïs Gavot. Apéritif et sociabilité. Etude de la consommation ritualisée et traditionnelle de l'alcool. Aix-en-Provence ; 2007

21. http://www.louvre.fr/sites/default/files/medias/medias_fichiers/fichiers/pdf/louvre-ritesfunerairesegypte.pdf.
22. <http://www.cndp.fr/archive-musagora/dionysos/dionysosfr/mythe.htm>.
23. Villard Pierre. Ivresses dans l'Antiquité classique. In : *Histoire, économie et société*, 1988, 7^e année, n°4. Toxicomanies : alcool, tabac, drogue. pp. 443-459.
24. Les Romains en Germanie : l'âge d'or. Episode 2/3. Arte France. Mars 2016.
25. Bible. Livre d'Isaïe. Chapitre 5. Verset 11.
26. Bible. Evangile selon Saint Luc Chapitre 22 verset 20.
27. Jean-Pierre BENEZET. Vins et alcool dans les apothicaireries médiévales des pays du sud. *Revue d'Histoire de la pharmacie* volume 89 n°332. 2001.
28. <http://www.renaissance-amboise.com/boissons-et-vins-au-moyen-ge-et-a-la-renaissance-article-20-23-184.html>
29. NYSTEN B. HENRY B. Dictionnaire de médecine. de chirurgie, de pharmacie, des sciences accessoires, et de l'art vétérinaire. 6^{ème} édition. 1834. 503 p.
30. <http://www.astrolabium.be/erasme/visites/histoire-des-plantes-medicinales/article/la-distillation>.
31. <http://www.stop-alcool.ch/une-substance-psychoactive/historique>.
32. Didier KAHN. Alchimie et paracelsisme en France (1567-1625). DROZ. 2007. 41 p.
33. http://www.lepoint.fr/vin/old.phpgrandes-paroles-et-petites-histoires-23-09-2010-1239860_46.php.
34. Oiry GOULVEN. Ivresse et ivrognerie dans la France moderne. *Réforme Humanisme Renaissance*. 2012 ; 74 : 234p.
35. <http://www.domperignon.com/fr/image/dom-pierre-perignon/>.
36. <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=expositionalambic>.
37. <http://www.ladepeche.fr/article/2009/10/02/685383-l-octroi-a-toujours-ete-impopulaire.html>
38. BOURASSIN N. LAUBRY R. Concours professeurs des écoles-Préparation à l'épreuve-Histoire géographie instruction civique et morale. Nathan. 2011. 178 p.
39. http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/alcohol_europe_fr.pdf.
40. Bernard HENRI. Alcoolisme et antialcoolisme en France au XIX^{ème} siècle : autour de Magnus HUSS. Vol. 3. 1984. 609-628 p.
41. Jean DUGARIN PN. Toxicomanie : historique et classifications. *Histoire, économie, et société*. 1988 ;7 N°4 : 549-86 p.
42. Pastor A. Les pubs que vous ne verrez plus jamais 3 spécial santé. Desinge Hugo. Desinge & Hugo & Cie ; 2012. 98 p.
43. Didier NOURRISSON. Aux origines de l'antialcoolisme. *Toxicomanies : alcool, drogues, tabac*. 1988 ; 7 n°4 : 491-506 p.

44. Luc BIHL-WILLETTE. Des tavernes aux bistrots : une histoire des cafés. L'âge d'Homme. 1997. 169-170 p.
45. http://www.archives-lyon.fr/archives/sections/fr/centenaire1gm/archives_racontent/alcool/.
46. <http://www.md.ucl.ac.be/ama-ucl/edito34.html>.
47. <http://www.universalis.fr/encyclopedie/prohibition/>.
48. <http://www.futura-sciences.com/magazines/sciences/infos/qr/d/epoque-contemporaine-y-t-il-eu-prohibition-etats-unis-5527/>.
49. <http://www.1001cocktails.com/magazine/savoir-vivre/origine-du-cocktail>.
50. http://www.fncpg-catm.org/images/stories/pdf/cuisine_sous_occupation.pdf.
51. Francisco MUNOZ-PEREZ AN. Alcool, tabac et mortalité en France depuis 1950. Incidence de la consommation d'alcool et de tabac sur la mortalité. Vol. 48 n°4. 1993. 978 p.
52. <http://www.nithart.com/fr39-45.htm>.
53. <http://www.caat.online.fr/drogues/alcool.htm>.
54. <http://pharmanalyses.fr/sante-publique-les-ravages-mondiaux-de-l%E2%80%99alcool/>
55. <https://alcoolisme.ooreka.fr/comprendre/loi-alcool>.
56. Loi n° 91-32 du 10 janvier 1991 relative à la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme dite « Loi Evin »
57. <http://www.franceinfo.fr/vie-quotidienne/sante/article/loi-evin-les-deputes-assouplissent-les-regles-de-publicite-sur-l-alcool-747549>.
58. <http://www.vinet-societe.fr/magazine/article/french-paradox-une-specificite-francaise>.
59. <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/le-french-paradox-devoile>.
60. R. MALKA PF, G. VACHONFRANCE. Alcoologie. Masson. 1986.
61. <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance /2041>.
62. INSERM. Expertise collective : Alcool, effets sur la santé. 2001.
63. J-P GOULLE MG. Ethanol : pharmacocinétique, métabolisme et méthode analytiques. Annales pharmaceutiques françaises. 2015 ; 73 n°5.
64. Mohamed BEN AMAR LL. Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanies. Les presses de l'Université de Montréal. 2002. 115 p.
65. J. BELLEVILLE P. CRISTINI Alcool et neuromédiateurs cérébraux. Le courrier des addictions. 2000 ; 2.
66. M. LEDIG PM. Alcool et neurochimie. Médecine/sciences. 1988 ; 4 n°6:352-7.
67. <http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Items%20inscrits%20dans%20les%20modules%20transversaux/Complications%20neurologiques%20de%20l'alcoolisme/index.phtml#>
68. http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FI-CHIER=132040291070
69. <http://senon.pagesperso-orange.fr/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/CAT%20ivresse.pdf>

70. <http://smartfiches.fr/psychiatrie/item-74-addiction-a-l-alcool/intoxication-aigue>.
71. http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module15/neurologie/45_poly_complications_neurologiques_alcool.pdf
72. GUELFY R. Manuel de psychiatrie 2^e édition. ELSEVIER MASSON. 2012.
73. http://www3.chu-rouen.fr/NR/rdonlyres/D107FC87-32EF-48AC-B04E-20396820772D/0/Alcool_et_troubles_cognitifs.pdf
74. VARGAS L. BIN B. ABU EID J. MARIN K. ZOLLNER D. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) des complications encéphaliques de l'alcoolisme. Journal de radiologie. 2003 ; 84 n°4-C1 : 369–79.
75. [https://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/153362/1/12.%20PAQUOT%20Alcosom%20\(9\).pdf](https://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/153362/1/12.%20PAQUOT%20Alcosom%20(9).pdf)
76. <http://www.sante-limousin.fr/public/reseaux-de-sante/alcoologie/mieux-se-comprendre-pour-mieux-se-traiter/d15d47382f018d91c9fc064723acf380#les-effets-sur-l>.
77. <http://www.chu-rouen.fr/actes/ethylOR.htm>
78. <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/alcool-et-foie.html>
79. Cours de troisième année de pharmacie. UE digestion -métabolisme hépatique par le Pr. Y. ARTUR. Faculté de Pharmacie de Dijon- Université de Bourgogne. Année 2012-2013
80. <http://www.sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hepgastro/pathpancr/269/leconimprim.pdf>
81. <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/8555.pdf>
82. <http://www.erasme.ulb.ac.be/page.asp?id=15727&title=Cardiomyopathie%20alcoolique>
83. <https://www.cairn.info/revue-le-carnet-psy-2001-1-page-25.htm>
84. <https://www.vidal.fr>
85. <http://moodle2.unil.ch/mod/book/tool/print/index.php?id=29684>
86. http://www.snpst.org/IMG/pdf/revue_du_jst_n6-2.pdf
87. O. FONTAINE, J. COTTRAUX, R. LADOUCEUR. Cliniques de thérapie comportementale. Pierre Mardaga. 1989; 204AD. 317 p.
88. http://www.processusrecherche.net/seminaire_24_juin_2011.pdf
89. http://www.chuv.ch/psychiatrie/dpc_bpul_ecrit9.pdf
90. JJ. ABEL AC. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1915; volume VII ; 235–61 pp.
91. G. MALIGNAC. Le 24^eème congrès international contre l'alcoolisme. 1952 ;7^eème année, n°4(POPULATION): 777–9 pp.
92. H. FELDMAN. Humoral equilibrium in the treatment of chronic alcoholism by apomorphine. The British journal of addiction. 1953 ; 59–66 pp.
93. http://www.c-r-a-a.info/images/colloques/Les_postcures_en_alcoologie_juin05.pdf
94. <http://www.exmed.org/exmed/seva.html>
95. I. BOULZE. L'alcoolisme : psychopathologie psychanalytique. Armand Collin. 2011

96. E. FRIT. L'alcool, toi, moi et les autres. La Tempérance. 2006. 112 p.
97. VIDAL. Edition du Vidal. 1993.
98. F. CRAIG. Toxicity of emetine. Journal of American Medical Association. 1933;1984.
99. <http://www.theriaque.org>
100. L. BEN SLAMA MD. Fiche médicament : la pilocarpine. Revue de stomatologie-chirurgie maxillofaciale. 2003 ; 104 n°4 : 245–7.
101. H. KRAGH. From disulfiram to Antabuse : the invention of a drug. Bulletin of History of chemistry. 2008 ; 33, n°2 : 82–8.
102. B. KISSIN HB. The Biology of Alcoholism: Volume 3: Clinical Pathology. Springer Science & Business Media. Plenum Press; 1974.
103. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_468454/fr/esperal
104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64035/>
105. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2008_cam-pral_103287-fra.php
106. <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/154/?sequence=22>
107. http://www.beju-addiction.ch/pdf/BejuEtaGenAlcool_nov2010_pharmacologie.pdf
108. http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/AA2012_2-ReunionSFA.pdf
109. D. RICHARD JJC. Formation n°238 : Dépendance à l'alcool. Le Moniteur des Pharmacies. 2015 Sep 19 ; N°3095, Cahier 2:8–10.
110. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64042/>
111. E.A. MOORE SW. The Promise of Low Dose Naltrexone Therapy: Potential Benefits in Cancer, Autoimmune, Neurological and Infectious Disorders. McFarmand. 2009.
112. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/revia_-_ct-7440.pdf
113. http://www.informationhospitaliere.com/medicament_14-4200-naltrexone-mylan-50-mg-comprime-pellicule-secable-propri-eacute-t-eacute-s-pharmacocin-eacute-tiques.html
114. https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/med_dep_alcool_28_mars_2015.pdf
115. B. NALPAS. Naltrexone et alcoolodépendance : efficacité et stratégies thérapeutiques. Le courrier des addictions (5). 2003 Jan–Mar ; n°1
116. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002583/WC500140303.pdf

117. Lettre d'information n°2. Avril-Mai-Juin. Centre Régionaux de Pharmacovigilance, Pharmaco-épidémie, et information sur le médicament. CHRU de Brest. CHU de Rennes. 2016.
118. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/ter/2014/20140522128804/annex_128804_fr.pdf
119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4166142/>
121. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4989362/>
122. National Institute for Health and Care Excellence. Nalmefene for reducing alcohol consumption in people with alcohol dependence: evaluation report. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta325?unlid=3629887952016628192516>
123. <http://www.nytimes.com/2000/11/14/health/genetic-studies-promise-a-path-to-better-treatment-of-addictions.html?pagewanted=all>
124. C. GARREE. Décès du Pr Olivier Ameisen à 60 ans. Le quotidien du médecin. 2013 7;
125. O. AMEISEN. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. Alcohol and alcoholism. 2005 Mar;40(2)
126. <http://www.olivierameisen.fr/baclofene/le-succes-du-pr-olivier-ameisen-dans-le-traitement-de-lalcoolisme-et-des-dependances/>
127. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/RTU-baclofene-Premieres-donnees-collectees-et-rappels-sur-les-modalites-de-prescription-Point-d-information>
128. RTU_Baclofene_Protocole_Mars-2014.pdf
129. M. BRAYER. La Recommandation Temporaire d'Utilisation : Cas du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance [Thèse d'exercice]. Bourgogne ; 2013.
130. M. FARGES. Caractérisation de la prescription et des effets du baclofène (LIORESAL®) dans le traitement des dépendances de type alcool ou autres [Thèse d'Exercice]. Université Joseph Fourier-Grenoble ; 2011.
131. B. IMBERT NS. Pharmacologie du baclofène et utilisation chez le patient alcool-dépendant. Une mise au point à l'usage du clinicien. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. Février 2016.
132. http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/SFA2012mars_Hispard.pdf

133. N. LESOUEF FB, G. MOUNIER M-NB. Efficacy of Baclofene on Abstinence and Craving in Alcohol-Dependant Patients : a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. 2014 Sep–Oct ; 69(5)
134. http://www.centres-antipoison.net/cctv/Rapport_CCTV_Baclofene_2009.pdf
135. E.M. SELLERS TT, M.K. ROMACH G. S, L.C. SOBELL MBS. Clinical efficacy of the 5-HT3 antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. p. 1994.
136. B.A.1 JONHSON JDR, M.A. JAVORS CCD, C.R. CLONINGER TJP, P.S. BORDNICK NA--D, J. HENSLER. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial. 2000.
137. A. BANKOLE DS, M.D. Medication treatment of different types of alcoholism.
138. http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/SFA2012mars_Paille.pdf
139. B.A. JOHNSON NA--D, C.L. BOWDEN CCD, J.D. ROACHE KL, M.A. JAVORS JZM. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. 2003.
140. B.A. JOHNSON NR, J.A. CAPECE FW, L. MAO KB, A. MCKAY NA-D, R.F. ANTON DAC, H.R. KRANZLER KM, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial.
141. B.A. JOHNSON NR, J.A. CAPECE FW, L. MAO KB, A. MCKAY NA-D, G. ADDOLORATO RFA, D.A. CIRAULO HRK, et al. Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial. 2008.
142. G. MARTINOTTI LO, M. FORNARO RV, D. DE BERARDIS FL, M. TORRENS MDG. Aripiprazole for relapse prevention and craving in alcohol use disorder: current evidence and future perspectives. 2016.
143. F. PAILLE G de travail sur les médicaments de la S. Oxybate de sodium (acide gamma-hydroxybutyrique ou GHB) et alcool. Société Française d'Addictologie (SFA). Février 2012.
144. ANSM. Compte-rendu de la séance du 20 mars 2014 de la Séance n°6 de la commission des stupéfiants et psychotropes. 2014 Mar.
145. <http://www.scripps.edu/news/press/2013/20131104mason.html>
146. <http://www.minerva-ebm.be/fr/article/1039>
147. <http://www.legifrance.gouv.fr>
148. <http://journee-problemes-alcool.ch/>
149. <http://www.anpaa.asso.fr/lanpaa/actualites/alcool/609-prevention-syndrome-alcoolisation-foetale>

150. <http://www.theriaque.org>

151. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/alcool/pdf/campagnes-alcool-v2.pdf>

152. <http://www.securite-routiere.gouv.fr/>

153. MOIRAND. Principes de traitement de l'alcoolodépendance. Powerpoint presented at : DU addictologie Faculté de médecine Université de Rennes 1 ; 2012.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Offrande de la bière à la déesse Nin-Harra, Sumer 3000 à 2800 avant J.C.....	p.24
Figure 2 : Hiéroglyphe symbolisant le pain.....	p.26
Figure 3 : Hiéroglyphe symbolisant la bière.....	p.26
Figure 4 : Hiéroglyphe symbolisant le repas.....	p.26
Figure 5 : Dionysos offrant une grappe de raisin à une Nymph.....	p.28
Figure 6 : L'Empire Romain à son apogée en 117 après J.C.....	p.30
Figure 7 : Distillation par un alambic issu d'un traité d'alchimie en langue arabe datant du XVIIIème siècle.....	p.35
Figure 8 : Huile sur toile - Musée Condé à Chantilly - 180x126cm - Commande de Louis XV pour la salle à manger des petits appartements du château de Versailles dite "des retours de chasse".	p.39
Figure 9 : Tableau mural sur les différences entre bons et mauvais alcool destiné aux salles de classe en 1900.....	p.43
Figure 10 : Ayer's Sarsaparilla, était un mélange à base de plantes et de 20 % d'alcool. Il était d'usage pédiatrique comme tonique, apéritif, diurétique et pour purifier le sang.....	p.44
Figure 11 : Cette « huile du sorcier » contre le rhumatisme portait bien son nom. On y retrouvait : alcool, ammoniac, camphre, chloroforme, et huile de térébenthine.....	p.44
Figure 12 : Sirop, à base d'alcool et de morphine, indiqué notamment dans les poussées dentaires, les diarrhées ou les nuits agitées.....	p.45
Figure 13 : Parker's tonic était un médicament indiqué dans le rhume ou l'asthme. Il contenait 41% d'alcool !.....	p.45
Figure 14 : Lotion indiquée dans les poussées dentaires à base d'alcool et de menthol.....	p.45
Figure 15 : Affiche de la Société Française d'Action contre l'Alcoolisme interpellant les femmes françaises.....	p.47
Figure 16 : Affiche contre la consommation d'absinthe.....	p.48
Figure 17 : Affiche relayant la loi sur l'interdiction de l'absinthe en 1915.....	p.49
Figure 18 : Paroles de la chanson « Ode au Pinard » de Max Leclerc, parues dans la revue satyrique « La Baïonnette ».....	p.51
Figure 19 : Allégorie sous la forme d'une carte ferroviaire de la tempérance évangélique.....	p.54

Figure 20 : Carte de rationnement pour le vin.....	p.55
Figure 21 : Campagne australienne contre les risques de noyades suite à une consommation excessive d'alcool. L'affiche n°1 représente un homme qui se noie dans un verre de bière. Ce message qui peut être pris au premier degré, peut également se comprendre d'un point de vue plus allégorique, en faisant à l'expression se noyer dans l'alcool ou noyer son chagrin dans l'alcool.	p.58
Figure 22 : Campagne australienne contre les risques de noyades suite à une consommation excessive d'alcool. L'affiche n°2 est le pendant féminin de l'affiche n°1, montrant que les problèmes d'alcool ne sont pas liés à un sexe, mais qu'ils peuvent bel et bien toucher tout le monde.....	p.58
Figure 23 : Système d'oxydation conduisant de l'éthanol à l'acétate.....	p.61
Figure 24 : Système d'oxydation conduisant de l'éthanol à l'acétaldéhyde via l'ADH.....	p.61
Figure 25 : Système d'oxydation conduisant de l'éthanol à l'acétaldéhyde via le système MEOS	p.61
Figure 26 : Système d'oxydation conduisant de l'éthanol à l'acétaldéhyde via la catalase.....	p.61
Figure 27 : Système d'oxydation conduisant de l'acétaldéhyde à l'acétate via l'ALDH.....	p.61
Figure 28 : Allégorie de l'abstinence n°1.....	p.84
Figure 29 : Allégorie de l'abstinence n°2.....	p.84
Figure 30 : Affiche publicitaire pour la poudre Montavon®.....	p.89
Figure 31 : Encart publicitaire pour la poudre Montavon, dans le journal « Le lexovien » le 19 février 1910.....	p.89
Figure 32 : Boite de sachet de poudre Montavon®.....	p.89
Figure 33 : Boite de comprimé ANTABUS®.....	p.91
Figure 34 : Boite d'AOTAL®.....	p.93
Figure 35 : Boite et flacon de ReVia®.....	p.95
Figure 36 : Boite et blister de Selincro®.....	p.98
Figure 37 : Signification de l'anagramme B.R.E.N.D.A.....	p.99
Figure 38 : Photographie de trois boites de baclofène Zentiva®.....	p.100
Figure 39 : Nombre de vente quotidienne de comprimés de baclofène pour l'alcool dépendance.....	p.102
Figure 40 : Signification des numéros figurant sur la figure 39.....	p.102

Figure 41 : Résumé des différents mécanismes d'action des médicaments utilisés de nos jours dans l'alcoolodépendance issu de « Le Moniteur des Pharmacies Cahier de formation n°238 septembre 2016».....	p.109
Figure 42 : La prise en charge du mésusage de l'alcool issu du VIDAL Recos® 2016 n°1/6.....	p.110
Figure 43 : La prise en charge du mésusage de l'alcool issu du VIDAL Recos® 2016 n°2/6.....	p.111
Figure 44 : La prise en charge du mésusage de l'alcool issu du VIDAL Recos® 2016 n°3/6.....	p.112
Figure 45 : La prise en charge du mésusage de l'alcool issu du VIDAL Recos® 2016 n°4/6.....	p.113
Figure 46 : La prise en charge du mésusage de l'alcool issu du VIDAL Recos® 2016 n°5/6.....	p.114
Figure 47 : La prise en charge du mésusage de l'alcool issu du VIDAL Recos® 2016 n°6/6.....	p.115
Figure 48 : Affiche du Cespharm sur « la prévention du syndrome d'alcoolisation fœtal » affiché dans les pharmacies lors de la campagne 2016.....	p.117
Figure 49 : Questionnaire AUDIT page 1/3.....	p.119
Figure 50 : Questionnaire AUDIT page 2/3.....	p.120
Figure 51 : Questionnaire AUDIT page 3/3.....	p.121
Figure 52 : Fiche médicament à donner au patient sur l'Aotal®, acamprosate.....	p.123
Figure 53 : Fiche médicament à donner au patient sur l'Espéral®, disulfirame.....	p.123
Figure 54 : Fiche médicament à donner au patient sur le Liorésal®, baclofène.....	p.123
Figure 55 : Fiche médicament à donner au patient sur le Révia®, naltrexone.....	p.124
Figure 56 : Fiche médicament à donner au patient sur le Sélincro®, nalméfène.....	p.124

TABLE DES MATIERES

SERMENT.....	5
REMERCIEMENS.....	6
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	14
PLAN.....	17
INTRODUCTION.....	18
PARTIE I : l'alcool : une drogue, un poison, et bien plus encore... ..	23
A. L'alcool : d'une drogue à un poison	24
1) L'alcool : une drogue, une boisson sacrée	24
a) La Préhistoire	24
b) La Mésopotamie	24
c) L'Egypte antique	25
d) La Grèce antique	27
e) La Rome antique	29
f) Le Christianisme	30
2) L'alcool : un remède, un symbole social, un met gastronomique	32
a) Le Moyen-Age	32
b) La Renaissance	37
3) L'alcool : un poison à la fois un démon et un héros.....	41
a) La révolution industrielle	41
b) La Grande Guerre (1914-1918).....	48
c) La prohibition américaine (1919-1933)	52
d) De la seconde guerre mondiale à nos jours.....	54
B. L'alcool : l'ennemi du corps et de l'esprit	59
1) Du verre au cerveau	59
a) Pharmacocinétique de l'éthanol.....	59
b) L'action sur les neuromédiateurs	62
(1) L'acétylcholine	63
(2) La dopamine	63

(3)	L'acide γ -amino-butérique (GABA).....	64
(4)	La noradrénaline.....	64
(5)	Les produits de condensation.....	64
(6)	Les récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA)	65
(7)	La sérotonine	65
2)	Du cerveau aux troubles.....	66
a)	Troubles dus à une intoxication aiguë	66
b)	Troubles neurologiques dus à une intoxication chronique	68
(1)	Atrophie cérébelleuse vermiennne	68
(2)	Démence alcoolique	69
(3)	Encéphalopathie de Gayet-Wernick ou Wernicke-Korsakoff.....	69
(4)	Encéphalopathie hépatique.....	70
(5)	Encéphalopathie pellagreuse ou Pellagre	71
(6)	Epilepsie.....	71
(7)	Maladie de Marchiafava-Bignami.....	72
(8)	Myélinose centropontine	72
(9)	Neuropathie / névrite optique alcoolo-tabagique	73
(10)	Polyneuropathie longueur-dépendante aiguë	73
(11)	Polyneuropathie longueur-dépendante chronique	74
(12)	Syndrome de Korsakoff	74
c)	Troubles somatiques dus à une intoxication chronique.....	74
(1)	Troubles digestifs.....	74
(2)	Troubles hépatiques	75
(3)	Troubles pancréatiques	76
(4)	Troubles cardiaques.....	76
(5)	Troubles hématologiques	78
(6)	Troubles endocrinologues et métaboliques.....	79
(7)	Les cancers.....	80
3)	Des troubles au sevrage	81
a)	Le syndrome du sevrage alcoolique.....	81
b)	La chimiothérapie des syndromes du sevrage.....	83

PARTIE II : traitements médicamenteux de l'alcoolisme.....	85
A. Evolution des traitements.....	86
1) Tu me dégoûtes !.....	86
a) De l'Antiquité au XX ^{ème} siècle : les anciens remèdes.....	86
b) De la révolution industrielle à la fin de la seconde guerre mondiale.....	87
c) 1948 : le disulfirame, ANTABUSE TM , ESPERAL [®]	90
2) Je peux vivre sans toi !.....	91
a) 1987 : l'acamprosate, AOTAL [®]	93
b) 1996 : Naltrexone, REVIA [®]	95
3) On peut quand même rester amis.....	97
a) 2013 : Nalméfène, SELINCRO [®]	97
b) 2014 : Baclofène, LIORESAL [®]	100
c) Les perspectives d'avenir.....	105
B. Rôle du pharmacien d'officine.....	116
1) Le rôle du pharmacien à l'officine.....	116
2) Le rôle du pharmacien officinal en dehors de la pharmacie.....	128
3) Différents points de vue du rôle du pharmacien.....	131
a) Rôle du pharmacien vu par une patiente.....	131
b) Rôle du pharmacien vu par médecin addictologue.....	132
c) Rôle du pharmacien vu par un pharmacien d'officine.....	133
d) Rôle du pharmacien vu par un pharmacien d'officine engagé en addictologie.....	134
CONCLUSION.....	137
ANNEXES.....	141
BIBLIOGRAPHIE.....	164
LISTE DES FIGURES.....	172
TABLES DES MATIERES.....	175

Voyage au bout de l'alcool et des traitements médicamenteux de l'alcoolisme à travers les siècles.

AUTEUR : Damien FERREIRA GOMES

RESUME :

L'alcool et ses effets sont connus depuis la préhistoire. Des valeurs différentes lui sont attribuées changeant au grès des époques et des civilisations. Néanmoins cette boisson a toujours entraîné des craintes du fait de la perte de contrôle et des troubles que pouvaient engendrer son abus. Aujourd'hui la pharmacocinétique de l'alcool est connue et une partie de sa pharmacodynamie sur les neuromédiateurs et leurs récepteurs est élucidée. Il en découle une compréhension balbutiante des mécanismes qui interviennent dans la dépendance, avec une meilleure compréhension des complications de l'alcoolodépendance sur les différents organes. Ces retentissements sur la santé générale des patients qui ont amené les chercheurs à rechercher des médicaments pour dégoûter ces patients de l'alcool, puis pour les aider à maintenir leur abstinence, pour finalement aujourd'hui faciliter la réduction de leurs consommations. De nombreuses molécules déjà existantes pourraient dans un avenir, plus ou proche être utilisées comme traitement de l'alcoolodépendance. Le pharmacien d'officine qui délivre ces médicaments en ville, outre son rôle de dispensateur, a un rôle de prévention, d'information, de dépistage, d'orientation et surtout d'écoute pour des patients qui cherchent à se confier à toute confiance de confiance à un professionnel de santé de proximité.

MOTS-CLES : Alcoolodépendance – Addiction – Histoire - Médicaments du maintien de l'abstinence et de la réduction d'alcool - Rôle du pharmacien d'officine - Santé publique.