



HAL
open science

De la réduction de la consommation d'alcool à l'abstinence : de nouvelles perspectives 2015 apportées par le Baclofène et le Nalméfène

Isabelle Mignol

► **To cite this version:**

Isabelle Mignol. De la réduction de la consommation d'alcool à l'abstinence : de nouvelles perspectives 2015 apportées par le Baclofène et le Nalméfène. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01494352

HAL Id: dumas-01494352

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01494352>

Submitted on 23 Mar 2017

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

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

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 31 août 2016

Par

MIGNOL Isabelle

Né(e) le 14/01/1990 à Montivilliers

***De la réduction de la consommation d'alcool à
l'abstinence : de nouvelles perspectives 2015
apportées par le Baclofène et le Nalméfène***

Président du jury : *Goullé, Jean-Pierre, Professeur Emérite de
L'Université de Médecine-Pharmacie de ROUEN*

Membres du jury : *Guerbet, Michel, Vice Doyen, Directeur du
département Pharmacie et Professeur de L'Université de Médecine-
Pharmacie de ROUEN*

*Daimé, Patrick, Spécialiste en Médecine Générale
Praticien Hospitalier en Addictologie au CHU Rouen, Secrétaire Général
de l'ANPAA (association nationale de prévention en alcoologie et
addictologie)*

Remerciements

Je remercie en premier lieu mon directeur de thèse, le Professeur Jean-Pierre Goullé pour sa confiance, son aide précieuse et ses corrections tout au long de la rédaction de cette thèse. Il a toujours été disponible pour répondre à mes questions. Son expérience dans le domaine de l'alcoologie et ses connaissances sur le sujet m'ont été extrêmement utiles pour l'élaboration de ma thèse, tout en me laissant une grande autonomie sur la direction que je voulais prendre.

Je remercie le Professeur Michel Guerbet, Vice-Doyen de la Faculté et le Docteur Patrick Daimé, Président de l'Ordre des Médecins de Seine-Maritime et médecin en CSAPA, de me faire l'honneur de leur présence au sein du jury.

Je remercie mes parents et ma sœur de m'avoir soutenue dans ce projet et plus généralement tout au long de ma scolarité. Je remercie plus particulièrement ma mère, le Docteur Sylvie Mignol, pour ses conseils et ses relectures tout au long de la rédaction de ma thèse, et pour son soutien sans faille durant mes études.

Je remercie mon grand-père, le Professeur René Laumonier, pour son soutien durant mes études et sa gentillesse.

Je remercie les pharmaciens et les équipes officinales qui m'ont formé tout au long de mes études à exercer le beau métier de pharmacien. Je remercie en particulier mon maître de stage de sixième année, Mme le Dr. Sylvie Roux et tout l'équipe de la pharmacie de la Belle Etoile à Montivilliers : merci pour votre patience et vos précieux conseils.

Je remercie l'ensemble des enseignants de la Faculté de Pharmacie de Rouen pour les connaissances et les enseignements qu'ils nous ont délivrés tout au long de ces six années d'études, pour nous préparer au mieux à notre métier de pharmacien.

Je remercie mes camarades de promotion de la faculté de Rouen en particulier Alexia, Fanny, Antoine, Camille et Domitille, pour ces belles années d'études en leur compagnie.

Je remercie mon amie Clémentine pour son amitié et son soutien inconditionnel depuis notre année de CM1.

Je remercie la famille Sens : Françoise, Denis, Clémentine, Charlotte, Paul, Pierre-Denis, Caroline, Léa, Nicolas, Dina et Julien, pour sa présence et son soutien.

Enfin je remercie plus particulièrement Nicolas, pour tout ce qu'il m'a apporté ces six dernières années, pour son aide et ses conseils tout au long de mes études jusqu'à la rédaction de cette thèse.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
(surnombre)		
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (surnombre)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (surnombre)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (surnombre)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLEIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel MARION-LETELLIER	UFR	Physiologie
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine RONDANINO	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEU	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
---------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
---------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
----------------------	-----	-------------------

Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
--------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
------------------------	-----	-------------------

Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale
--------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
--------------------------	-----	-------------------

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ - Saint Julien Rouen

Table des matières

Remerciements.....	2
Liste des enseignants-chercheurs	4
Table des matières	13
Liste des tableaux	17
Liste des figures	18
Liste des abréviations.....	21
Introduction	23
1. Première partie : la dépendance à l'alcool.....	26
1.1. Généralités sur l'addiction à l'alcool.....	26
1.1.1. Qu'est-ce que l'alcool ?	26
1.1.1.1. Etymologie.....	26
1.1.1.2. Propriétés physico-chimiques.....	26
1.1.1.3. Modes d'obtention de l'alcool.....	27
1.1.2. Historique : la place de l'alcool dans notre société hier et aujourd'hui	28
1.1.2.1. Antiquité	28
1.1.2.2. Moyen-âge	29
1.1.2.3. Renaissance et révolution française.....	29
1.1.2.4. Temps modernes	30
1.1.3. Définition des modes de consommation de l'alcool.....	34
1.1.3.1. Le non-usage (ou non-consommation)	35
1.1.3.2. L'usage (ou consommation modérée)	35
1.1.3.3. L'usage à risque (consommation à risque)	36
1.1.3.4. L'usage nocif (consommation à problèmes).....	36
1.1.3.5. L'usage avec dépendance (alcoolo-dépendance).....	36
1.1.3.6. L'ivresse.....	37
1.1.3.7. Les critères diagnostiques du DSM	37
1.1.4. Quelques chiffres sur le consommation d'alcool en France	40

1.2. Neurobiologie de la dépendance à l'alcool.....	44
1.2.1. Le système de récompense.....	44
1.2.2. Structures.....	48
1.2.3. Fonctionnement neuronal du système de récompense.....	49
1.2.4. Action de l'alcool sur le système de récompense.....	51
1.2.4.1. Effets de l'alcool sur la transmission glutamatergique.....	52
1.2.4.2. Effets de l'alcool sur la transmission GABAergique.....	54
1.2.4.3. Effets de l'alcool sur les récepteurs opioïdes.....	55
1.3. Facteurs de risque et conséquences délétères de la consommation d'alcool.....	55
1.3.1. Facteurs de risque.....	55
1.3.1.1. Modes de consommation à risque.....	55
1.3.1.2. Facteurs de risque liés au produit.....	56
1.3.1.3. Facteurs de risque individuels.....	56
1.3.1.4. Facteurs de risque environnementaux.....	56
1.3.2. Métabolisme de l'éthanol et conséquences biochimiques.....	57
1.3.2.1. Métabolisme de l'éthanol.....	57
1.3.2.2. Conséquences biochimiques du métabolisme de l'éthanol.....	60
1.3.3. Conséquences délétères de la consommation d'alcool.....	61
1.3.3.1. Conséquences physiopathologiques d'une intoxication à l'éthanol.....	61
1.3.3.2. Conséquences délétères sur la santé de la consommation d'alcool.....	62
1.3.3.3. Quelques pathologies spécifiques de la consommation d'alcool.....	63
1.3.3.4. Conséquences sur l'organisme d'un sevrage en alcool.....	67
1.3.3.5. Conséquences délétères de l'alcool : aspect judiciaire.....	68
1.4. Les structures d'accueil pour les patients alcoolo-dépendants.....	69
1.4.1. Structures médicales non spécialisées.....	69
1.4.1.1. Médecine générale.....	69
1.4.1.2. Médecine du travail.....	69
1.4.2. Structures médicales spécialisées.....	69
1.4.2.1. En ambulatoire : les CSAPA.....	69
1.4.2.2. Structures d'accueil hospitalières.....	70

1.4.3. Structures non médicales : les associations d'entraide	72
2. Pharmacologie des traitements de l'alcool-dépendance	74
2.1. Médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché pour le maintien de l'abstinence	74
2.1.1. Disulfirame (Espéral®).....	74
2.1.1.1. Monographie	74
2.1.1.2. Etudes.....	77
2.1.2. Acamprosate (Aotal®).....	78
2.1.2.1. Monographie	78
2.1.2.2. Etudes.....	82
2.1.3. Naltrexone (Revia®).....	83
2.1.3.1. Monographie	83
2.1.3.2. Etudes.....	86
2.2. Le baclofène	87
2.2.1. Monographie (anciennes indications)	88
2.2.2. L'utilisation du baclofène dans la dépendance à l'alcool	93
2.2.2.1. Le mécanisme d'action du baclofène dans la dépendance à l'alcool	93
2.2.2.2. La genèse de la RTU : la découverte du Dr. Olivier Ameisen	95
2.2.2.3. Les études sur lesquelles se fonde la RTU	97
2.2.2.4. La Recommandation temporaire d'utilisation	102
2.3. Nalméfène (Selincro®)	108
2.3.1. Monographie.....	108
2.3.2. Etudes réalisées sur le Selincro®	117
3. Troisième partie : nouvelles perspectives.....	126
3.1. Etudes sur la baclofène à haut dosage.....	126
3.1.1. Etude Bacloville	126
3.1.2. Etude ALPADIR.....	130
3.1.3. Etude BACLAD	132
3.2. La RTU du baclofène remise en cause	136
3.2.1. Quelques chiffres de la prescription sous RTU	136
3.2.2. Les points problématiques de la RTU	138
3.2.3. La prescription de baclofène en pratique	140

3.3. Les nouveaux traitements de la dépendance à l'alcool : de la controverse aux nouvelles recommandations de traitement.....	146
3.3.1. De nouveaux traitements controversés.....	146
3.3.2. Le dépistage de la dépendance à l'alcool et les nouvelles recommandations de prise en charge	147
3.3.2.1. Le dépistage	147
3.3.2.2. Les recommandations de prise en charge	151
Conclusion.....	153
Annexe n°1	155
Annexe n°2	165
Bibliographie.....	166
Serment de Galien	176
Résumé	177

Liste des tableaux :

Tableau n°1 : comparatif des critères du DSM IV et du DSM V.....	40
Tableaux n° 2 et n°3 : fréquence de l'usage régulier de l'alcool chez les adultes de 18 à 64 ans et chez les adolescents de 17 ans.....	42
Tableau n°4 : effets neurochimiques de l'éthanol	52
Tableau n° 5 : mécanisme des interactions entre alcool et médicaments.....	60
Tableau n°6 : présentation des résultats de l'étude de Beaurepaire 2012	101
Tableau n°7 : effets indésirables du nalméfène	114
Tableau n°8 : répartition des posologie durant l'étude BACLAD	134

Liste des figures :

Figure 1 : formule développée de l'éthanol	26
Figure 2 : la fermentation alcoolique	27
Figure 3 : le procédé de distillation	28
Figure 4 : affiche de 1910.....	31
Figure 5 : campagne publicitaire de 2003	33
Figure 6 : pyramide des usages de l'alcool	34
Figure 7 : le verre standard d'alcool.....	36
Figure 8 : Consommation d'alcool, de vins, de spiritueux et de bières en équivalent litres d'alcool pur, 1961-2011	41
Figure 9 : fréquence de l'usage quotidien d'alcool au cours des douze derniers mois par âge et par sexe, 2010 (en %).....	43
Figure 10 : schéma du conditionnement pavlovien.....	45
Figure 11 : le rat appuie sur le levier pour stimuler électriquement son système de récompense	46
Figure 12 : Circuit neuronal impliqué dans la dépendance	47
Figure 13 : voies dopaminergiques mésolimbiques	48
Figure 14 : principales projections dopaminergiques, gabaergiques et glutamatergiques du système mésocorticolimbique	50
Figure 15 : effet des projections dopaminergiques, glutamatergiques et des opioïdes sur les neurones moyens épineux gabaergiques du noyau accumbens.....	51
Figure 16 : les récepteurs ionotropiques et métabotropiques dans la synapse	53
Figure 17 : Variations dans la transmission glutamatergique en fonction de la consommation et de l'état de dépendance à l'alcool	53
Figure 18 : variations dans la transmission gabaergique en fonction de la consommation et de l'état de dépendance à l'alcool	54

Figure n°19 : Interactions entre le produit, l'individu et son environnement : facteurs de risque	57
Figure n°20 : Métabolisme oxydatif de l'éthanol.....	59
Figure n° 21 : Développement anormal du cerveau dans le syndrome d'alcoolisation fœtal ..	66
Figure n°22 : malformations de la face pouvant être rencontrées dans le SAF	66
Figure n° 23: à gauche cerveau d'un enfant normal. A droite cerveau d'un enfant de même âge présentant un SAF.....	67
Figure n°24 : Représentation schématique des mécanismes d'action de l'acamprosate.....	80
Figure n°25 : conditionnement du baclofène Zentiva®	88
Figure n°26 : schéma du récepteur GABA _B	94
Figure n°27 : portrait du Dr. Olivier Ameisen	95
Figure n°28 : conditionnement extérieur et intérieur du Selincro®.....	108
Figure n°29 : mécanisme d'action du Selincro®	111
Figure n° 30 : calendrier permettant de reporter la consommation journalière d'alcool	119
Figure n°31 : exemples de verres standard contenus dans les boissons alcooliques.....	120
Figure n°32 : schéma récapitulatif des mécanismes des traitements de la dépendance à l'alcool	125
Figure n°33 : diagramme présentant les résultats de l'étude BACLAD	135
Figure n°34 : évolution des ventes du baclofène dans l'indication de la dépendance à l'alcool depuis 2008	138
Figure n°35 : schéma représentant l'évolution de la posologie de baclofène au cours du traitement de l'alcool-dépendance.....	140
Figure n°36 : Pharmacocinétique d'une prise unique de 10 mg de baclofène	142
Figure n°37 : comparaison de la pharmacocinétique d'un schéma en trois prises matin midi et soir et d'un schéma ciblant le craving à 18 heures pour une posologie journalière à 120 mg	143

Figure n°38 : exemple de double ciblage pour un craving survenant à 12h et à 18h avec une posologie journalière à 120 mg	143
Figure n°39 : schéma représentant les recommandations de prise en charge globale du patient alcoolo-dépendant	152

Liste des abréviations

AA : alcooliques anonymes

ADH : alcool déshydrogénase

ALAT : alanine amino-transférases

ALDH : aldéhyde déshydrogénase

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASAT : aspartate amino-transférases

ATV : aire tegmentale ventrale

AUC : area under the curve ou aire sous la courbe

AUDIT : alcohol use disorders test

CCAA : centre de cure ambulatoire en alcoologie

CDT : transferrine déficiente en carbohydrate ou transferrine désyalylée

Cmax : concentration maximale

CNIL : commission nationale informatique et libertés

CNRS : centre national de la recherche scientifique

CSAPA : centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

CSST : centre de soins spécialisés pour toxicomanes

DSM : diagnostic and statistical manual of mental disorders ou manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

EG : éthylglucuronide

ELSA : équipes de liaison et de soins en addictologie

FAAEs : esters éthyliques d'acides gras

FDA : food and drug administration

FMT : faisceau médian du télencéphale

GABA : acide gamma-aminobutyrique

GGT ou γ -GT : gamma-glutamyl transférases

GHB : acide gamma-hydroxybutyrique

HPST : hôpitaux patients santé territoires

HSF : heat shock factor

INPES : institut national de prévention et d'éducation pour la santé

INR : international normalized ratio

LCR : liquide céphalo-rachidien

MEOS : système microsomial d'oxydation de l'éthanol

MILDECA : mission interministérielle de la lutte contre les drogues et les conduites addictives

NAD : nicotinamide adénine dinucléotide (forme oxydée)

NADH₂ : nicotinamide adénine dinucléotide (forme réduite)

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

OMS : organisation mondiale de la santé

PV : pallidum ventral

RESAB : réseau addiction baclofène

RTU : recommandation temporaire d'utilisation

SAF : syndrome d'alcoolisation fœtale

SMR : service médical rendu

SNC : système nerveux central

SSR : soins de suite et de réadaptation

TLFB : timeline followback

UGT : UDP(Uridine-5-diphosphate)-glycosyltransférase

UIA : unité internationale d'alcool

Vd : volume de distribution

VGM : volume globulaire moyen

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Introduction :

La réduction de la consommation excessive d'alcool est un enjeu majeur de santé publique en France et dans le monde. En 2012, 3,3 millions de personnes sont mortes à cause de l'alcool dans le monde, ce qui correspond à un décès toutes les 10 secondes (Organisation mondiale de la santé 2014). Responsable d'environ 49 000 morts pour la seule année 2009 en France, notamment par cancers, maladies cardiovasculaires et maladies digestives (Guerin et al. 2013), l'alcool provoque sur la santé des dommages considérables et particulièrement des troubles neurologiques et des troubles cognitifs. La consommation d'alcool est également en cause dans de nombreux accidents de la route : en 2011, l'alcool est la cause de trois accidents mortels sur dix (Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2013). Au niveau mondial, l'alcool est reconnu comme le troisième facteur de risque de morbidité après l'hypertension artérielle et le tabac, et le quatrième en Europe après le surpoids (Lim et al. 2012) ; l'alcool étant la seconde cause de mortalité évitable après le tabac (Institut de Veille Sanitaire et Møller 2013). Le coût financier de l'alcool en France reste également non négligeable : le « coût social » de l'alcool est estimé à 120 milliards d'euros pour l'année 2010, ce chiffre intégrant les recettes engendrées par les taxes (Kopp 2015). L'alcool est la première cause d'hospitalisation en France, comptabilisant plus de 580 000 séjours en 2012 (hors psychiatrie et centres de soins de suite et de réadaptation), soit 2,2% de l'ensemble des séjours pour un coût estimé à près de 3,6% de l'ensemble des dépenses hospitalières (Paille F, Reynaud M. 2015).

Le tabac et l'alcool sont les substances psychoactives les plus consommées en France. La consommation d'alcool, et surtout de vin, est une tradition bien ancrée dans la culture française ; que ce soit dans le quotidien ou à l'occasion d'évènements festifs. L'alcool est consommé occasionnellement par une très large majorité de français et l'usage quotidien de l'alcool concerne en 2010 18% des hommes de 18 à 75 ans et 6% des femmes (Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2013).

La France était au début des années 1960 le plus important consommateur d'alcool au monde avec plus de 25 litres d'alcool pur consommés par personne de plus de 15 ans en 1960. Elle occupe aujourd'hui la 8^{ème} place des consommateurs d'alcool dans l'Union Européenne (après le Portugal, la République Tchèque, la Finlande, la Hongrie, la Lituanie, la Roumanie et la Slovaquie) avec 12,2 litres d'alcool pur consommés par personne de plus de 15 ans en 2010, ce qui correspond à trois verres d'alcool standard par jour (Organisation mondiale de la

santé 2014). Bien que les chiffres de la consommation d'alcool des français soient en baisse depuis les années 60, cette diminution se stabilise depuis la fin des années 2000 avec une augmentation des comportements d'alcoolisation ponctuelle importante (définie par une prise de 5 à 6 verres d'alcool standard en une seule occasion) depuis 2005 chez les jeunes de 17 à 25 ans et notamment chez les jeunes femmes (Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2013).

La quantité totale consommée et la façon de consommer d'alcool sont des variables importantes de la toxicité de l'alcool. Cette toxicité peut s'exercer dès le stade embryonnaire si la femme enceinte consomme de l'alcool avec comme conséquence le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF). L'abus d'alcool n'est pas dangereux uniquement pour le buveur : la proportion de décès attribuable aux effets à autrui de la consommation d'alcool est estimée à 3,3% en 2012 (Organisation mondiale de la santé 2012).

Les pouvoirs publics ont progressivement fait de la lutte contre l'alcoolisme une priorité de santé publique, en multipliant les campagnes d'information à destination du grand public dans les médias ou dans les établissements scolaires, ou en agissant en matière de répression de l'alcool au volant. D'après un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) relatant les dix mesures les plus efficaces pour réduire les maladies non transmissibles, trois concernent l'alcool : restreindre l'accès à la vente de détail des boissons alcooliques, renforcer les interdictions de publicité, augmenter les taxes sur l'alcool (Alwan et World Health Organization 2011). Or on assiste à une remise en cause de la loi Evin de 1991 qui règlementait strictement la publicité en matière d'alcool avec en 2009 l'autorisation de la publicité pour l'alcool sur internet et en 2015 la publication d'un décret assouplissant considérablement la législation en matière de publicité sur l'alcool (www.senat.fr 2015). L'alcool reste également très peu taxé par rapport au tabac et par rapport à d'autres pays européens, notamment grâce à la puissance des lobbys viticoles en France. Le lien entre la dose d'alcool consommée et les conséquences néfastes pose la question de l'existence d'un seuil au-dessous duquel le risque serait inexistant ou négligeable. En France, le seuil communément admis est de trois verres d'alcool standard par jour chez les hommes et deux verres chez les femmes. Ces seuils sont actuellement en débat, notamment en ce qui concerne le risque de cancer (Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2013).

Il a été montré qu'une diminution de la consommation réduisait déjà considérablement les risques impliqués par une consommation excessive d'alcool, que ce soit

la fréquence des accidents ou la mortalité (Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2013). Pour les patients souffrant d'alcool-dépendance, les recommandations préconisaient jusqu'à récemment uniquement l'abstinence totale et définitive d'alcool (Reynaud 2006). Pour ce faire, des thérapeutiques existent pour faciliter la prise en charge de ces malades : le disulfirame (Espéral®) inhibiteur de l'aldéhyde deshydrogénase ; l'acamprosate (Aotal®) modulateur des récepteurs du glutamate type NMDA ; et la naltrexone (Revia®) antagoniste opioïde. Cependant, l'abstinence totale d'alcool est un objectif difficile à atteindre pour de nombreux patients et peut être source d'échec du sevrage.

Deux nouveaux traitements de l'alcool-dépendance sont arrivés sur le marché à l'heure actuelle et vont peut-être pouvoir changer la donne, car leur objectif thérapeutique vise à diminuer la consommation d'alcool de l'individu pour revenir à une consommation à moindre risque et ne prône plus seulement l'abstinence.

Le baclofène (Lioresal®), agoniste des récepteurs GABA B, dispose depuis 1974 d'une AMM dans le traitement symptomatique des spasticités chroniques sévères. C'est en 2005 qu'un article du Dr. O. Ameisen décrit que le baclofène pris à posologie élevée pourrait avoir un effet sur la dépendance à l'alcool ; mais c'est seulement à partir de 2008, date de publication de son livre *Le Dernier Verre* destiné au grand public, que débute l'engouement pour ce traitement avec une augmentation notable des prescriptions. Depuis, de nombreuses études ont été entreprises pour légitimer la place du baclofène dans cette indication. Longtemps prescrit hors AMM, ce médicament dispose depuis 2013 d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) encadrant sa prescription.

Le nalméfène (Selincro®), modulateur des récepteur opioïdes, dispose d'une AMM européenne depuis 2013. Il est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé (supérieure à 60 g/jour pour les hommes et 40 g/jour pour les femmes), en alternative à un sevrage. Ces deux traitements doivent être prescrits dans le cadre d'une prise en charge globale et multidisciplinaire, que ce soit sur le plan médical, psychologique et social.

Ces nouvelles molécules permettent de proposer une aide pour les personnes alcool-dépendantes qui ne sont pas prêtes à l'abstinence en première intention, une réduction de leur consommation étant de toute façon bénéfique pour leur état de santé global. Ces traitements ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques intéressantes pour le traitement de l'usage nocif de l'alcool.

1. Première partie : la dépendance à l'alcool

1.1. Généralités sur l'addiction à l'alcool

1.1.1. Qu'est ce que l'alcool ?

1.1.1.1. Etymologie

Le mot alcool provient de l'arabe « AL KOHL » qui signifie « ce qui est très subtil » et est introduit au XVIème siècle dans la langue française sous son orthographe actuelle. La transposition du mot « alcohol » au sens d' « élément très fin et très pur » à celui d' « essence obtenue par distillation » puis à celui d' « esprit de vin » serait une création du savant Paracelse qui vécut au début du XVIème siècle (Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales 2012).

1.1.1.2. Propriétés physico-chimiques

L'éthanol pur est un liquide incolore, volatil et inflammable, possédant une odeur forte caractéristique et une saveur brûlante. Il est miscible à l'eau, aux autres alcools et aux solvants organiques. Il absorbe dans l'infrarouge à 3,4 µm (liaison carbone-hydrogène) et à 9,4 µm (liaison carbone-hydroxyle) et possède des propriétés réductrices (Goullé et Guerbet 2015).

La formule brute de l'éthanol est CH₃CH₂OH, et sa formule développée est la suivante :

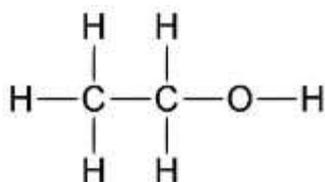


Figure 1 : formule développée de l'éthanol.

Sa masse molaire est de 46,07 g.mol⁻¹ et sa densité est de 0,789.

Le point de fusion de l'éthanol se situe à -114,5°C, son point d'ébullition à 78,3°C.

1.1.1.3. Modes d'obtention de l'alcool

- La fermentation :

La fermentation alcoolique est le processus biochimique par lequel des sucres (et notamment le glucose) sont transformés en alcool ou éthanol dans un milieu liquide privé d'air, sous l'action des levures.

Les premières étapes de la fermentation alcoolique sont celles de la glycolyse. Cette voie est un ensemble de réactions qui transforment une molécule de D-glucose en deux molécules de pyruvate. Chez les levures, en conditions anaérobies, le NADH_2 est réoxydé en NAD lors de la formation d'éthanol, catalysée par l'alcool déshydrogénase.

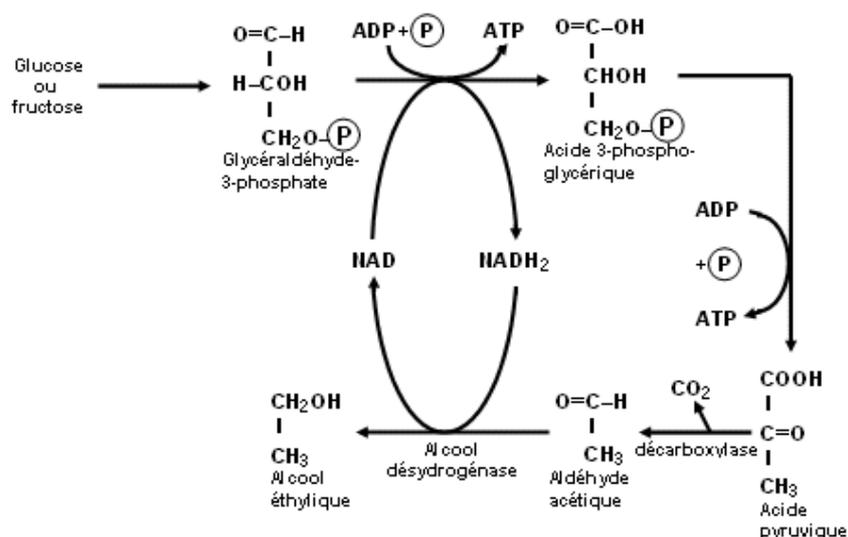


Figure 2 : la fermentation alcoolique (Christin et Junod 2004).

Les boissons fermentées peuvent atteindre une concentration maximale d'alcool de 18°. Au-delà, les levures, qui supportent mal des concentrations plus élevées, sont détruites. La production d'alcool par la fermentation de fruits ou de céréales est relativement simple. Des végétaux très divers peuvent être utilisés: riz, céréales, raisins, cerises, dattes, prunes, bananes, figes de barbarie, etc. (Addiction Suisse 2011)

- La distillation :

La distillation est un procédé de séparation de mélange de substances liquides dont les températures d'ébullition sont différentes, et permet ainsi de séparer les constituants d'un mélange homogène. Les spiritueux sont obtenus par distillation de l'alcool fermenté en tirant

parti de la différence entre le point d'ébullition de l'alcool et celui de l'eau. L'alcool est chauffé, il s'évapore puis se condense sous le couvercle de l'appareil chauffé sous la forme d'un liquide alcoolique plus concentré qu'on laisse s'écouler dans un récipient séparé et refroidi. Ce liquide peut ensuite être réchauffé; à chaque passage, il reste de l'eau dans la cuve et la teneur en alcool du distillat augmente. Pour obtenir de l'alcool à plus de 18°, il faut distiller l'alcool. (Addiction Suisse 2011)

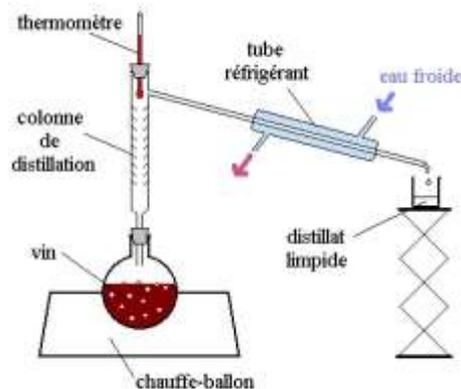


Figure 3 : le procédé de distillation (www.google.fr/imghp).

1.1.2. Historique : la place de l'alcool dans notre société hier et aujourd'hui

1.1.2.1. *Antiquité*

La consommation d'alcool apparaît très tôt dans le développement de la civilisation : on retrouve sa trace dès la préhistoire, avant même l'apparition de l'agriculture ou la sédentarisation des peuples. Sa découverte s'est probablement faite au hasard de la fermentation naturelle des produits alimentaires. Si la consommation de vin est identifiée dans les mythologies antiques avec le culte de Dionysos en Grèce et de Bacchus à Rome, c'est la bière qui serait la plus ancienne : retrouvée dès 3000 avant JC chez les sumériens, son utilisation serait même antérieure à l'invention de la charrue. Chez les égyptiens, les hiéroglyphes symbolisant le repas représentent du pain et de la bière. Des papyrus détaillent les étapes de la fabrication, de la production et de la commercialisation de la bière et du vin. Des mises en garde contre l'ivresse et ses conséquences sont déjà formulées à cette période.

Dans l'empire romain, la consommation d'alcool concerne d'abord les élites intellectuelles puis le peuple. Dans les ruines de Pompéi, 200 tavernes sont encore visibles de nos jours. La colline du Monte Testaccio à Rome qui culmine à 35m tient son nom des tessons d'amphores

qui la composent. De nombreux empereurs romains sont connus comme étant alcooliques notamment Tibère ainsi que le barbare Attila.

Le vin est apporté en Gaule par les grecs puis par les romains et les premiers viticulteurs sont des vétérans des légions romaines. Pour les chrétiens qui succèdent aux romains, offrir du vin est le signe d'une haute position sociale et le symbole de la civilisation s'opposant aux barbares. C'est ainsi que partout en Europe des vignes sont plantées autour des abbayes et que les moines commencent également à brasser la bière et à fabriquer des liqueurs (Reynaud 2006) (Addiction Suisse 2011).

1.1.2.2.Moyen-âge

Les croyances religieuses européennes glorifient le vin comme breuvage reliant l'humain et le divin : le « sang du Christ ». La bière en revanche est la « boisson des pauvres et des barbares ». Au moyen-âge, elle occupe une place importante dans l'alimentation en Europe centrale et du nord, et ce jusqu'au XVIIe siècle, avec par exemple la préparation de la soupe à la bière pour le matin. En effet à cette époque, l'eau est souvent impropre à la consommation et boire de l'alcool est alors considéré comme meilleur pour la santé.

L'eau de vie, apparue au moyen-âge avec la découverte de la distillation par les alchimistes qui tentaient d'obtenir l'élixir de longue vie, prend véritablement son essor à partir du XVIIIe siècle. Sa consommation est croissante à partir de 1700 dans les milieux militaires. Jusqu'à la fin du XVème siècle, l'alcool distillé est un remède précieux dispensé uniquement chez les apothicaires. Il est alors acheté par des riches citadins qui lui reconnaissent des vertus fortifiantes.

Au moyen-âge les premières réglementations du commerce du vin apparaissent : le marché du vin s'accompagne de charges, d'impôts et de privilèges (Reynaud 2006)(Addiction Suisse 2011).

1.1.2.3.Renaissance et Révolution française

Pendant longtemps la consommation d'alcool dépend des récoltes et donc essentiellement des conditions climatiques. Puis grâce aux avancées techniques et culturelles et notamment dans le domaine de la conservation, des boissons alcooliques de meilleure qualité sont produites avec l'apparition des premiers grands crus à la Renaissance. La consommation se modifie

également avec les codes de la société de l'Ancien Régime. Les personnes distinguées ajoutent de l'eau dans leur vin alors que les « ivrognes » le boivent pur.

Les nobles et les bourgeois de l'Ancien Régime consomment régulièrement du vin et des liqueurs : seuls les privilégiés et leurs domestiques pouvaient être alcoolo-dépendants avant la Révolution. Pour les gens du peuple, c'est seulement le dimanche lors des « guinguettes » que la consommation d'alcool est possible. Le prix du vin est multiplié par trois lorsqu'il franchit les portes de Paris. Le 12 juillet 1789, le mur des fermiers généraux (barrières pour payer l'octroi à l'entrée de Paris) est pillé et le vin peut ainsi passer librement pendant plusieurs journées. Pendant la Révolution, le vin joue un rôle important, en particulier lors des massacres de 1792, de par son effet désinhibiteur et anxiolytique. Dès la fin de la révolution, le prix du vin augmente de nouveau et sa consommation se raréfie (Reynaud 2006) (Addiction Suisse 2011).

1.1.2.4. Temps modernes

Au XIX^{ème} siècle, la révolution industrielle bouleverse les modes de production et de transport de l'alcool (en particulier avec l'apparition du chemin de fer), ce qui entraîne irrémédiablement une augmentation massive des ventes. Les premières régions industrielles (bassins houillers) sont aussi les premiers endroits où l'alcoolisation de masse se manifeste, les travailleurs précaires ayant recours à l'alcool pour supporter leurs conditions de travail et de vie pénibles. La consommation moyenne et les excès augmentent régulièrement depuis le début de l'industrialisation avec des conséquences médicales et sociales notamment sur l'espérance de vie.

Avant le XX^{ème} siècle, l'alcoolisation n'est pas un problème de santé publique. En effet les épidémies, les famines et les problèmes d'eau potable sont prépondérants et l'espérance de vie réduite, de ce fait, les pathologies du buveur chronique n'ont pas le temps de se développer. La consommation de l'alcool est d'ailleurs défendue de par son pouvoir antiseptique et « médical ». (Reynaud 2006)

Le terme « alcoolisme » est introduit en 1849 par un médecin suédois, Magnus Huss, après qu'il ait constaté la fréquence des altérations hépatiques, cardiaques et neurologiques touchant la population hospitalière de Stockholm. Il définit alors le terme d'alcoolisme qui se substitue à celui alors en vigueur d'ivrognerie. La définition universellement reconnue pendant une centaine d'année est la suivante : "ensemble des conséquences pathologiques

d'une consommation excessive de boissons alcooliques ». En 1951, le Dr. Pierre Fouquet définira le malade alcoolique comme « celui qui a perdu la liberté de s'abstenir de boire ». Les premiers mouvements anti-alcool naissent sous l'influence des publications scientifiques et des écrits des écrivains du XIXème siècle comme Zola ou Dickens. L'association contre l'abus de boissons alcooliques est créée en 1872 sous l'impulsion de nombreux membres de l'Académie de médecine. Le 13 février 1873 est promulguée la loi sur la répression de l'ivresse publique, aujourd'hui article L.3341-I du Code de la santé publique (Association Nationale de Prévention en Alcoolologie et Addictologie).

A la veille de la première guerre mondiale, l'association réunit près de 500 000 signatures pour une pétition demandant l'interdiction de l'absinthe. La « fée verte », boisson anisée pouvant titrer plus de 70 degrés alcooliques, est une boisson très prisée au XIXème siècle notamment par les artistes, tels Van-Gogh, Verlaine ou Toulouse-Lautrec, et a pour réputation de rendre fou. Elle est interdite en 1915 et est de nouveau autorisée depuis 2011. Les « dangers de l'alcool au point de vue de l'hygiène et de la morale » sont enseignés de manière obligatoire à l'école à partir de 1895 (Addiction Suisse 2011) (Thomas 2007).

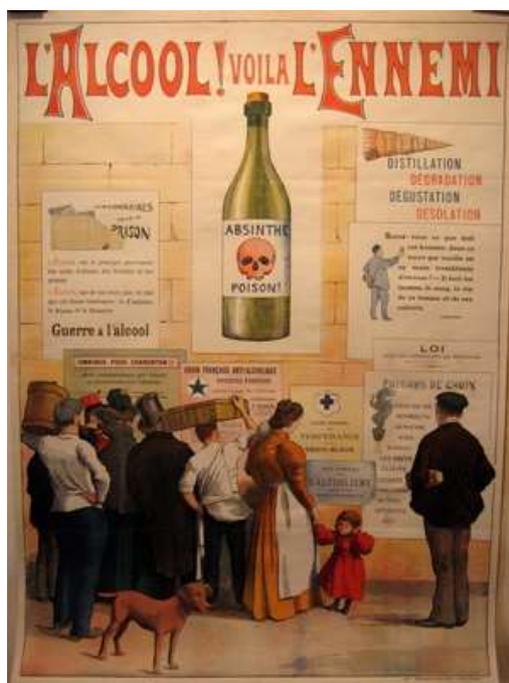


Figure 4 : affiche de 1910 (<http://museeabsinthe.com/posters.html>).

Lors de la première guerre mondiale, les poilus consomment de l'alcool dans les tranchées : le vin devient le « pinard » et l'eau de vie la « gnôle ». Le vin est consommé notamment pour ses effets désinhibiteurs et anxiolytiques. Sa consommation augmente à l'entre-deux-guerres

et diminue brusquement avec l'occupation en 1940 ; avant de progresser fortement dans les années 1950 (Reynaud 2006).

C'est seulement à partir des années 1960 que la consommation va progressivement diminuer.

Aux Etats-Unis, les problèmes économiques et sociaux induits par l'alcool prennent une telle ampleur que la prohibition, c'est-à-dire l'interdiction de la production et de la vente d'alcool mais pas de sa consommation, est mise en place dans de nombreux états avant d'être effective au niveau national en 1920. Elle ne prendra fin qu'en 1933. En 1935 apparaît aux Etats-Unis l'association des Alcooliques Anonymes, issue de la rencontre entre deux anciens buveurs devenus abstinents (Addiction Suisse 2011).

Sur le plan médical, des services hospitaliers spécialisés dans la prise en charge des malades alcooliques s'ouvrent (comme l'hôpital psychiatrique de Sainte-Anne à Paris en 1922). Concernant les traitements médicamenteux, l'apomorphine, une molécule qui provoque des nausées et vomissements, est utilisée dans ce qui s'appelle les cures de dégoûts, dans les années 30. Le disulfirame est découvert en 1948 et est utilisé pour des cures ambulatoires.

La vente et la consommation d'alcool dans les débits de boissons sont progressivement soumises à autorisation (loi du 24 septembre 1941). Seuls les établissements détenteurs de la licence IV sont autorisés durant certains horaires à mettre en vente des boissons contenant de l'alcool.

A partir de 1954, le gouvernement de Pierre Mendès France prend des mesures en faveur de la réduction de l'offre de boissons alcooliques et de la réglementation des points de vente notamment sur le lieu de travail. Le privilège de bouilleur de cru disparaît en 1960. Ces personnes, habilitées à produire leurs propres eaux de vies, bénéficiaient depuis Napoléon 1^{er} d'un privilège héréditaire donnant droit à une exonération de taxes sur les dix premiers litres d'alcool pur produits (Thomas 2007).

A partir de 1965, la conduite en état d'ivresse est un délit, mais seule la notion de concentration anormalement élevée est avancée. La loi du 9 juillet 1970 fixe le seuil légal de l'alcoolémie au volant à 0,8 g/L de sang pour la contravention et à 1,2 g/L pour le délit. A partir de 1978, les contrôles d'alcoolémie sont effectués même en l'absence d'infraction ou d'accident. La loi du 8 décembre 1983 met en place une concentration légale unique à 0,8 g/L de sang ou 0,40 mg/L d'air expiré au-dessus duquel la conduite en état d'ivresse est un délit.

A partir du 11 juillet 1994 une alcoolémie au volant à 0,7 g/L de sang est punie par une contravention, et le 28 août 1995, le seuil légal de l'alcoolémie au volant est porté à 0,5 g/L de sang soit 0,25 mg/L d'air expiré pour la contravention, ce qui correspond en moyenne à deux verres de vin. En 2004, ce seuil est porté à 0,2 g/L chez les conducteurs de transports en commun routiers, ce qui correspond à l'abstinence car dès le premier verre ce seuil peut être dépassé. Depuis 2015, cette concentration s'applique aussi aux permis probatoires (Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2013).

Il faudra attendre 1984 pour que les pouvoirs publics lancent une campagne médiatique de grande ampleur sur la consommation excessive d'alcool, dont le slogan resté célèbre « un verre ça va, trois verres bonjour les dégâts ». Par la suite d'autres campagnes suivront, ciblant parfois plus les jeunes (« Tu t'es vu quand t'as bu » en 1991).

C'est le 10 janvier 1991 que sera promulguée la « Loi Evin » encadrant la publicité en matière d'alcool quant à son contenu et à son support. Cette loi interdit la publicité pour l'alcool à la télévision et au cinéma, mais l'autorise dans la presse écrite destinée aux adultes et à la radio si elle comporte les mentions « l'abus d'alcool est dangereux pour la santé » « à consommer avec modération ». Elle a depuis été assouplie par plusieurs amendements, le dernier datant de juin 2015, et oppose encore à l'heure actuelle médecins addictologues et défenseurs de la filière viticole. La loi Hôpitaux Patients Santé et Territoires (HPST) de 2009 autorisera en revanche la publicité en faveur de l'alcool sur internet (Mildeca).



Figure 5 : campagne publicitaire de 2003 (www.alcoveb.com).

A partir de 1997, les pouvoirs publics insistent sur les dangers d'une consommation régulière et la diffusion de repères de consommation (« Et vous avec l'alcool vous en êtes où ? » en 1997), avec la création d'un guide pratique diffusé parallèlement à la campagne dans les

médias. En 2004, l'accent est mis sur les dangers du produit alcool, avec la campagne « alcool, votre corps se souvient de tout » mettant en exergue les risques sanitaires découlant d'une consommation excessive : « Au-delà de trois verres par jour pour les hommes et de deux verres pour les femmes, l'alcool multiplie les risques de maladies graves. Diminuez votre consommation. ». En 2005, une campagne illustre le concept du verre standard, jusqu'ici peu connu du grand public. L'année suivante, une nouvelle campagne destinée aux hommes buveurs réguliers interroge : « 5 millions de français ont un problème avec l'alcool. Et si les autres, c'était vous ? ».

En 2009, la loi HPST interdit la vente d'alcool aux mineurs de moins de 18 ans, contre 16 ans auparavant. Elle interdit également les « open bars » c'est-à-dire le fait d'offrir gratuitement à volonté des boissons alcooliques.

En 2010, le site www.alcoolinfoservice.fr est lancé. Il met à la disposition du grand public des informations complètes et scientifiques sur l'alcool et la santé et permet une évaluation de sa propre consommation d'alcool. En 2011, une nouvelle campagne télévisée illustre les dangers d'une consommation excessive et régulière d'alcool et ses conséquences à long terme. Elle utilise la symbolique du compte à rebours et se conclut par le message « *Boire un peu trop tous les jours, c'est mettre sa vie en danger* » (INPES 2013).

1.1.3. Définition des modes de consommation de l'alcool

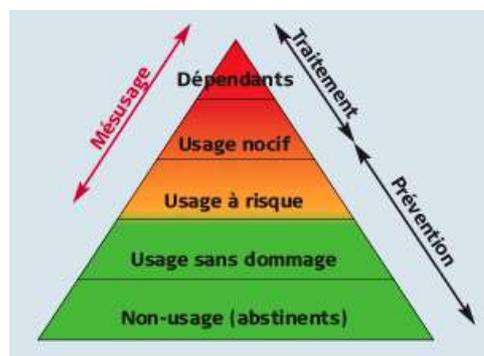


Figure 6 : pyramide des usages de l'alcool (<http://www.stop-alcool.ch/la-consommation-d-alcool/usage-mesusage-et-dependance>).

1.1.3.1. Le non-usage (ou non-consommation)

Toute conduite à l'égard des boissons alcooliques et/ou alcoolisées caractérisée par une absence de consommation.

Le non-usage peut être :

- primaire quand il s'agit d'un non-usage initial (enfants, préadolescents) ou d'un choix durable, voire définitif (préférences personnelles et/ou culturelles chez l'adulte) ;
- secondaire quand il advient après une période de mésusage, alors généralement désigné par le terme abstinence

1.1.3.2. L'usage (ou consommation modérée)

Toute conduite d'alcoolisation ne posant pas de problème pour autant que la consommation reste modérée, c'est-à-dire inférieure ou égale aux seuils définis par les autorités de santé et prise en dehors de toute situation à risque ou de risque individuel particulier.

Les seuils communément admis par les autorités de santé sont les suivants :

- jamais plus de 4 verres par occasion pour l'usage ponctuel ;
- pas plus de 21 verres par semaine pour l'usage régulier chez l'homme (3 verres/jour en moyenne) ;
- pas plus de 14 verres par semaine pour l'usage régulier chez la femme (2 verres/jour en moyenne).

Le terme de verre désigne le "verre standard" ou unité internationale d'alcool (UIA) qui est la quantité "normalisée" délivrée pour chaque catégorie de boisson alcoolique dans les lieux de consommation publics, soit environ 10 grammes d'alcool pur. L'OMS recommande également de s'abstenir au moins un jour par semaine de toute consommation d'alcool.



Figure 7 : le verre standard d'alcool (www.stop-alcool.ch).

1.1.3.3.L'usage à risque (consommation à risque)

Toute conduite d'alcoolisation où la consommation supérieure aux seuils définis par l'OMS et non encore associée à un quelconque dommage d'ordre médical, psychique ou social (dépendance incluse), mais susceptible d'en induire à court, moyen et/ou long terme. Cette catégorie inclut également les consommations égales ou même inférieures aux seuils de l'OMS quand elles sont associées à une situation à risque et/ou un risque individuel particulier.

1.1.3.4.L'usage nocif (consommation à problèmes)

Toute conduite d'alcoolisation caractérisée par : 1) l'existence d'au moins un dommage d'ordre médical, psychique ou social induit par l'alcool, quels que soient la fréquence et le niveau de consommation, et par : 2) l'absence de dépendance à l'alcool.

1.1.3.5.L'usage avec dépendance (alcoolo-dépendance)

Toute conduite d'alcoolisation caractérisée par la perte de la maîtrise de la consommation. L'usage avec dépendance ne se définit donc ni par rapport à un seuil ou une fréquence de consommation, ni par l'existence de dommages induits qui néanmoins sont souvent associés.

1.1.3.6.L'ivresse

L'ivresse est une conduite d'alcoolisation aiguë pouvant être associée à n'importe laquelle des catégories d'usage ou de mésusage. À ce titre, elle ne peut être considérée comme une catégorie d'usage. En tant qu'intoxication éthylique aiguë, elle requiert une intervention spécifique pouvant nécessiter une médicalisation, au besoin urgente, adaptée à la gravité de son expression et de ses conséquences. Après dégrisement et le cas échéant soins, il convient d'établir systématiquement le diagnostic de catégorie de l'usage qui est associé à cette ivresse et engager l'intervention recommandée (Société Française d'alcoologie 2001).

1.1.3.7.Les critères diagnostiques du DSM

Le DSM ou manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux est un ouvrage de référence réalisé par l'American Psychiatric Association qui réalise une classification internationale des maladies mentales et permet d'harmoniser leur diagnostic à l'échelle mondiale.

La quatrième édition du DSM, publiée en 1994 et révisée en 2000, reste encore aujourd'hui la référence concernant les critères de diagnostic des troubles liés à l'alcool.

Définition de la dépendance d'après le DSM IV :

Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisée par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

- (1) Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - (a) besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
 - (b) effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.
- (2) sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - (a) syndrome de sevrage caractéristique de la substance.
 - (b) la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
- (3) la substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.

- (4) il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.
- (5) beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance à utiliser le produit, ou à récupérer de ses effets.
- (6) des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.
- (7) l'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance.

De plus, il existe une dépendance physique si présence d'une tolérance ou d'un sevrage [item (1) ou (2)]. Il n'y a pas de dépendance physique si absence de tolérance ou de sevrage [tant l'item (1) que l'item (2)].

Définition de l'abus d'une substance d'après le DSM IV :

- A. Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :
- (1) utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
 - (2) utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
 - (3) problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance.
 - (4) utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance.
- B. Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

Définition du sevrage à une substance d'après le DSM IV :

- A. Développement d'un syndrome spécifique d'une substance dû à l'arrêt (ou à la réduction) de l'utilisation prolongée et massive de cette substance.

- B. Le syndrome spécifique de la substance cause une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
- C. Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.

Définition du sevrage alcoolique d'après le DSM IV :

- A. Arrêt (ou réduction) d'une utilisation d'alcool qui a été massive et prolongée.
- B. Au moins deux des manifestations suivantes se développent de quelques heures à quelques jours après le critère A :
 - (1) hyperactivité neurovégétative (transpiration, fréquence cardiaque supérieure à 100)
 - (2) augmentation du tremblement des mains
 - (3) insomnie
 - (4) nausées ou vomissements
 - (5) hallucinations ou illusions transitoires visuelles, tactiles ou auditives
 - (6) agitation psychomotrice
 - (7) anxiété
 - (8) crises convulsives de type grand mal
- C. Les symptômes du critère B causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
- D. Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.

(American psychiatric association 2010)

La cinquième édition du DSM, publiée en mai 2013, propose un nouveau concept en supprimant les diagnostics d'abus et de dépendance et en regroupant tous les critères sous une seule entité : « troubles de l'usage de l'alcool ». On observe le retrait du critère des problèmes légaux récurrents et l'ajout du critère de craving soit le désir impérieux de consommer. Cependant cet ouvrage reste à l'heure actuelle controversé, ses détracteurs lui reprochant notamment de vouloir médicaliser des comportements normaux.

Tableau n°1 : comparatif des critères du DSM IV et du DSM V :

critères	DSM-IV <i>dépendance</i>	DSM-IV <i>abus</i>	DSM5 <i>Trouble lié à l'usage d'alcool</i>
Désir persistant	X		X
Perte de contrôle	X		X
Temps passé	X		X
Tolérance	X		X
Syndrome de sevrage	X		X
Abandon des activités	X		X
Poursuite malgré les conséquences physiques et psychologiques	X		X
Incapacité à remplir obligations majeures		X	X
Situations dangereuses		X	X
Problèmes judiciaires		X	
Utilisation répétée malgré les problèmes sociaux		X	X
Craving			X

(source : Aubin)

Le diagnostic de trouble lié à l'utilisation de l'alcool est posé par la présence d'au moins deux critères. Le DSM V propose également de coter la gravité des symptômes sur une échelle d'intensité, selon un « continuum d'intensité ».

- Faible : 2-3 critères
- Modéré : 4-6 critères
- Sévère : 7-11 critères

(American psychiatric association 2013)

1.1.4. Quelques chiffres sur la consommation d'alcool en France

Depuis le début des années 1960, la consommation d'alcool en France a été réduite de moitié, cette diminution étant essentiellement due à la baisse de la consommation de vin [Institut national de la santé et de la recherche médicale (France) 2003]. Au cours des années 2000, la diminution des quantités d'alcool consommées s'est poursuivie au rythme moyen de 0,2 litre par an.

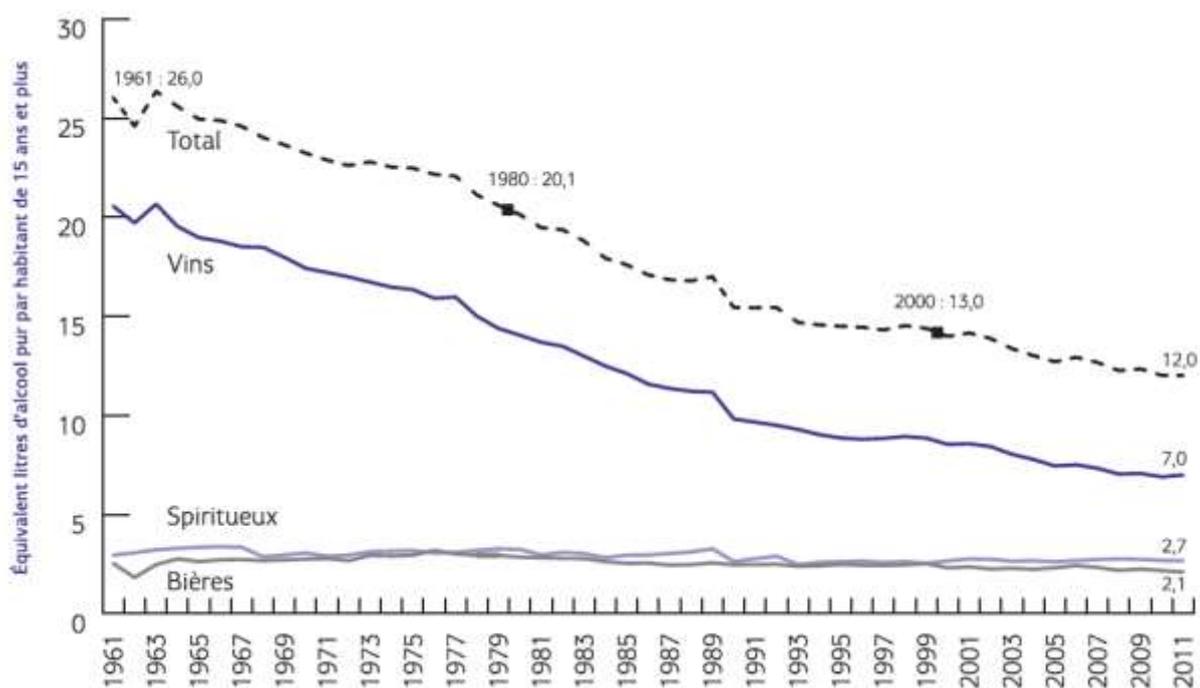


Figure 8 : Consommation d'alcool, de vins, de spiritueux et de bières en équivalent litres d'alcool pur, 1961-2011 (Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2013).

En 2011, la consommation mesurée à partir des ventes (hors exportation), s'établit à 12 litres d'alcool pur par habitant âgé de 15 ans et plus. Cette quantité équivaut à une moyenne de 2,6 verres standard. 58% ont été consommés sous forme de vin (y compris vins mousseux), 22% sous forme de spiritueux, 17,5% sous forme de bière et le reste (2,5%) en tant que cidre et produits intermédiaires. Depuis le début des années 2000, la part du vin a légèrement diminué (moins trois points) principalement au profit des spiritueux.

Concernant les niveaux de consommation de l'alcool dans la population française, en 2011 parmi les 11-75 ans on compte :

- 44,4 millions d'expérimentateurs (consommation au moins une fois au cours de la vie)
- 41,2 millions d'utilisateurs dans l'année (consommation au moins une fois dans l'année écoulée)
- 8,8 millions d'utilisateurs réguliers (10 usages ou plus au cours des 30 derniers jours)
- 5 millions d'utilisateurs quotidiens (consommation renouvelée chaque jour).

L'alcoolisation ponctuelle importante, soit la consommation d'au moins 6 verres en une même occasion chez l'adulte et 5 chez l'adolescent, concerne 36,4% des adultes en 2010 et

53,2% des jeunes de 17 ans en 2011. Ce chiffre est en nette progression chez les jeunes (48,7% en 2008).

Les épisodes d'ivresse au cours de l'année sont également en augmentation :

- Chez les 18-75 ans : 19% en 2010 contre 15% en 2005
- Chez les jeunes de 17 ans : 10,5% en 2011 contre 8,6% en 2008

Tableaux n° 2 et n°3 : fréquence de l'usage régulier de l'alcool chez les adultes de 18 à 64 ans et chez les adolescents de 17 ans (Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2013).

Adultes (2010)		
18-64 ans		
Hommes	Femmes	Total
25,90%	8,50%	17%

Adolescents (2011)		
17 ans		
Hommes	Femmes	Total
15,20%	5,60%	10,50%

Parmi les 18-64 ans, les hommes sont trois fois plus nombreux que les femmes à déclarer un usage régulier de l'alcool : 25,9% contre 8,5%. La consommation régulière d'alcool augmente fortement avec l'âge et la consommation quotidienne concerne plus souvent les personnes de 45 ans et plus.

La consommation régulière d'alcool est en baisse depuis les années 1990 : elle est passée de 16% en 2005 à 12% en 2010 chez les 18-75 ans. Chez les jeunes de 17 ans, après une baisse continue de 2003 à 2005, elle est repartie à la hausse : 10,5% en 2011 contre 8,9% en 2008.

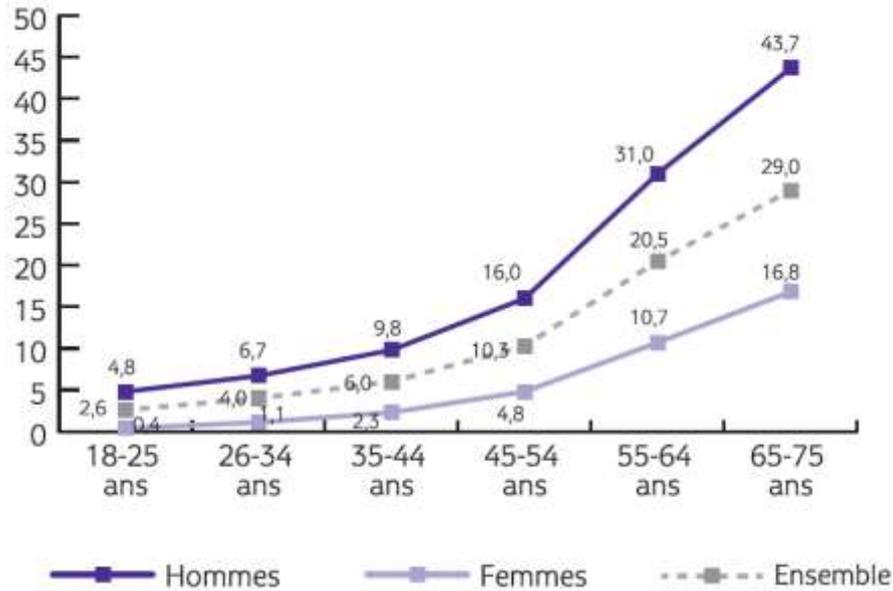


Figure 9 : fréquence de l'usage quotidien d'alcool au cours des douze derniers mois par âge et par sexe, 2010 (en %) (Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2013).

La part des « buveurs à risque chronique », soit des personnes ayant une consommation journalière comprise entre trois et sept verres d'alcool par jour, était de 9% de 18-75 ans en 2010 et de 14% chez les 18-25 ans la même année, soit une augmentation de 7,6% depuis 2005.

Les « buveurs à risque de dépendance », ayant une consommation supérieure à 49 verres par semaine soit plus de sept verres d'alcool par jour, représentent 1,2% des 18-75 ans en 2010 soit 520 000 personnes, contre 0,9% en 2005. Ces prévalences sont certainement sous-estimées en raison d'une tendance à la sous-déclaration lors des enquêtes.

Au niveau de la perception de l'alcoolisme par la population française, en 2008 :

- 74% des français pensent qu'un usage quotidien de l'alcool est dangereux
- 91% des français pensent qu'un usager qui boit beaucoup d'alcool est un danger pour son entourage.
- 50% des français pensent qu'on peut expliquer une consommation excessive d'alcool par des problèmes familiaux.
- 24% des français pensent que les personnes qui prennent beaucoup d'alcool souffrent d'une maladie et 7% qu'ils peuvent vivre normalement.

(Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2013).

1.2. Neurobiologie de la dépendance à l'alcool

1.2.1. Le système de récompense

Le système de récompense ou reward system en anglais joue un rôle prépondérant dans l'initiation et le maintien de comportements importants pour la survie de l'individu et de l'espèce (recherche de nourriture, reproduction). La récompense peut être définie par un stimulus interprété par le cerveau comme positif et devant être atteint. Ce circuit plaisir/souffrance (ou attirance/évitement) est impliqué très tôt dans le développement (Faculté de Rennes 2008). Les activités d'alimentation ou de reproduction permettent la libération d'un neuromédiateur clé, la dopamine, dans certaines structures de ce circuit ce qui fait ressentir à l'individu plaisir et bien-être.

Ce système est programmé et formaté dès le début de la vie en fonction des expériences de plaisir et de déplaisir ce qui permet à l'individu de reconnaître précocement les comportements bons ou mauvais pour sa survie et pour son bien-être. Le plaisir peut être défini comme un sentiment agréable qui ne peut être dissocié de l'acte qui lui a donné naissance. C'est le moteur de l'apprentissage et donc de l'évolution. La plupart des substances addictives ont en commun de déclencher la libération de dopamine dans ce circuit de la récompense, c'est pourquoi il a été identifié comme principal responsable des phénomènes de dépendance (Deberly 2012).

Le fonctionnement du système de récompense repose sur l'apprentissage d'un lien entre une action et une récompense. Pour mieux comprendre le fonctionnement de ce système, des expériences de conditionnement ont été menées. L'apprentissage associatif consiste à être conditionné à relier deux événements entre eux. Tout d'abord le conditionnement classique : apprentissage d'une association entre deux stimuli qui n'ont pas de lien. Cette expérience a été menée à la fin du XIXe siècle par Ivan Pavlov qui fit la découverte suivante : des chiens salivent à l'écoute d'une stimulation sonore si cette stimulation est annonciatrice de l'évènement qui provoque naturellement la salivation soit la nourriture.

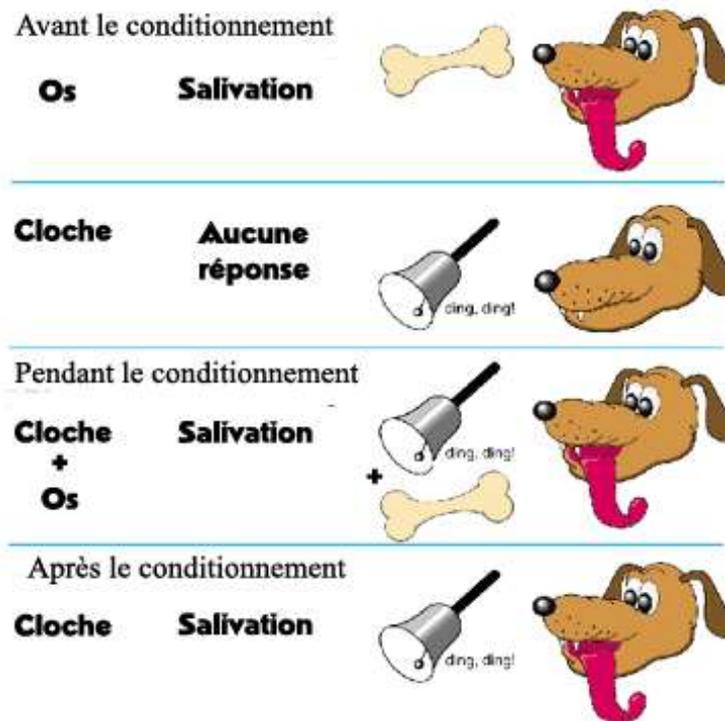


Figure 10 : schéma du conditionnement pavlovien (Université de Montpellier).

Cette expérience démontre que l'on peut acquérir un réflexe par un apprentissage (ou conditionnement) lié au plaisir : un signal initialement neutre se transforme en l'annonce stimulante de la survenue d'un évènement. Cet apprentissage est nommé réponse conditionnée (Breedlove et al. 2012).

Ensuite le conditionnement instrumental : l'individu apprend à associer une action à un résultat. C'est ce conditionnement qui va motiver le sujet à répéter une action en anticipant une récompense.

Cette expérience a été menée chez le rat par Olds et Milner en 1954 avec une stimulation électrique de certaines régions de l'encéphale associées au plaisir, l'animal pouvant appuyer sur un levier pour s'auto-stimuler. La stimulation de ces aires cérébrales déclenche un renforcement positif : le rat s'auto-stimule de façon compulsive, en oublie toute autre activité et ne cesse que lorsqu'il s'évanouit d'épuisement. On voit donc apparaître la notion d'addiction : le rat oublie ses besoins fondamentaux pour se concentrer sur la stimulation compulsive des aires cérébrales dédiées au système de récompense. C'est le renforcement positif : un stimulus produit un effet agréable (positif) ce qui induit sa répétition.

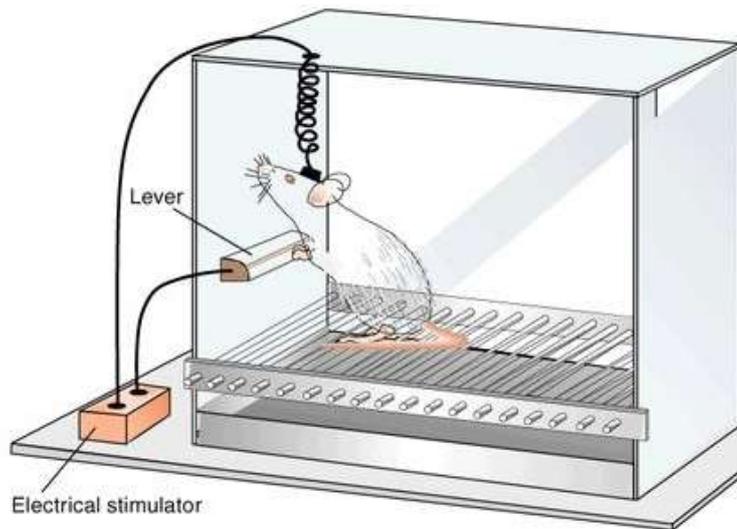


Figure 11 : le rat appuie sur le levier pour stimuler électriquement son système de récompense (Université de Montpellier).

Lorsque les drogues détournent le système de récompense en produisant un renforcement puissant et anormal, l'utilisateur apprend à associer le comportement de consommation au plaisir artificiel (la récompense). La motivation pour la consommation de drogue devient un besoin impérieux surpassant les sources de plaisir naturelles comme l'alimentation ou les interactions sociales, des besoins physiologiques indispensables à la survie de l'espèce. Chez le toxicomane, la recherche de drogue devient alors l'activité majeure et la disparition des plaisirs naturels est alors inéluctable (Breedlove et al. 2012).

Les régions initialement stimulées étaient celles du septum et de l'hypothalamus latéral. Par la suite, les zones les plus sensibles ont été identifiées au niveau du faisceau médian du télencéphale (FMT) notamment au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et de l'hypothalamus latéral. Le FMT a donc été considéré comme l'une des voies terminales du circuit de la récompense, avec pour composants principaux des fibres dopaminergiques se projetant à partir des neurones de l'ATV vers le noyau accumbens, le cortex limbique et l'amygdale (Brust 2007). Les origines neurobiologiques de la dépendance à une substance se situent donc sur le système dopaminergique mésocorticolimbique.

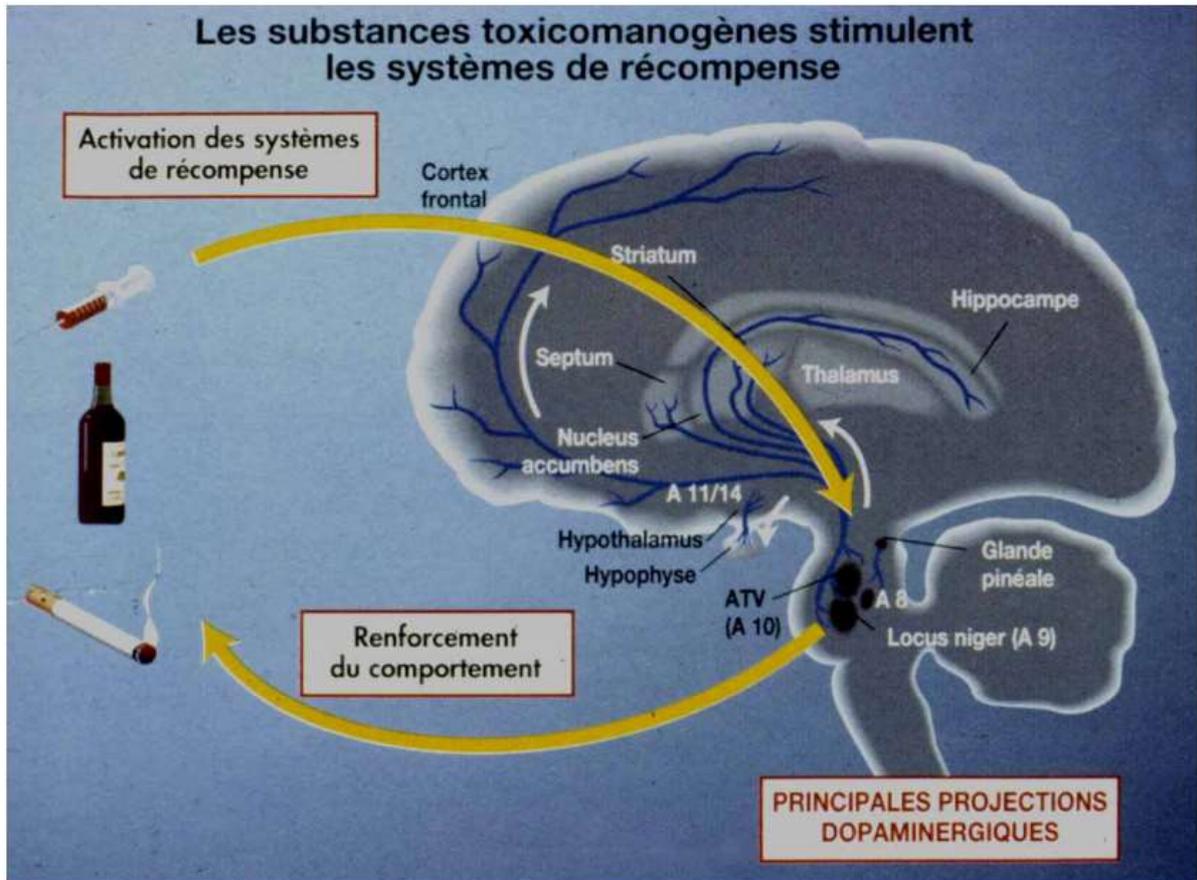


Figure 12 : Circuit neuronal impliqué dans la dépendance (Université de Montpellier).

Ceci peut également être mis en évidence par l'injection de dopamine dans le noyau accumbens du rat par l'intermédiaire d'une fine canule. On constate que les rats vont apprendre à appuyer sur un levier pour obtenir leur injection. La libération de dopamine dans cette structure est donc à l'origine d'un renforcement.

Une expérience menée par Philips et al. chez le rat a montré que les indices signalant l'imminence d'une récompense (ici l'administration d'une dose de cocaïne) ont une incidence sur la libération de dopamine dans le noyau accumbens. Les rats avaient au préalable appris qu'après apparition d'un signal lumineux, ils pouvaient appuyer sur un levier pour s'auto-administrer la drogue : à l'apparition de la lumière, les rats s'engagent dans une démarche active. A l'aide d'une micro-sonde en carbone réagissant avec la dopamine, la concentration de ce neurotransmetteur est mesurée chez les rats. Il a été mis en évidence que l'émission du signal lumineux induisait une brève libération de dopamine chez les rats dépendants mais pas chez les rats non dépendants.

Ces résultats suggèrent que l'apprentissage d'associations entre des signaux liés à la drogue et la drogue elle-même peut potentialiser l'effet propre des signaux, notamment si ces derniers sont ultérieurement présentés indépendamment de la drogue. Ceci peut partiellement expliquer que même après un sevrage correctement mené, une personne n'est jamais complètement libérée de sa dépendance (Kolb et Whishaw 2008).

1.2.2. Structures

Ce système dopaminergique mésocorticolimbique se divise en deux parties : le circuit mésolimbique et le circuit mésocortical.

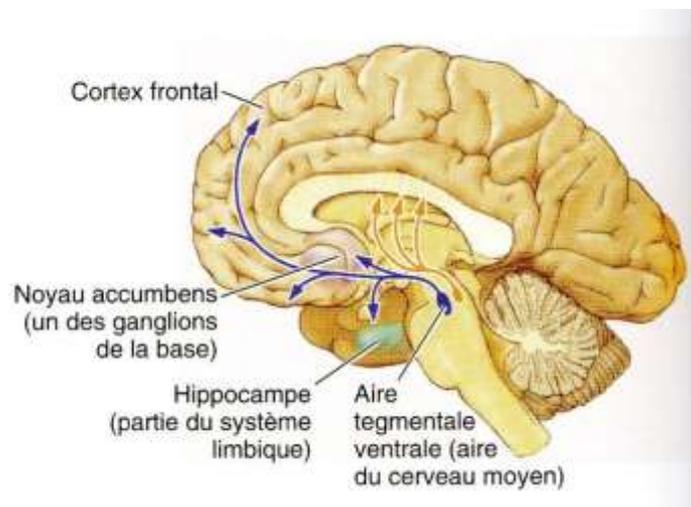


Figure 13 : voies dopaminergiques mésolimbiques. Les axones des neurones de l'aire tegmentale ventrale projettent sur le noyau accumbens, le cortex frontal et l'hippocampe (Kolb et Whishaw 2008).

Le circuit mésolimbique est constitué d'un ensemble de neurones dopaminergiques localisés dans le tronc cérébral au niveau de l'ATV qui projette via le FMT vers des éléments du système limbique notamment le noyau accumbens, l'amygdale et l'hippocampe. Les neurones de l'ATV du mésencéphale libèrent leur dopamine notamment dans le noyau accumbens. Ces deux structures sont regroupées dans un ensemble appelé système hédonique, qui appartient au système limbique.

Le noyau accumbens joue un rôle central dans le système de récompense car la libération de dopamine dans cette structure serait responsable du plaisir ressenti après l'administration de substances addictives. Ce noyau se décompose en trois parties : l'écorce, le cœur et le pôle rostral. L'écorce est la partie qui intéresse l'addictologie car elle est connectée via des neurones dopaminergiques à l'ATV.

L'amygdale traite les émotions associées au processus de récompense et d'apprentissage. Elle est composée de trois noyaux principaux : le noyau cortico-médial qui reçoit principalement des afférents olfactifs, le noyau basolatéral qui reçoit des afférents de tous les modules sensitifs et qui transmet au noyau central, ce dernier projetant vers de nombreuses structures cérébrales. L'expression végétative des états émotionnels est médiée par des connexions entre l'amygdale et l'hypothalamus alors que les émotions conscientes sont médiées par les connexions entre le cortex cingulaire et préfrontal.

L'hippocampe est une structure indispensable aux fonctions de mémoire déclarative et d'apprentissage. Il s'occupe de conserver les souvenirs agréables liés à la prise de drogue et par association tous les détails de l'environnement qui leur sont attachés, ceux-ci pouvant à l'avenir réveiller l'envie chez le patient et le faire rechuter.

Le circuit mésocortical se compose de projections de l'ATV vers le cortex préfrontal, orbitofrontal et cingulaire antérieur. Il serait impliqué dans les conséquences cognitives de l'imprégnation émotionnelle et dans la recherche compulsive de drogue au détriment des autres intérêts et plaisirs.

Le cortex préfrontal semble être un des principaux éléments du système de récompense : son rôle de planificateur et de motivateur de l'action est bien établi (Deberly 2012).

1.2.3. Fonctionnement neuronal du système de récompense

L'inhibition des neurones dopaminergiques de l'ATV par rétrocontrôle négatif intervient par l'intermédiaire des autorécepteurs dopaminergiques D2 situés sur ces neurones et par les neurones moyens épineux gabaergiques du noyau accumbens. L'inhibition par ces neurones gabaergiques se fait selon deux voies : une boucle de rétrocontrôle direct de l'ATV vers le noyau accumbens et une boucle de rétrocontrôle indirect projetant d'abord dans le pallidum ventral (PV) puis dans l'ATV.

Le noyau accumbens envoie des projections gabaergiques vers le cortex préfrontal médian et reçoit des afférences glutamatergiques provenant du cortex préfrontal médian, de l'amygdale et de l'hippocampe. La stimulation électrique de ces trois dernières zones active le circuit de la récompense. Ces afférences excitent les neurones gabaergiques à destination de l'ATV et diminuent la libération de dopamine. Cette modulation permet d'adapter finement la sécrétion dopaminergique aux différentes situations pouvant stimuler le système de récompense. L'ATV reçoit également des afférences glutamatergiques du cortex préfrontal médian.

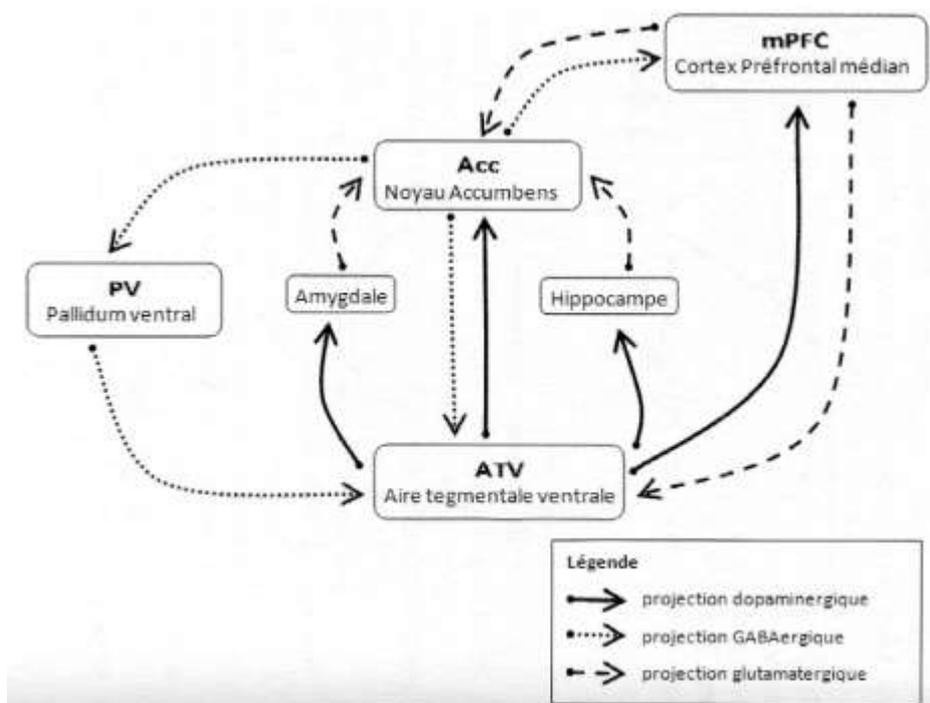


Figure 14 : principales projections dopaminergiques, gabaergiques et glutamatergiques du système mésocorticolimbique (Deberly 2012).

Les neurones épineux gabaergiques du noyau accumbens qui projettent directement ou indirectement vers l'ATV peuvent être stimulés par différentes afférences. On dit qu'une drogue a un effet renforçant lorsque ces neurones épineux gabaergiques sont inhibés, ce qui induit une désinhibition des neurones dopaminergiques de l'ATV et une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens.

Ces mêmes neurones sont excités par les afférences glutamatergiques provenant de l'amygdale, de l'hippocampe et du cortex préfrontal médian, ce qui entraîne l'inhibition des neurones dopaminergiques de l'ATV. L'activation des récepteurs dopaminergiques de ces neurones gabaergiques diminue leur fréquence de décharge et entraîne le début du renforcement. L'activation des récepteurs dopaminergiques sur les projections glutamatergiques entrant dans le noyau accumbens produit une inhibition supplémentaire indirecte de l'influx gabaergique sortant. Les opioïdes induisent le renforcement en inhibant directement les neurones gabaergiques (Deberly 2012).

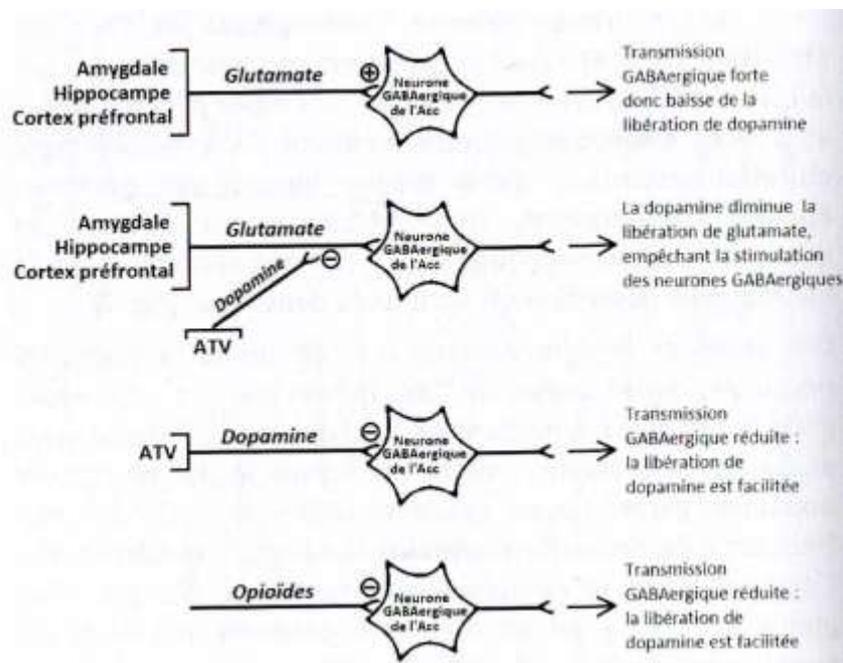


Figure 15 : effet des projections dopaminergiques, glutamatergiques et des opioïdes sur les neurones moyens épineux gabaergiques du noyau accumbens (Deberly 2012).

1.2.4. Action de l'alcool sur le système de récompense

L'éthanol exerce ses effets sur un grand nombre de systèmes de neurotransmission et de second messenger (Brust 2007).

Tableau n°4 : effets neurochimiques de l'éthanol (Brust 2007).

Glutamate	La consommation aiguë inhibe l'activation des récepteurs au NMDA ; module l'expression des gènes des récepteurs NMDA
Acide γ -inhibant (GABA)	La consommation aiguë intensifie la fonction du récepteur GABA ionotropique et la fonction du récepteur GABA _B métabotropique
Sérotonine (5-HT)	Potentialise la fonction du récepteur 5-HT ₃ ionotropique ; rapports contradictoires sur les récepteurs au 5-HT
Canaux calciques voltage-dépendants	La consommation aiguë inhibe les canaux de type L et de type N
Canaux potassiques calcium-dépendants	L'administration aiguë augmente la conductance des canaux
Dopamine	La consommation aiguë augmente la décharge des neurones dopaminergiques dans l'ATV et la libération de dopamine dans l'Acc
Opiacés	La consommation aiguë facilite la liaison aux récepteurs μ , inhibe la liaison aux récepteurs δ et n'a aucun effet sur les récepteurs κ
Acétylcholine (ACh)	Augmente l'affinité des récepteurs nicotiques de l'ACh pour l'ACh
Adénosine	Inhibe le transport de l'adénosine vers l'intérieur des cellules
Récepteurs de l'ATP	Inhibe la fonction des récepteurs
Neuropeptide Y	Interagit avec un sous-type particulier de récepteurs

Nous allons voir plus précisément ses effets sur le glutamate et le GABA.

Lors d'une intoxication aiguë à l'alcool, l'inhibition gabaergique est facilitée et la neurotransmission excitatrice glutamatergique est diminuée. Si la consommation devient chronique, il y a un phénomène d'adaptation de ces deux neurotransmetteurs.

1.2.4.1.Effets de l'alcool sur la transmission glutamatergique

Le glutamate est un acide aminé neurotransmetteur excitateur. Ses récepteurs se divisent en plusieurs sous-types : les récepteurs ionotropiques qui activent directement les canaux ioniques et les récepteurs métabotropiques qui actionnent indirectement les canaux ioniques par activation d'un système de seconds messagers. Parmi les récepteurs ionotropiques on s'intéresse notamment à ceux qui se lient au NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique). La transmission glutamatergique excitatrice est diminuée lors d'une intoxication alcoolique aiguë. Lors d'une consommation chronique, on observe une augmentation des récepteurs NMDA au glutamate pour compenser cette réduction de la transmission. La fixation de l'éthanol sur ce récepteur module la cinétique de l'ouverture du canal et réduit le flux entrant de Ca^{2+} . L'augmentation du nombre de récepteurs NMDA serait pour partie responsable de la dépendance physique à l'alcool. Chez un patient alcoolique, il y a davantage de récepteurs

NMDA mais ils sont partiellement inhibés par l'éthanol. Si ce patient stoppe sa consommation d'alcool, les récepteurs ne seront plus inhibés, or étant en nombre plus important, la transmission glutamatergique devient plus intense. Ce phénomène est responsable du syndrome de sevrage (Deberly 2012).

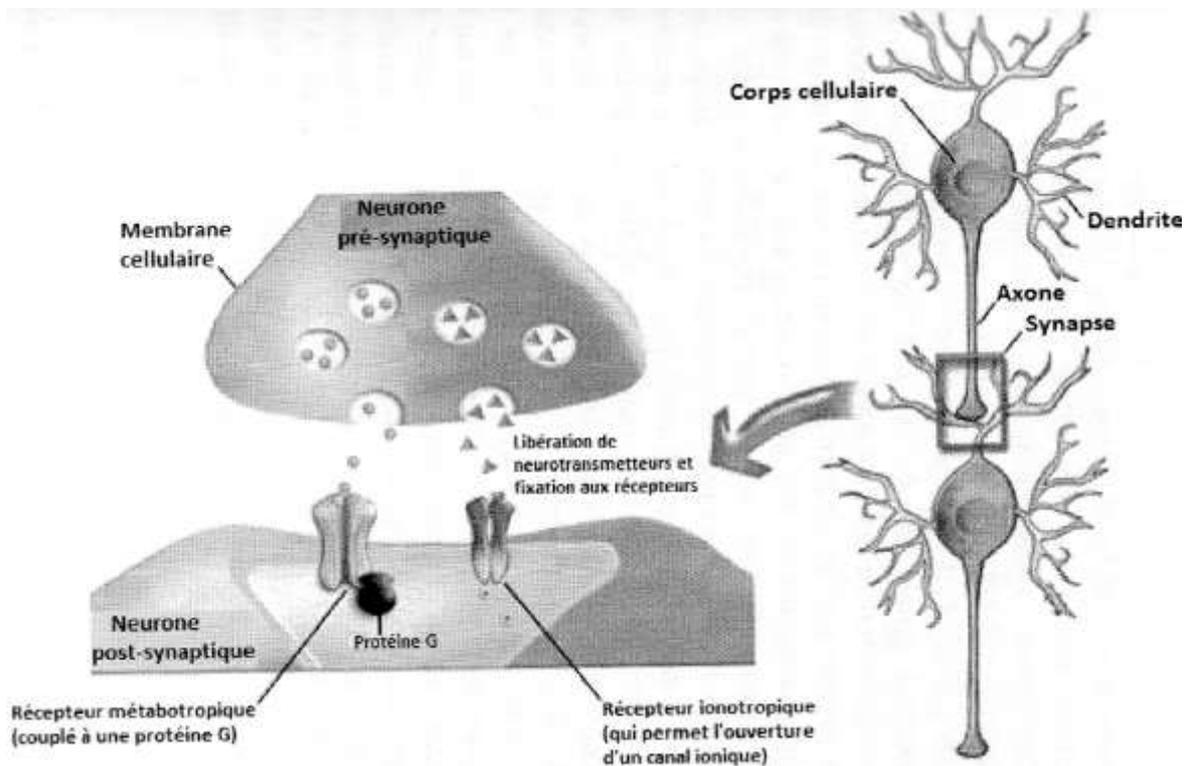


Figure 16 : les récepteurs ionotropiques et métabotropiques dans la synapse (Deberly 2012).

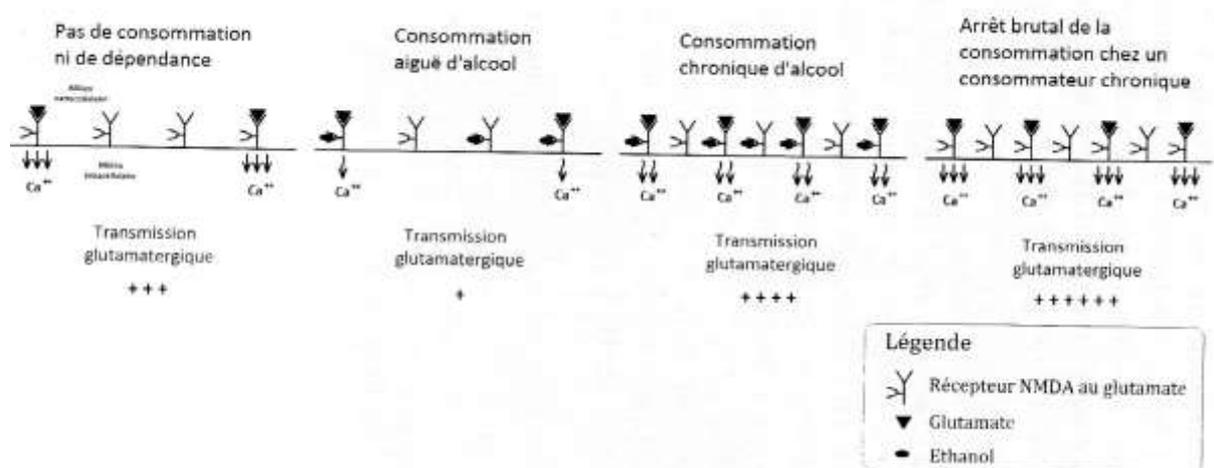


Figure 17 : Variations dans la transmission glutamatergique en fonction de la consommation et de l'état de dépendance à l'alcool (Deberly 2012).

1.2.4.2. Effets de l'alcool sur la transmission gabaergique

Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Les récepteurs GABA se divisent en plusieurs sous-types : les récepteurs ionotropiques GABA_A et GABA_C qui activent un canal Cl⁻, et les récepteurs métabotropiques GABA_B. L'alcool facilite le fonctionnement des récepteurs GABA_B couplés à la protéine G, qui inhibent la décharge neuronale par des effets de transduction du signal sur les canaux potassiques et calciques. L'action de l'alcool sur les récepteurs GABA_A joue un rôle dans le phénomène de dépendance. L'intoxication alcoolique aiguë potentialise la transmission gabaergique via la fixation sur ces récepteurs. L'alcool majore la fréquence et la durée moyenne d'ouverture du canal chlore de ce récepteur. Lors d'une consommation chronique, les réponses adaptatives diminuent la fonction des canaux Cl⁻ du récepteur GABA_A et il y a altération de ce récepteur. Cet affaiblissement du récepteur GABA_A pourrait favoriser l'apparition de la tolérance et de la dépendance physique. Ces modifications se répercutent sur le système de récompense : la transmission gabaergique étant diminuée lors d'une intoxication chronique à l'éthanol, l'inhibition des neurones gabaergiques du noyau accumbens et du PV sur les neurones dopaminergiques de l'ATV est réduite, les neurones dopaminergiques de l'ATV libèrent donc plus facilement leur dopamine dans le noyau accumbens. Le récepteur GABA_A est également la cible des benzodiazépines et des barbituriques ce qui donne lieu à des phénomènes de tolérance croisée entre ces trois substances, c'est-à-dire que la tolérance développée par rapport à une substance s'exprime aussi par rapport à une autre substance apparentée (Kolb et Wishaw 2008).

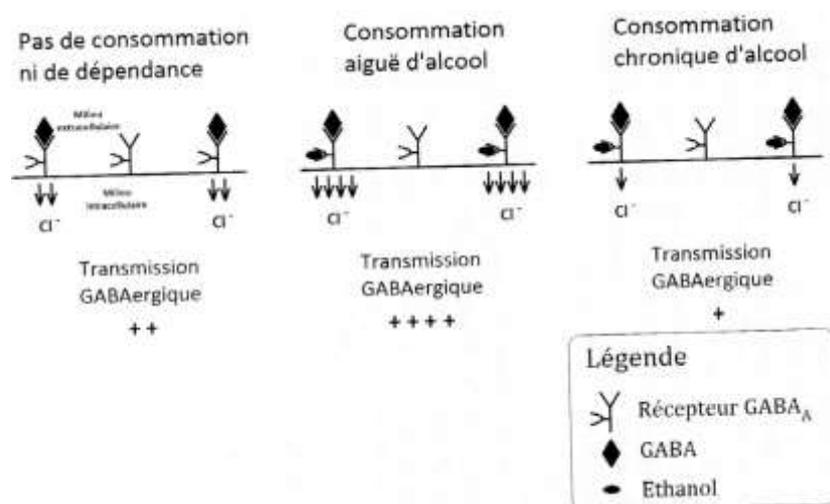


Figure 18 : variations dans la transmission gabaergique en fonction de la consommation et de l'état de dépendance à l'alcool (Deberly 2012).

1.2.4.3. Effets de l'alcool sur les récepteurs opioïdes

L'alcool agit sur le système opioïde endogène en stimulant la libération de β -endorphines dans le noyau accumbens et dans l'ATV, ce qui va directement augmenter la libération de dopamine dans ces structures. La liaison des opioïdes avec le récepteur opioïde μ semble également facilitée par l'alcool, et le nombre de récepteurs delta est augmenté par une consommation chronique. La conséquence de la fixation des opioïdes endogènes est la levée d'inhibition des neurones gabaergiques épineux du noyau accumbens sur les neurones dopaminergiques de l'ATV, ce qui induit une libération de dopamine dans le noyau accumbens (Deberly 2012).

1.3. Facteurs de risque et conséquences délétères de la consommation d'alcool

1.3.1. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de dépendance à l'alcool, comme à toute substance, dépendent de l'interaction entre un produit, un individu et son environnement.

1.3.1.1. Modes de consommation à risque

Certains modes de consommation sont nettement liés à un risque de développer une addiction avec des conséquences physiques, psychiatriques et sociales.

- Précocité des consommations : plus la consommation d'une substance psychoactive démarre tôt dans la vie, plus de risque d'abus et de dépendance à cette substance est important. De plus, plus le temps d'exposition à la substance est long, plus le risque de développer des complications sera élevé.
- Le cumul des consommations ou polyconsommation augmente le risque d'intoxication.
- Les consommations « autothérapeutiques » à type de consommation à visée anxiolytique, sédatrice, antidépressive, consommation solitaire massive pour lutter contre l'ennui, sont autant de consommations à risque addictif.
- La recherche d'excès : consommation fréquente et/ou en quantités élevées.

- Répétition des consommations : le besoin de consommer quotidiennement, massivement ou non la substance psychoactive traduit l'installation de l'addiction au produit.

1.3.1.2. Facteurs de risque liés au produit

- Risque de dépendance : d'après le DSM IV, le syndrome de dépendance concerne 10% des usagers de l'alcool.
- Risque de complications somatiques, psychologiques et sociales : l'alcool fait partie des produits qui entraînent le plus rapidement ce type de complications.
- Statut social du produit : l'acceptation sociale de l'alcool facilite et encourage sa consommation.

1.3.1.3. Facteurs de risque individuels

- Facteurs neurobiologiques et génétiques : perturbations des systèmes dopaminergiques et glutamatergiques, exposition au stress, certains facteurs génétiques.
- Traits de personnalité, tempérament et troubles du comportement : une faible estime de soi, la timidité, l'autodépréciation, des réactions émotionnelles excessives, un niveau élevé de recherche de sensations, un faible niveau de sociabilité, des troubles du comportement précoces sont autant de facteurs prépondérants corrélés à l'installation d'une dépendance.
- Evènements de vie : deuil, rupture, maltraitance, absence de domicile fixe peuvent jouer un rôle important dans la vulnérabilité individuelle à consommer un produit de façon addictive.
- Comorbidités psychiatriques : les liens qui unissent troubles psychiatriques et conduites addictives sont complexes.

1.3.1.4. Facteurs de risque environnementaux :

- Famille : le fonctionnement intrafamilial joue un rôle important dans l'installation d'une conduite addictive. Il existe un lien étroit entre une histoire familiale de dépendance à l'alcool et l'installation précoce d'une consommation à risque.
- Amis : le rôle des pairs est très important dans l'initiation d'une consommation d'une substance à risque addictif. La pression du groupe, la prédisposition de certains sujets à l'usage de drogues, la délinquance et la marginalisation sont autant d'éléments à prendre en compte.

- Environnement : la perte des repères sociaux (chômage, précarité...), la rupture ou l'exclusion scolaire, la marginalisation sont des facteurs de risque majeur de l'addiction (Reynaud 2006).
- Publicité : les messages publicitaires dans les médias en faveur d'une boisson alcoolisée peuvent jouer un rôle incitatif dans la consommation d'alcool.

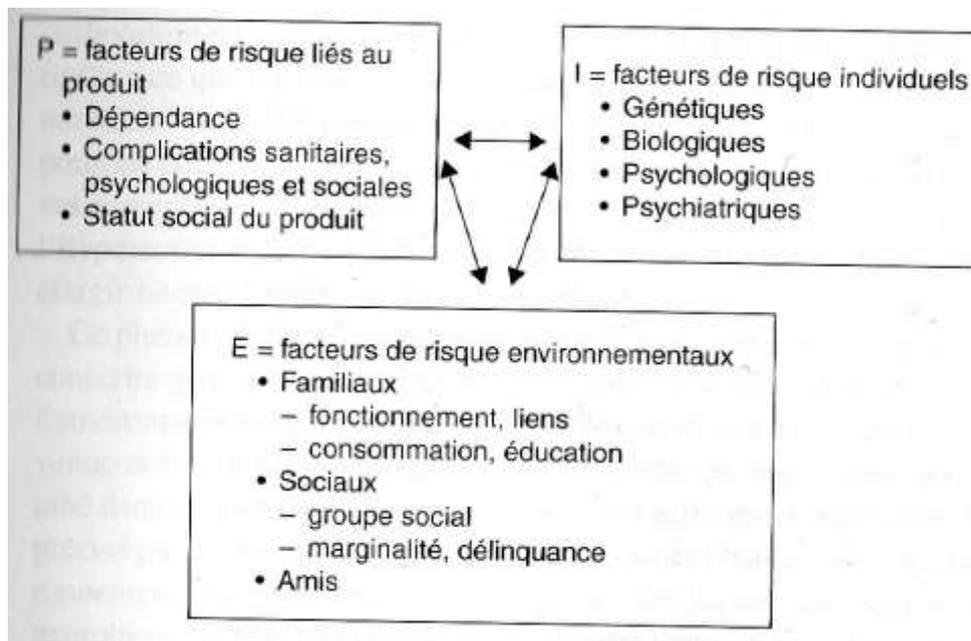


Figure n°19 : Interactions entre le produit, l'individu et son environnement : facteurs de risque (Reynaud 2006).

1.3.2. Métabolisme de l'éthanol et conséquences biochimiques

1.3.2.1. *Métabolisme de l'éthanol*

L'alcool est résorbé dans la très grande majorité des cas par voie digestive, par simple diffusion, surtout au niveau de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum proximal) et plus faiblement au niveau de l'estomac. Les voies respiratoire et transcutanée sont possibles mais anecdotiques. Les facteurs qui accroissent la résorption de l'alcool par voie digestive sont la vacuité de l'estomac, l'augmentation du degré alcoolique de la boisson et l'augmentation de la motilité intestinale. A l'inverse le remplissage de l'estomac, la diminution du degré alcoolique et la diminution de la motilité intestinale réduisent la résorption. Le pic sérique intervient environ 30 à 90 minutes après l'ingestion.

Du fait de l'hydrosolubilité et de la petite taille de la molécule d'éthanol, la distribution s'effectue uniformément dans tous les organes vascularisés, y compris le LCR et le placenta

chez la femme enceinte. La diffusion est plus rapide dans les tissus très vascularisés comme le cerveau, les poumons ou le foie, en revanche elle est faible dans les tissus gras et les os. Le volume de distribution V_d est de $0,7 \text{ L.Kg}^{-1}$ chez l'homme et de $0,6 \text{ L.Kg}^{-1}$ chez la femme, cette différence s'expliquant par une masse grasse plus importante chez la femme (Goullé et Guerbet 2015).

Le métabolisme de l'éthanol s'effectue à 90% par oxydation hépatique, par l'intermédiaire de trois voies métaboliques.

L'éthanol est principalement oxydé dans le foie par une enzyme non spécifique de l'éthanol localisée dans le cytosol des hépatocytes : l'alcool déshydrogénase (ADH). Cette oxydation aboutit à la formation d'acétaldéhyde et le cofacteur enzymatique NAD (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) est ainsi réduit en NADH. Cette métalloenzyme dimérique fonctionne quel que soit le niveau d'alcoolémie, mais son fonctionnement est ralenti chez l'éthylisme chronique. Son mécanisme est saturable ce qui limite la vitesse de métabolisation. Il existe un polymorphisme génétique de l'ADH qui va entraîner des variations individuelles de cette enzyme et donc affecter le métabolisme de l'éthanol (Goullé et Guerbet 2015).

L'alcool est également oxydé par la voie des monooxygénases à cytochrome P450 CYP2E1 anciennement système microsomial d'oxydation de l'éthanol ou MEOS. Cette voie est induite par l'ingestion à long terme d'alcool et est non spécifique de l'éthanol. Localisée dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes, elle ne se déclenche qu'en cas de consommation importante. La voie du MEOS nécessite pour fonctionner un cofacteur enzymatique, le NADPH, H^+ et de l' O_2 . Elle ne possède qu'une faible affinité pour l'éthanol et a donc une efficacité limitée dans sa métabolisation.

La troisième voie de métabolisation de l'éthanol passe par la catalase peroxysoniale. Il s'agit d'une voie accessoire à l'action limitée sauf en cas d'éthylisme chronique. Localisée dans les peroxysones, elle est non spécifique de l'éthanol, saturable et inductible en cas de consommation chronique.

Le métabolisme de l'éthanol par chacune de ces trois voies produit de l'acétaldéhyde, métabolite toxique de l'éthanol, qui sera ensuite oxydé en acétate puis en acétyl-CoA par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) qui a pour cofacteur enzymatique le NAD (Brust 2007). L'acétyl-CoA est utilisé par le cycle de Krebs et on aboutit à la formation de CO_2 et d' H_2O et à la production d'énergie : $7,1 \text{ kcal/g}$ d'éthanol (Al Tabaa et Bardy 2012). Un polymorphisme

génétique de l'ALDH est à l'origine de variations de susceptibilité individuelle, pouvant conduire à une métabolisation moins efficace de l'acétaldéhyde et à son accumulation dans le sang ce qui entraîne par exemple un syndrome de flushing chez les populations asiatiques (Goullé et Guerbet 2015).

Il existe également un métabolisme non oxydatif mineur, qui s'effectue par glucuroconjugaison qui aboutit à la formation d'éthylglucuronide.

L'élimination de l'éthanol est majoritairement hépatique. 5 à 10% de l'éthanol absorbé est éliminé sous forme inchangée dans la salive, l'urine, la sueur, l'air expiré et le lait maternel. En moyenne, la décroissance de l'alcoolémie est de 0,15 g/L/h.

Il existe un rapport entre les concentrations en éthanol sanguines et alvéolaires : 2100 mL d'air contiennent autant d'éthanol qu'1 mL de sang. Cette caractéristique est mise à profit pour la mesure de l'éthanol dans les alcootests (Visseaux 2011), ainsi que dans les éthylomètres.

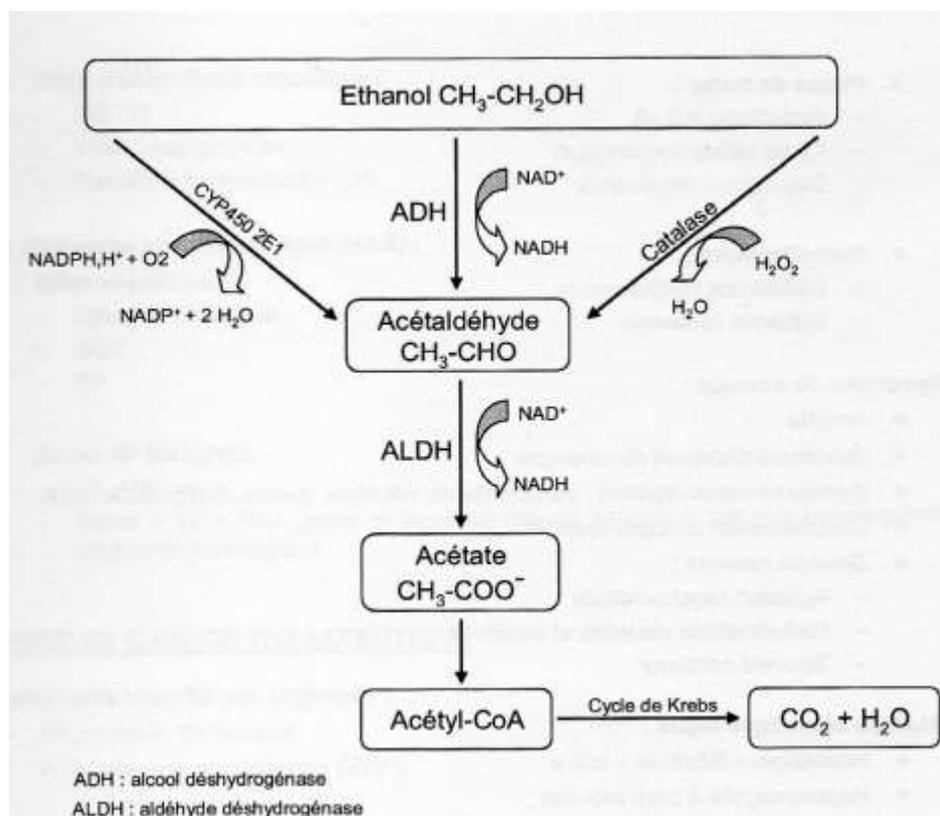


Figure n° 20: Métabolisme oxydatif de l'éthanol d'après (Al Tabaa et Bardy 2012).

De nombreux médicaments interagissent avec le métabolisme de l'éthanol. Ces mécanismes d'interaction sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Tableau n° 5 : mécanisme des interactions entre alcool et médicaments (Goullé et Guerbet 2015).

Mécanisme	Médicaments	Commentaires
Inhibition de l'ADH gastrique	Cimétidine, ranitidine et aspirine	Augmentation modérée de l'éthanolémie
Augmentation de la vitesse de vidange gastrique	Cisapride et érythromycine	Augmentation de l'alcoolémie par diminution du premier passage hépatique
Augmentation de l'hépatotoxicité	Paracétamol, isoniazide et phénylbutazone	Risque de nécrose hépatique chez les gros buveurs
Diminution du métabolisme	Benzodiazépines, narcotiques, barbituriques et warfarine	Alcooliques chroniques
Induction d'enzymes	Phénytoïne et warfarine	Abus chronique d'alcool
Hémorragie gastro-intestinale	Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens	Potentialisation des dégâts sur la muqueuse
Sédation atteinte psychomotrice	Benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques et antihistaminiques	Potentialisation pharmacodynamique
Réactions de type disulfirame	Tolbutamide, métronidazole, sulfonamides, griséofulvine, céfopérazone, céfamandole	Risque chez les plus gros buveurs
Hypoglycémie et hypertension	Hypoglycémifiants oraux à effet retard, aldomet, hydralazine et nitroglycérine	Potentialisation de l'effet physiologique de l'alcool

1.3.2.2. Conséquences biochimiques du métabolisme de l'éthanol

Les équivalents hydrogènes obtenus par le métabolisme oxydatif de l'éthanol s'infiltrent dans les mitochondries et contournent le cycle de Krebs : la β -oxydation des acides gras est ralentie et les lipides s'accumulent dans le foie ce qui entraîne une stéatose hépatique. La consommation d'alcool peut également influencer sur le poids corporel, selon le mode de consommation. Un gramme d'éthanol apporte 7,1 kcal d'énergie. L'éthanol n'est pas un nutriment : il n'est pas utile à l'effort musculaire ni pour lutter contre le froid (Goullé et Guerbet 2015). Lors d'une consommation faible à modérée, l'éthanol métabolisé presque entièrement par l'ADH diminue l'oxydation des lipides et augmente la synthèse des acides gras, ce qui va entraîner le stockage des lipides puis la prise pondérale. En revanche une consommation élevée stimule le MEOS qui génère uniquement de la chaleur ce qui va entraîner une perte de poids.

La consommation d'alcool a pour conséquence une augmentation du rapport NADH/NAD. Ceci va favoriser le ralentissement du métabolisme du glucose : le phosphoénolpyruvate ne se métabolise plus en dihydroacétate et en glucose-6-phosphate ; la production de glycogène est ralentie ce qui pose les bases de l'hypoglycémie. De plus, l'augmentation du rapport

NADH/NAD augmente la formation d'acide lactique car la conversion du lactate en pyruvate est perturbée, ce qui entraîne l'apparition d'une acidose métabolique. L'ensemble des trois voies métaboliques peut produire un stress oxydatif par l'intermédiaire de radicaux libres.

La diminution du taux de NAD ralentit l'oxydation de l'acétaldéhyde, métabolite toxique de l'éthanol entraînant des signes cliniques tels que des nausées, des vomissements, une asthénie et des céphalées. Cette molécule interfère avec le métabolisme du cœur, du cerveau et du foie, et pourrait intervenir dans la tolérance et la dépendance à l'éthanol (Brust 2007).

1.3.3. Conséquences délétères de la consommation d'alcool

1.3.3.1. Conséquences physiopathologiques d'une intoxication aiguë à l'éthanol

☒ Sur le Système Nerveux Central (SNC) :

L'éthanol facilite la transmission gabaergique ce qui entraîne une dépression du SNC. Cette dépression centrale provoque tout d'abord une désinhibition.

Sur le plan clinique :

- Phase d'excitation psychomotrice simple (alcoolémie entre 0,5 et 1,2 g/L) : la désinhibition centrale entraîne un syndrome ébrieux avec une excitation psychomotrice, une euphorie, une logorrhée, une modification du temps de réaction, du jugement, de l'acuité et du champ visuels, des troubles de la concentration.
- Phase d'incoordination et d'instabilité (alcoolémie entre 1,5 et 2,5 g/L) : on observe une dépression centrale avec une diminution des réflexes, de l'attention et des facultés de perception, des troubles de l'équilibre avec syndrome vestibulaire, diplopie, nausées, vomissements, vasodilatation périphérique, désorientation spatio-temporelle, troubles du comportement, difficulté à articuler.
- Phase comateuse (alcoolémie supérieure à 2,5 g/L) : coma calme, hypotonique avec hypoventilation, hypotension, abolition des réflexes. Il y a un risque mortel par dépression des centres bulbaires respiratoires et cardiaques et par encombrement bronchique.

☒ En périphérie :

L'éthanol a un effet vasodilatateur, diurétique, myorelaxant et irritant des muqueuses.

1.3.3.2. Conséquences délétères sur la santé de la consommation chronique d'alcool

La consommation chronique de boissons alcooliques provoque des dommages considérables sur le plan sanitaire et sur le plan social. Ces derniers peuvent être définis comme l'ensemble des maladies et traumatismes provoqués par la consommation d'alcool chez le buveur. Ils incluent également les comportements dangereux liés à l'alcoolisation dont les tiers peuvent être victimes. L'alcoolisation peut également avoir des répercussions négatives sur la vie sociale des consommateurs (relations avec les proches, emploi, délinquance) et des personnes en contact avec eux, diminuant ainsi leur qualité de vie et entraînant des dommages pour la collectivité (Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2013).

Les principales conséquences de l'alcoolisme chronique sur la santé sont :

- Système nerveux central : dépendance, tolérance, sevrage, atrophie cérébrale, encéphalopathies ;
- Cancers : voies aéro-digestives supérieures (lèvre, cavité buccale, pharynx, larynx), œsophage, estomac, foie, voies biliaires intrahépatiques ;
- Troubles mentaux (psychose) ;
- Maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, cardiomyopathie alcoolique, maladie cérébrovasculaire) ;
- Maladies digestives (gastrite alcoolique, ulcère gastrique, stéatose alcoolique du foie, hépatite alcoolique, cirrhose alcoolique du foie, pancréatite aiguë, pancréatite chronique, malabsorption) ;
- Blessures accidentelles et volontaires (accidents de la route, chutes, noyades, suicide, homicide...) ;
- Maladies neurologiques périphériques (polyneuropathie alcoolique) (Brust 2007) ;

- Système vasculaire : circulation collatérale, varices œsophagiennes, angiomes ;
- Troubles hématologiques : anémie mégaloblastique (carence en folates et vitamine B12), troubles de la coagulation.

Concernant la mortalité liée à l'alcool, en France, en 2009, 36 500 décès sont attribuables à l'alcool chez les hommes (13% de la mortalité totale) et 12 500 chez les femmes (5% de la mortalité totale), soit 49 000 décès au total. Ceci inclut 15 000 décès par cancer, 12 000 décès par maladie cardiovasculaire, 8 000 par maladie digestive, 8 000 par cause externe et 3 000 par maladies mentales et troubles du comportement. Les fractions attribuables à l'alcool sont de 22% dans la population des 15-34 ans, de 18% dans la population des 35-64 ans et de 7% dans celle des 65 ans et plus. L'alcool est nocif même à la dose relativement modérée de 13 grammes par jour, qui cause 1 100 décès annuels (Guerin et al. 2013).

1.3.3.3. Quelques pathologies spécifiques de la consommation chronique d'alcool

Le Syndrome de Korsakoff :

L'abus chronique d'alcool a un effet dévastateur sur les neurones. Les zones les plus affectées sont les lobes frontaux et en particulier leurs régions supérieures. En plus des cellules du cortex frontal supérieur, les cellules de Purkinje du cervelet et les neurones pyramidaux de l'hippocampe subissent également d'importantes altérations. Ces effets neurodégénératifs de l'éthylisme chronique sont aggravés par un effet secondaire de l'alcoolisme : les carences alimentaires. Les patients alcooliques négligent régulièrement leur alimentation au profit de l'alcool et présentent de ce fait de nombreuses carences vitaminiques notamment en thiamine. Une carence en thiamine ou vitamine B1 peut entraîner le syndrome de Korsakoff. Les patients souffrant du syndrome de Korsakoff (du nom du biologiste russe Serguei Korsakoff) présentent un dysfonctionnement cognitif durable et cliniquement significatif. L'amnésie est à la fois rétrograde, avec l'incapacité à mémoriser de nouvelles informations, et antérograde avec perte du souvenir d'évènements lointains de plusieurs mois ou plusieurs années. Le plus souvent, ces patients nient leurs défaillances mnésiques et fabriquent c'est-à-dire qu'ils remplissent les lacunes de leur mémoire avec de faux souvenirs qu'ils croient ensuite authentiques. Les réserves corporelles en thiamine étant limitées (30 à 100 mg), une malnutrition peut entraîner une déplétion cliniquement significative en quelques semaines. De

plus, la consommation d'alcool endommage la muqueuse intestinale et donc le mécanisme de transport actif nécessaire à l'absorption de la thiamine, et l'éthanol stimule également la dégradation de cette vitamine. Le pyrophosphate de thiamine, forme active de la thiamine, est le cofacteur de plusieurs enzymes intervenant dans le métabolisme du glucose. Il pourrait agir directement au niveau de la conduction axonale et de la transmission synaptique, ainsi que dans la modulation des canaux chlorures. Un déficit en thiamine entraîne rapidement une diminution de l'utilisation du glucose par le cerveau, ce qui conduit à un passage vers la glycolyse anaérobie et à la formation de lactate qui précède l'apparition des lésions. Ce déficit en thiamine est la principale cause du syndrome de Korsakoff. Le traitement par supplémentation vitaminique en thiamine peut prévenir l'aggravation de l'altération cérébrale mais ne peut restaurer les dommages déjà causés. D'un point de vue anatomopathologique, les lésions sont essentiellement composées d'une perte neuronale, axonale et myélinique à divers degrés et d'une prédominance des vaisseaux sanguins secondaire à un épaissement endothélial (Brust 2007). L'examen post mortem de patients affectés par le syndrome de Korsakoff a montré une atrophie des corps mamillaires, des anomalies histologiques du thalamus dorsomédian ainsi que des dégénérescences du cortex préfrontal qui pourraient expliquer le déni et les fabulations de ces patients. L'éthylisme chronique induit également une diminution du nombre de synapses dans certaines régions cérébrales. Cependant, ces lésions seraient réversibles lors d'un retour à l'abstinence, avec récupération des synapses perdues grâce à la plasticité cérébrale. Ce n'est pas le cas des lésions sur les neurones qui restent irrémédiables (Breedlove et al. 2012).

La Polyneuropathie alcoolique :

La polyneuropathie alcoolique désigne une neuropathie périphérique sensitive et motrice progressive, d'origine à la fois toxique et nutritionnelle. Cette pathologie se manifeste relativement fréquemment chez le patient dépendant à l'alcool. Elle peut s'améliorer avec l'abstinence et la reprise d'une alimentation équilibrée. Les symptômes sont en premier lieu des paresthésies et des engourdissements, des sensations de brûlures et des douleurs lancinantes notamment au niveau des membres inférieurs. Ensuite apparaissent une altération de la sensibilité vibratoire, une perte des réflexes tendineux de la cheville, une faiblesse musculaire. L'extrémité distale des jambes est le plus souvent atteinte en premier. On observe chez les patients une peau amincie et brillante, un érythème, une cyanose et une hyperhydrose. Des incontinences peuvent également apparaître. Ces signes cliniques sont liés

à une dégénérescence de la myéline et des axones. Cette pathologie est partiellement liée aux carences vitaminiques entraînées par la malnutrition des patients alcooliques (Brust 2007).

Le Syndrome d'alcoolisation fœtal :

L'éthylisme chez la femme enceinte provoque des conséquences dramatiques chez le fœtus. La consommation d'alcool pendant la grossesse constitue la première cause de handicap mental d'origine non génétique (CNRS 2014). La consommation de boissons alcooliques pendant la grossesse est déclarée par 23% des femmes ; une consommation de 3 verres ou plus en une même occasion est rapportée par 2% des femmes (Institut de Veille Sanitaire et Møller 2013). L'alcool franchit facilement la barrière placentaire et cause des dommages irréversibles au cerveau du fœtus dont résultent des handicaps et des malformations. Le terme Syndrome d'Alcoolisme Fœtal (SAF) est utilisé pour la première fois en 1973 pour décrire une série de malformations physiques associées à un retard mental chez des enfants nés de mères alcooliques. Ses principales caractéristiques sont un dysfonctionnement du SNC, un déficit de la croissance et un faciès typique ; d'autres manifestations comme des anomalies cardiaques, cutanées, musculaires ou encore une cécité sont plus rares. Ces altérations peuvent survenir même si les doses d'alcool consommées sont modérées. Chaque année en France, 800 enfants naissent avec un SAF soit 1,3 naissance pour 1000 (CNRS 2014).

Les enfants atteints de SAF peuvent présenter un faciès anormal avec notamment un espace exceptionnellement large entre les deux yeux. Ils souffrent aussi de nombreuses anomalies cérébrales, allant d'un cerveau de petite taille avec des circonvolutions anormales à des amalgames aberrants de cellules et à un alignement de cellules corticales totalement désorganisé. Dans certains cas les enfants sont dépourvus de corps calleux. En rapport avec ces caractéristiques pathologiques, on note plusieurs syndromes comportementaux communs aux enfants atteints de ce syndrome. Ils présentent des troubles de l'apprentissage plus ou moins marqués, des scores réduits aux tests d'intelligence, ainsi qu'une hyperactivité, une irritabilité, des tremblements... Le problème le plus commun dans le SAF reste le déficit intellectuel dont la sévérité varie selon les cas. Même lorsqu'elle n'aboutit pas au SAF, l'exposition prénatale à l'alcool est corrélée avec des défaillances neurophysiologiques touchant le langage et la dextérité (Breedlove et al. 2012) (Kolb et Wishaw 2008). Certains troubles moins spécifiques se manifestent plus tardivement, vers l'âge de 5-6 ans, avec des déficits de l'attention et des troubles de l'apprentissage.

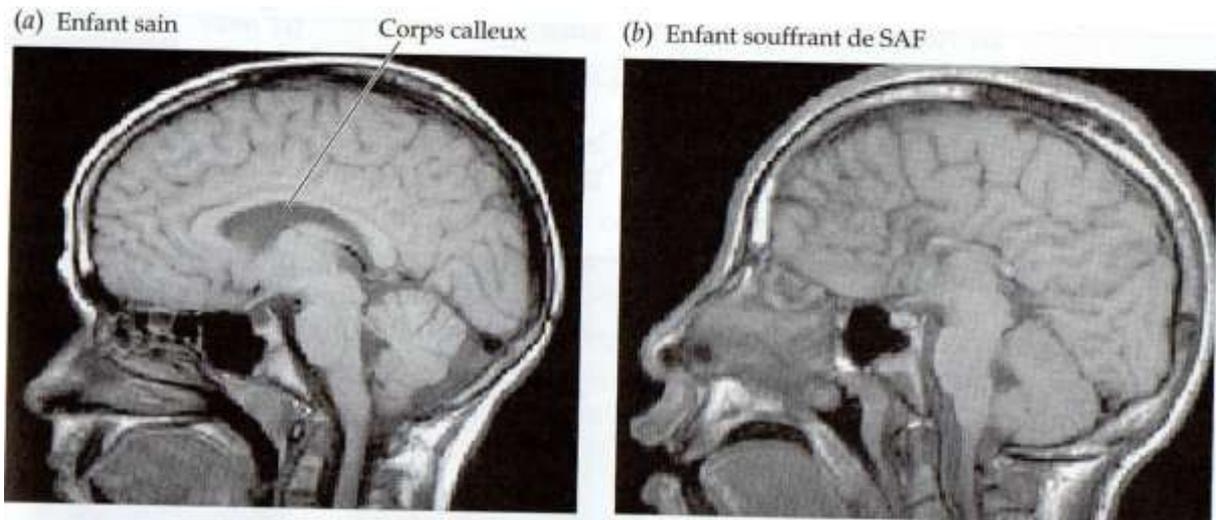


Figure n° 21 : Développement anormal du cerveau dans le syndrome d'alcoolisation fœtal. (a) cerveau d'un enfant normal. (b) cerveau d'un enfant du même âge souffrant de SAF : il présente une microcéphalie (atrophie cérébrale), possède moins de circonvolutions dans son cortex cérébelleux et est dépourvu de corps calleux (connexion entre les deux hémisphères cérébraux) (Breedlove et al. 2012).

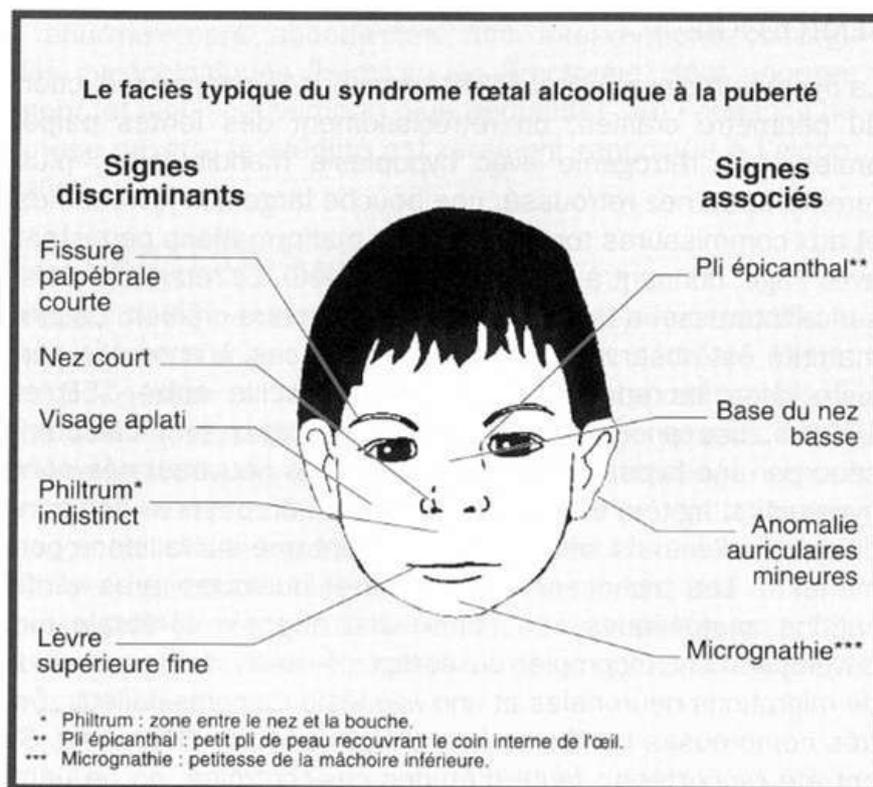


Figure n°22 : malformations de la face pouvant être rencontrées dans le SAF (<https://www.google.fr/imghp>).

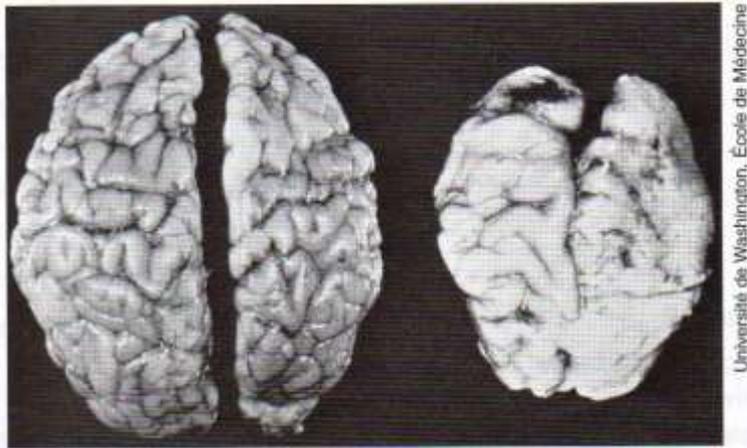


Figure n° 23: à gauche cerveau d'un enfant normal. A droite cerveau d'un enfant de même âge présentant un SAF : il est non seulement plus petit mais aussi dépourvu d'une partie des circonvolutions présentes sur un cerveau normalement développé à cet âge (Kolb et Whishaw 2008).

Aucun seuil minimal n'a pu être déterminé pour ce syndrome : il peut se déclarer lors d'une consommation relativement modérée pendant la grossesse. Ce n'est pas un syndrome du tout ou rien : la symptomatologie est graduelle et dépend de plusieurs facteurs. La gravité des effets serait liée au moment de la grossesse où l'alcool est consommé, ainsi qu'à la fréquence et à la quantité d'alcool consommée. Les conséquences les plus graves sur le fœtus semblent apparaître lorsque l'alcool est consommé pendant les 3 premiers mois de la grossesse. Une forte consommation occasionnelle d'alcool produisant des concentrations élevées d'éthanol dans le sang à un moment essentiel du développement fœtal peut avoir des conséquences plus graves qu'une exposition chronique. Le mécanisme de la tératogénicité de l'éthanol est inconnu (Brust 2007). Cependant, des études récentes ont montré le rôle prépondérant des facteurs de réponse au stress ou Heat Shock Factor (HSF) dans les mécanismes moléculaires en cause dans les malformations cérébrales du SAF (El Fatimy et al. 2014). La prévention du SAF est donc l'abstinence totale durant toute la durée de la grossesse, aucun seuil en dessous duquel le risque de SAF est nul n'ayant pu être déterminé (Kolb et Whishaw 2008).

1.3.3.4. Conséquences sur l'organisme d'un sevrage en alcool

Les symptômes sont liés à une mauvaise réadaptation des systèmes de neurotransmission avec notamment un déficit de la transmission gabaergique et une hyperactivité glutamatergique et

noradrénergique. Ces signes cliniques sont transitoires mais peuvent entraîner de graves conséquences sur la santé du patient.

Signes et symptômes du sevrage en l'éthanol :

- Troubles de l'humeur : anxiété, nervosité, irritabilité, dépression
- Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements...
- Troubles du système nerveux végétatif : fièvre, hypothermie, pâleur, sudation, bouffées congestives, tachycardie, tachypnée, palpitations, hypertension, céphalées
- Troubles neurologiques : tremblements (symptôme le plus fréquent), altération de la coordination, baisse de la concentration, étourdissements, conscience altérée, crises convulsives
- Troubles du sommeil : insomnie
- Troubles psychotiques : illusions, hallucinations (visuelles, auditives, tactiles), délires, delirium tremens.

Les tremblements, les crises convulsives et les hallucinations sont des signes précoces du syndrome de sevrage à l'éthanol. Le delirium tremens est un signe tardif qui débute généralement entre 48 et 72 heures après le dernier verre d'alcool. Il commence et se termine le plus souvent de manière brutale et peut durer de quelques heures à quelques jours. Il se caractérise par des tremblements et une perturbation des perceptions sensorielles (illusions et hallucinations), une perte de la conscience de l'environnement, une agitation, une hyperactivité végétative, et est souvent d'issue fatale (Brust 2007).

1.3.3.5. Conséquences délétères de l'alcool : aspect judiciaire

290 300 infractions de sécurité routière liées à l'alcool ont été constatées en 2011 dont 171 600 délits routiers et 118 600 infractions passibles d'amendes. Ce nombre a fortement progressé entre 2001 et 2007 puis s'est stabilisé. En 2011, 152 000 condamnations ont été liées à l'alcool : les infractions de sécurité routière aggravées par l'alcool représentent plus de la moitié des condamnations pour infractions en matière de circulation routière et presque un quart de l'ensemble des condamnations en France. Cinquante pour cent des condamnations donnent lieu à une amende et 40% à de la prison ferme.

En 2011, l'alcool est la cause de trois accidents de la route mortels sur 10. L'implication de l'alcool dans un accident est établie lorsqu'il y a présence d'au moins un conducteur alcoolisé au-delà du seuil légal dans l'accident. Cette proportion est identique pour les personnes

décédées dans un accident mortel : l'alcool est incriminé dans 31% des cas. En 2011, près de 1150 vies auraient pu être préservées si aucun conducteur n'avait conduit avec une alcoolémie illégale (Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2013).

1.4. Les structures d'accueil pour les patients alcoolo-dépendants

1.4.1. Structures médicales non spécialisées

1.4.1.1. Médecine générale

De par sa proximité, la médecine de ville occupe une place stratégique dans le repérage des personnes en difficulté avec l'alcool, que ce soit en termes de prévention primaire ou secondaire. Pour de nombreux patients alcoolo-dépendants, le médecin généraliste reste le recours de première ligne. En 2009, l'ensemble des médecins généralistes a reçu en consultation 50 000 patients par semaine pour un sevrage en alcool.

1.4.1.2. Médecine du travail

Les médecins du travail occupent une place privilégiée au sein des entreprises pour faire de la prévention et orienter les patients en difficulté avec l'alcool. La prévention des addictions en milieu professionnel est inscrite dans les missions de la médecine du travail.

1.4.2. Structures médicales spécialisées

1.4.2.1. En ambulatoire : les CSAPA

Les Centres de Soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) se chargent de l'accueil des patients en ambulatoire et proposent un accompagnement vers l'arrêt ou la consommation modérée d'alcool. Ces structures résultent du regroupement des services spécialisés pour l'alcool et les drogues (CCAA et CSST, Centre de Soins Spécialisés pour Toxicomanes). Les CSAPA assurent également un suivi social et entreprennent des actions de réinsertion : mise à jour des droits sociaux, aide au logement, à l'emploi et à la formation. Les

centres proposent différents types d'approche : individuelles, collectives (groupes de parole par exemple) et familiales. En 2010, 419 CSAPA ont accueilli 133 000 patients pour un problème principal d'alcool. Les patients pris en charge dans les CSAPA ont en moyenne 42 ans, et 78% d'entre eux sont des hommes. 40% de ces patients ont une activité rémunérée continue et 15% touchent le RSA. 3% des patients sont sans domicile fixe. Les patients sont pour 37% venus de leur propre initiative ou de celle de leurs proches, 20% ont été adressés par la justice et 33% par des partenaires sanitaires. De plus, les CSAPA proposent un accueil de l'entourage.

1.4.2.2. Structures d'accueil hospitalières

Les structures hospitalières mettent en place une organisation qui s'appuie sur trois niveaux : de proximité, de recours, de référence.

Le niveau de proximité comprend une consultation hospitalière d'addictologie sans hébergement qui regroupe notamment les consultations de tabacologie, d'alcoologie, de toxicomanie et d'addiction sans substance et une équipe hospitalière de liaison entre les différents services et pour l'accueil des usagers de drogue aux urgences.

Le niveau de recours est constitué par des services d'hospitalisation bénéficiant de personnels formés à l'addictologie et proposant des prises en charge spécifiques. Elles accueillent des patients dont l'état de santé nécessite une prise en charge spécialisée en hospitalisation. Elles proposent, en complément de la consultation et de l'équipe de liaison du niveau de proximité, un hôpital de jour, des hospitalisations complètes pour sevrage simple (séjour d'environ 7 jours, maximum 11 jours et constituant essentiellement en un sevrage physique) ou complexe (séjour prolongé, durée supérieure à 11 jours pour les patients présentant des comorbidités physiques et psychiques, une précarité...). Les modalités d'admission dans ces services sont : par demande du médecin traitant, à la demande d'un CSAPA, transfert d'un service hospitalier ou à la suite d'une consultation de pré-admission.

Le niveau de référence est constitué par des pôles hospitalo-universitaires d'addictologie.

Cette organisation des structures sanitaires en 3 niveaux a pour objectif de proposer une offre de soins au plus près de la population et ajustée à la complexité des soins parfois requis avec

un meilleur maillage territorial.

D'autres services hospitaliers non spécialisés en addictologie tels que les services de psychiatrie (patients ayant un double diagnostic) ou les services de médecine interne ou d'infectiologie (patients séropositifs pour le VIH ou le VHC) participent aux soins délivrés aux personnes toxicomanes (Mildeca, Mission Interministérielle de la lutte contre les drogues et les conduites addictives).

En 2010, 476 établissements de santé disposaient d'une consultation en addictologie.

En 2010, 44 000 patients ont séjourné à l'hôpital pour un sevrage en alcool, contre 26 500 en 2002.

Les équipes de liaison :

En 2011, on a constaté un peu plus de 139 000 séjours hospitaliers, dans les hôpitaux généraux et psychiatriques, avec pour diagnostic principal des troubles mentaux et troubles du comportement liés à l'alcool, dont environ les deux tiers pour intoxication aiguë sans complications. Ce chiffre monte à 470 000 si l'alcool est considéré comme diagnostic associé. En 2000 se sont développées les équipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA) pour favoriser la prise en charge des problèmes de consommation de substances psychoactives dans les services hospitaliers, quelque soit leur spécialité. Au sein des centres hospitaliers, les équipes de liaisons en addictologie travaillent de manière transversale en assurant le lien entre les différents services de l'hôpital sur les questions d'addiction et en œuvrant à garantir aux patients une prise en charge adaptée. Elles peuvent être sollicitées par les professionnels du centre hospitalier ou par les patients eux-mêmes. Elles sont également chargées de sensibiliser l'ensemble des équipes médicales et paramédicales à la question des addictions et assurent le lien entre l'hôpital, les CSAPA et les médecins de ville (alcoholinfoservice.fr). Idéalement constitués d'un médecin, d'un(e) infirmier(e), d'un psychologue ou d'un(e) assistant(e) social(e), ces équipes se déplacent à la demande des différents services auprès des malades hospitalisés ou encore dans les services d'urgence. Elles vont évaluer les problèmes d'addiction voire initier un traitement le cas échéant et orienter le patient vers une prise en charge adaptée à la sortie. En 2010, 297 établissements de santé sont dotés d'une équipe de liaison et de soins en addictologie (Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2013).

Les centres de long séjour :

Les CSAPA avec hébergement et les soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisés en addictologie reçoivent des patients présentant un problème d'addiction avec un niveau de dépendance élevé et souvent un environnement social très défavorable. Les patients doivent au préalable avoir subi un sevrage en alcool. Egalement appelées centres de postcure, ces structures accueillent les malades alcooliques pour une consolidation de leur abstinence. Le séjour aide les patients à retrouver leur autonomie et permet de renouer les liens sociaux perdus pendant la période d'alcoolisation. Il met l'accent sur la réadaptation sociale par la vie en communauté. En 2010 on comptait 113 SSR spécialisés en addictologie. Une partie de ces centres propose une prise en charge spécialisée reposant sur le modèle des communautés thérapeutiques. Ces centres résidentiels long séjour pour personnes dépendantes (un séjour pouvant durer jusqu'à deux ans) proposent un environnement sûr sans alcool, en vie communautaire. En 2010 on comptait 10 centres de ce type avec une durée de séjour moyenne de 6 mois (Observatoire français des drogues et des toxicomanies 2013).

1.4.3. Structure non médicales : les associations d'entraide

- Les Alcooliques Anonymes :

L'organisation des alcooliques anonymes est une organisation mondiale d'entraide dans la dépendance à l'alcool qui a été fondée aux Etats-Unis en 1935. Le mouvement est apparu en France en 1960 et compte aujourd'hui 591 groupes sur l'ensemble du territoire. Le but de cette association est d'aider ses membres à devenir abstinents et à le rester à travers des réunions où chaque personne prend la parole à tour de rôle pour partager son expérience avec l'alcool, les piliers de l'association étant la parole et l'écoute. Il n'y a ni cotisation ni droit d'entrée, la seule condition pour participer étant le désir d'arrêter de boire. Le nouveau venu est accueilli par les membres du groupe qui lui témoignent, par leurs expériences personnelles, qu'il est possible d'arrêter de boire et comment le mouvement les y a aidés. Le programme des AA est fondé sur douze étapes, issues de l'expérience des membres fondateurs du mouvement, qui permettent de guider la personne alcoolodépendante vers le chemin de l'abstinence. Le programme propose également un système de parrainage où un ancien membre devenu sobre peut conseiller un nouveau membre (Alcooliques Anonymes).

- Al-anon

Il s'agit d'une association internationale, implantée en France depuis 1962, dont le but est d'aider les proches de patients alcooliques à travers des réunions (Al-Anon).

- Alcool assistance

Alcool assistance est une association de patients alcooliques créée en 1910 et reconnue d'utilité publique en 1966. Outre l'accompagnement des malades, la prévention des conduites addictives est une des missions majeures de l'association. La prévention se fait tant au niveau scolaire, festif, judiciaire que professionnel (Alcool Assistance).

- La Croix bleue

La Croix bleue est une association créée en 1877 en Suisse et implantée en France depuis 1883. Elle prône l'abstinence comme objectif par l'intermédiaire de l'accompagnement du buveur par un membre non-buveur (La croix bleue).

2. Pharmacologie des traitements de l'alcool-dépendance

2.1. Médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché pour le maintien de l'abstinence

2.1.1. Disulfirame (Esperal®)

Le disulfirame est la plus ancienne molécule commercialisée dans l'indication du maintien de l'abstinence chez le patient alcoolique. Mise sur le marché au Etats-Unis en 1954 et en France en 1964, ce médicament est aujourd'hui devenu un traitement anecdotique du fait de son ancienneté et de la gravité de ses effets indésirables.

2.1.1.1. Monographie

Présentation et dosages :

Boîte de 20 comprimés dosés à 500 mg.

Pharmacocinétique :

L'absorption par voie orale du disulfirame est rapide mais incomplète, de l'ordre de 70 à 90%. Il est rapidement métabolisé : réduction en diéthyl-dithiocarbamate, lui-même éliminé sous forme glucuroconjuguée ou transformé en diéthylamine et en sulfure de carbone. Une partie du sulfure de carbone est éliminée par voie pulmonaire. Les autres métabolites sont éliminés par voie urinaire (Vidal 2015). Une prise unique procure une durée d'action de 48h (Dorosz et al. 2011).

Mécanisme d'action :

Le disulfirame est une molécule antabuse : il inhibe l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH), enzyme permettant de métaboliser l'acétaldéhyde (métabolite toxique de l'éthanol) en acétate (métabolite non toxique) (Perney et al. 2008). L'inhibition irréversible de cette enzyme provoque en cas de consommation concomitante d'alcool une accumulation d'acétaldéhyde

dans le sang et dans l'organisme : c'est l'effet antabuse. Plusieurs symptômes vont découler de l'élévation de la concentration d'acétaldéhyde :

- Rougeur et sensation de chaleur du visage pouvant s'étendre à tout le corps (flush)
- Tachycardie
- Céphalée bitemporale en étai
- Nausées, vomissements, diarrhée
- Malaise général avec hypotension artérielle et asthénie
- Des réactions plus sévères ont été rapportées : troubles du rythme cardiaque, crise d'angor, collapsus cardiovasculaire, infarctus du myocarde, mort subite, dépression respiratoire, accidents neurologiques.

Ces symptômes apparaissent 10 minutes après l'absorption d'alcool et durent de 30 minutes à plusieurs heures (Deberly 2012).

Indication :

Adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance (Vidal 2015).

Posologie et mode d'emploi :

Un comprimé par jour par voie orale. Le comprimé doit être avalé le matin au petit déjeuner avec un demi-verre d'eau après une abstinence d'alcool d'au moins 24 heures.

Effets indésirables (liés uniquement au disulfirame et non à son association avec l'alcool) :

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées, arrière-goût métallique, halitose.
- Toxicité hépato-biliaire : élévation des transaminases, hépatite cytolytique.
- Troubles neurologiques : polynévrite des membres inférieurs, névrite optique, convulsions.
- Troubles dermatologiques : allergie cutanée croisée avec les produits dérivant du caoutchouc.

(Dorosz et al. 2011) (Vidal 2015)

Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi :

- Hypersensibilité au disulfirame

- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale
- Insuffisance respiratoire sévère
- Diabète
- Atteintes neuropsychiques : névrite optique, épilepsie, troubles psychiques
- Atteinte cardiovasculaire : insuffisance coronarienne
- Prise de boissons alcooliques depuis moins de 24 heures. Des réactions peuvent survenir jusqu'à deux semaines après l'arrêt du disulfirame.
- Utilisation déconseillée au cours de la grossesse et de l'allaitement (données insuffisantes)

Le disulfirame possède une toxicité hépatique qui peut être sévère et aboutir à une transplantation hépatique. La surveillance des transaminases est donc indispensable pendant les premiers mois de traitement.

Le disulfirame ne doit être utilisé qu'après un examen médical clinique et biologique approfondi.

Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un eczéma au nickel en raison d'un risque accru de survenue d'hépatites.

Le disulfirame ne doit jamais être administré au patient à son insu.

(Vidal 2015) (Dorosz et al. 2011)

Interactions médicamenteuses:

- Médicaments contenant de l'alcool
- Isoniazide : troubles du comportement et de la coordination
- Métronidazole : risque d'épisodes de psychose aiguë ou d'état confusionnel
- Phénytoïne : augmentation importante et rapide des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec signes toxiques.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet antivitamine K et donc du risque hémorragique nécessitant une surveillance accrue de l'INR et une adaptation posologique.

(Vidal 2015)

Conditions de prescription, de délivrance et de prise en charge :

Prescription par tout médecin, médicament liste 1, SMR important. Prix : 1,80 €. (Vidal 2015)

2.1.1.2. Etudes

Plusieurs études cliniques ont tenté de démontrer les bénéfices du disulfirame et de déterminer si son efficacité est fondée sur son mode d'action pharmacologique ou sur une simple aversion psychique.

Fuller et Roth (1979) : dans cette étude, 128 hommes alcooliques ont été répartis en trois groupes par tirage au sort : disulfirame à une dose efficace de 250 mg/j ; disulfirame à une dose cliniquement inefficace de 1 mg/j ; pas de disulfirame. Bien que la différence ne soit pas significative, 21 et 25% des malades des deux premiers groupes (respectivement, 250 et 1 mg/j) étaient abstinents contre seulement 12% dans le groupe témoin. D'après cette étude, le mécanisme d'action du disulfirame reposerait plus sur la crainte de la réaction disulfirame-éthanol que sur une véritable aversion pharmacologique (Fuller et Roth 1979).

Fuller et al (1986) : cette étude suit 605 patients pendant 52 semaines, répartis de la même façon que dans l'étude précédente. Au terme de l'étude, aucune différence n'est observée entre les groupes pour l'abstinence totale, le temps écoulé avant le premier verre ou la stabilité familiale ou socioprofessionnelle. Seul le nombre de jours de consommation est plus faible chez les patients prenant la dose complète de disulfirame. Cette étude est donc en faveur d'une efficacité par aversion pharmacologique. Cependant, ces résultats sont nuancés par une très faible observance du traitement évaluée aux alentours de 20%. Chez les patients observants, la consommation a été réduite quel que soit le groupe (Fuller et al. 1986).

Chick et al (1992) : cette étude compare l'efficacité de 200 mg par jour de disulfirame et de 100 mg par jour de vitamine C sur une période de 6 mois. La prise du traitement étant supervisée quotidiennement, la mauvaise observance ne peut être imputée aux résultats de l'étude. Les résultats ont montré pour le groupe disulfirame une consommation d'alcool significativement plus faible, un nombre de jours de consommation plus faible et une activité enzymatique de GGT plus faible que dans le groupe vitamine C (Chick et al. 1992).

Popovic et al (2008) : cette étude portant sur les implants de disulfirame (non autorisés en France) a suivi pendant un peu plus de 2 ans 36 patients implantés. 26 patients (72%) ont été totalement abstinents, 6 patients (17%) ont été abstinents plus d'un an et 4 patients (11%) ont

été abstinents moins d'un an. Les auteurs concluent donc à l'efficacité de l'implant (Popovic et al. 2008).

En conclusion, l'efficacité de ce traitement repose entièrement sur l'adhésion du malade à son traitement et donc sur l'observance, qui est plus élevée si elle est supervisée par un membre de l'équipe médicale ou de la famille. Le disulfirame n'a aucun effet sur le craving ce qui peut entamer la motivation du patient. La disulfirame n'est en aucun cas un traitement de première intention mais peut être proposé à des patients motivés, ne présentant pas de contre-indication, comprenant l'utilité d'adhérer au traitement et l'importance du suivi médical (Perney et al. 2008).

Par ailleurs, une récente étude a montré l'intérêt du disulfirame dans le traitement du VIH : en effet l'administration de disulfirame permettrait de faire sortir les virus latents des cellules et donc de faciliter l'élimination définitive du virus (Katlama et al. 2015).

2.1.2. Acamprosate (Aotal®)

L'Acamprosate a été mis sur le marché en France en 1987 et reste très prescrit en Europe dans le maintien de l'abstinence. Aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) ne l'a autorisé qu'en 2004 en se basant sur de nombreuses études européennes.

2.1.2.1. Monographie

Présentation et dosage :

Boîtes de 60 et de 180 comprimés gastro-résistants dosés à 333 mg.

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité par voie orale est modérée (11%) et la variabilité interindividuelle est importante. L'administration d'acamprosate avec des aliments diminue la biodisponibilité du médicament par rapport à son administration à jeun. L'état d'équilibre est atteint en 5 à 7 jours après administration orale répétée. L'acamprosate n'est pas lié aux protéines plasmatiques. L'élimination s'effectue rapidement et exclusivement par voie rénale sous forme inchangée, la

clairance rénale de l'acamprosate étant quasiment identique à la clairance plasmatique totale. La demi-vie comprise est comprise entre 15 et 30 heures (Vidal 2015) (Dorosz et al. 2011).

Mécanisme d'action :

L'acamprosate (acétylhomotaurinate de calcium) est un dérivé de l'homotaurine, acide aminé à effet gabaergique. Il comporte une acétylation permettant son passage à travers la barrière hématoencéphalique. Le mécanisme d'action de l'acamprosate est mal connu, mais l'analogie entre sa structure et celle du GABA laisse supposer que son action thérapeutique découlerait d'un agonisme des récepteurs au GABA. Cet agonisme permettrait une stimulation de la transmission gabaergique d'où un renforcement de l'action inhibitrice du GABA sur les neurones dopaminergiques (Brust 2007). L'acamprosate exercerait également un antagonisme sur les récepteurs NMDA au glutamate, neurotransmetteur exciteur. Une étude (Spanagel et al. 2005) a démontré que c'est cet antagonisme des récepteurs NMDA qui est l'explication privilégiée de l'action de l'acamprosate.

De plus, cette molécule réduirait la sensibilité des canaux ioniques voltage-dépendants, diminuant ainsi le flux calcique intracellulaire, ce qui réduirait l'hyperexcitabilité neuronale induite par le sevrage. Une diminution du flux entrant de calcium dans les neurones réduirait l'expression du gène c-fos impliqué dans le syndrome de sevrage. L'antagonisme aux récepteurs NMDA participe aussi à cette réduction du flux calcique entrant en empêchant la fixation du glutamate à son récepteur (Johnson 2008).

Ce mécanisme d'action se traduit essentiellement par un apaisement des symptômes liés à l'abstinence et une réduction du craving. De plus, la diminution de l'hyperstimulation glutamatergique observée pendant le sevrage et la restauration d'un tonus gabaergique normal présageraient d'un effet neuroprotecteur de l'acamprosate durant le sevrage (Perney et al. 2008).

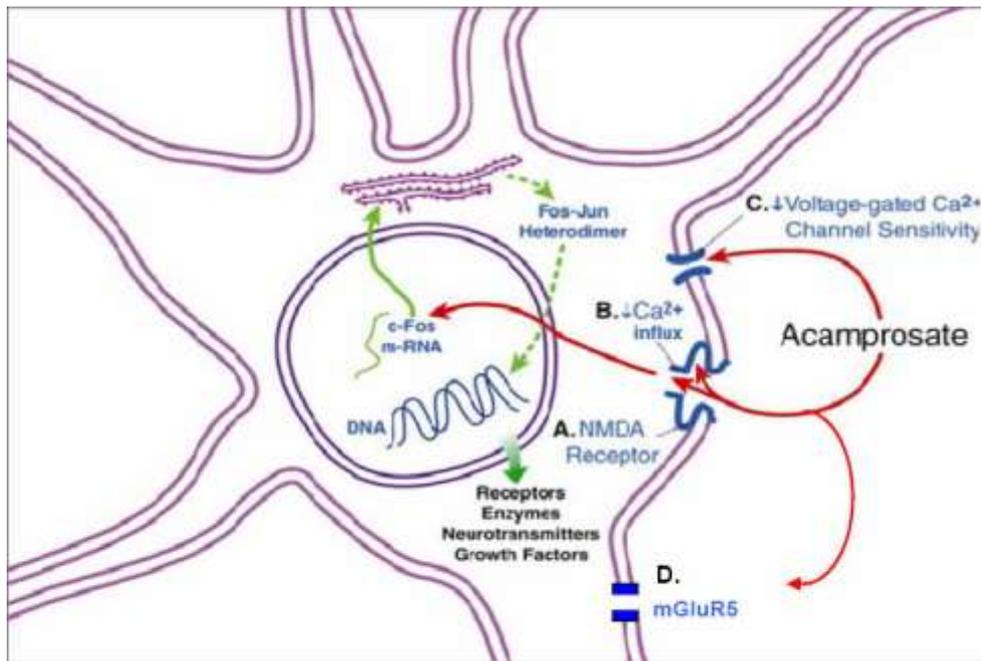


Figure n° 24 : Représentation schématique des mécanismes d'action de l'acamprostate (d'après Johnson 2008).

Les études réalisées chez l'animal ont établi que l'acamprostate a un effet spécifique sur la dépendance alcoolique puisqu'il diminue l'absorption volontaire d'alcool chez le rat rendu alcoolo-dépendant (Vidal 2015).

Indication :

L'acamprostate est indiqué dans le maintien de l'abstinence chez le patient alcoolo-dépendant, en association à une prise en charge psychologique.

Posologie et mode d'emploi :

La posologie est de 2 comprimés matin, midi et soir, pour un sujet de poids supérieur à 60 kg.

Elle est de 2 comprimés le matin, un à midi et un le soir, pour un sujet de poids inférieur à 60 kg.

Il est préférable d'administrer le comprimé à distance des repas si la tolérance digestive est bonne car l'administration de l'acamprostate au cours du repas diminue la biodisponibilité du médicament.

Le traitement par acamprosate doit être instauré dès que possible après l'arrêt de la consommation d'alcool. Une réalcoolisation épisodique ne contre-indique pas le maintien du traitement.

La durée recommandée du traitement est de 1 an (Vidal 2015).

Effets indésirables :

- Diarrhée modérée dose-dépendante fréquente pouvant requérir une diminution transitoire de la posologie.
- Plus rarement : nausées, vomissements, douleurs abdominales, flatulences, céphalées, somnolence, vertiges, prurit, éruptions maculo-papuleuses, impuissance, diminution de la libido.

(Dorosz et al. 2011) (Vidal 2015)

Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi :

- Hypersensibilité connue à l'acamprosate
- Insuffisance rénale sévère. En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min), le traitement doit débuter par un comprimé 3 fois par jour.
- Grossesse et allaitement : innocuité non établie
- En l'absence de données d'efficacité et de sécurité, l'acamprosate n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans et chez les sujets âgés de plus de 65 ans.
- En l'absence de données d'efficacité et de sécurité, l'acamprosate n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Groupe C de la classification de Child-Plugh).
- Associer un traitement par vitamines B1 et B6 pendant 2 à 3 mois.

Interactions :

Aucune interaction médicamenteuse n'a été notifiée que ce soit avec les autres traitements du maintien de l'abstinence (disulfirame, naltrexone) ou avec les médicaments du sevrage (diazépam, autres benzodiazépines...).

Conditions de prescription, de délivrance et de prise en charge :

Médicament liste II, SMR important. Prix : 14,31 euros pour 60 comprimés ; 41,72 euros pour 180 comprimés (Vidal 2015).

2.1.2.2. Etudes

En 1995, une étude a réparti 538 patients par tirage au sort en trois groupes : placebo, acamprosate 1,3 g/j, acamprosate 2 g/j. Le traitement était prescrit pendant 12 mois et l'étude était complétée par un suivi de six mois. La consommation d'alcool était significativement diminuée par l'acamprosate à six et 12 mois. À la fin des six mois de surveillance post-traitement, il y avait 43% de malades abstinents dans le groupe acamprosate 2 g/j versus 30% dans le groupe placebo (Paille et al. 1995).

Les résultats de cette étude ont été confirmés par le travail de **Pelc et al.** dans lequel l'acamprosate était supérieur au placebo : on a observé 51% de patients abstinents pendant toute la durée de l'étude dans le groupe acamprosate à 2 g/j ; 44% dans le groupe acamprosate à 1,3 g/j et 26% dans le groupe placebo ; avec une tendance à plus d'efficacité pour la dose de 2 g/j par rapport à 1,3 g/j. En effet on observe une durée moyenne d'abstinence à 57 jours dans le groupe à 2 g/j contre 53 jours dans le groupe à 1 g/j et 34 jours dans le groupe placebo. Une réduction significative du craving a également été observée (Pelc et al. 1997).

Une méta-analyse incluant 12 études (Bouza et al. 2004) a démontré qu'un traitement par acamprosate était associé à une augmentation significative du pourcentage de patients abstinents, ainsi qu'à une augmentation significative du nombre cumulé de jours d'abstinence, qui est doublé dans la majorité des études.

Une autre méta-analyse portant sur 17 études, soit 4087 patients, indique que le taux de patients totalement abstinents pendant 6 mois de traitement est significativement plus élevé avec l'acamprosate : 36,1% dans les groupes acamprosate contre 23,4% dans les groupes placebo, indépendamment de la méthode utilisée. Cette méta-analyse conclut à une efficacité significativement meilleure de l'acamprosate par rapport au placebo, efficacité modeste mais persistant après l'arrêt du traitement (Mann et al. 2004).

De très nombreuses études ont été menées sur l'acamprosate, et concluent en grande majorité à son efficacité dans la réduction du craving, dans l'allongement du délai avant rechute et dans l'amélioration du taux d'abstinence. De plus c'est un traitement très bien toléré, le seul

effet indésirable fréquent étant la diarrhée mais cependant rarement cause d'arrêt du traitement. L'efficacité de l'acamprosate est avérée mais modeste, la motivation du patient étant un élément clé de ce traitement.

2.1.3. Naltrexone (Revia®)

La naltrexone a été initialement mise sur le marché en 1985 comme traitement de soutien après un sevrage aux opiacés. Après plusieurs études concluantes, cette molécule a reçu son AMM dans le maintien de l'abstinence après sevrage en alcool en 1996 et est commercialisée dans cette indication sous le nom de *Revia®*.

2.1.3.1. Monographie

Présentation et dosage :

Boîte de 28 comprimés dosés à 50 mg.

Pharmacocinétique :

La résorption digestive est rapide et complète. La naltrexone subit un effet de premier passage hépatique et la concentration plasmatique maximale est atteinte en une heure environ. Elle présente un large volume de distribution apparent, et 21% environ de la dose absorbée sont liés aux protéines plasmatiques. Le produit est hydroxylé dans le foie essentiellement en 6 β -naltrexol, et de façon minoritaire en 2-hydroxy-3-méthoxy-6 β -naltrexol. Le 6 β -naltrexol présente une activité pharmacologique proche de celle de la naltrexone.

La naltrexone est éliminée principalement dans les urines sous forme conjuguée. La demi-vie plasmatique est de 4 heures environ pour la naltrexone, et de 12 heures pour le 6 β -naltrexol, l'action antagoniste étant prolongée pendant 24 à 48 heures voire 72 heures (Vidal 2015) (Dorosz et al. 2011).

Mécanisme d'action :

La naltrexone est un antagoniste spécifique des opiacés, d'action prolongée par voie orale. Elle agit par compétition stéréospécifique avec la morphine et les opiacés sur les récepteurs localisés principalement dans le système nerveux central et périphérique.

La naltrexone est un antagoniste du récepteur opioïde μ , ce qui entraîne une diminution de la libération de dopamine et donc de l'effet de plaisir et de récompense de l'alcool. L'effet de renforcement lors de la consommation est réduit, la naltrexone diminue le désir de boire.

La naltrexone n'est pas un antidote et ne provoque pas de réaction de type antabuse en cas de consommation d'alcool (Vidal 2015) (Perney et al. 2008) (Johnson 2008).

Indication :

Traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique.

Posologie et mode d'emploi :

50 mg par jour pour une durée de 3 mois (Vidal 2015).

Effets indésirables :

- Hépatotoxicité dose-dépendante : surveillance des transaminases.
- Troubles digestifs : nausées, douleurs abdominales, soif, vomissements, diarrhée ou constipation.
- Troubles neurologiques et nerveux : céphalées, insomnie, nervosité.
- Crampes, arthralgies, myalgies, hypersudation, rhinorrhée, rash cutanés, purpura thrombopénique, baisse de la libido.

(Dorosz et al. 2011)

Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi :

- Hypersensibilité à la naltrexone ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère ou hépatite aiguë : une surveillance hépatique devra être réalisée avant et pendant le traitement.
- Insuffisance rénale sévère.
- Sujets en état de dépendance aux opiacés en raison du risque d'apparition d'un syndrome de sevrage aigu.
- Patients présentant des symptômes de sevrage aux opiacés, ou pour lesquels la recherche d'opiacés s'est avérée positive, ou ceux ayant refusé un test à la naloxone. En effet, chez les sujets en état de dépendance aux opiacés, l'administration de naltrexone peut provoquer un syndrome de sevrage grave, d'installation rapide (5 min)

et durable (48 h). Un test à la naloxone, antagoniste morphinique de courte durée d'action, est recommandé pour confirmer la non-dépendance aux opiacés ; un syndrome de sevrage induit par la naloxone sera de plus courte durée que celui induit par la naltrexone.

- Grossesse et allaitement.

Interactions :

Contre-indiquées :

- Morphiniques en traitement de substitution (méthadone, buprénorphine) : risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Analgésiques morphiniques de palier III (alfentanil, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, rémifentanil, sufentanil) : risque de diminution de l'effet antalgique.
- Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine) : risque de diminution de l'effet antalgique et/ou d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Déconseillées :

- Analgésiques morphiniques de palier II (codéine, dihydrocodéine, tramadol) : risque de diminution de l'effet antalgique.
- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcooliques et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l'utilisation de machines.
- Barbituriques (phénobarbital, primidone, thiopental) : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

Conditions de prescription, de délivrance et prise en charge :

Prescription par tout médecin, Liste I, SMR important. Prix : 33,14 € (Vidal 2015).

2.2.3.2. Etudes

Volpicelli et al (1992) : c'est sur cette étude que s'est en partie fondée la FDA pour l'autorisation du *Revia*® aux Etats-Unis dans l'indication d'aide au maintien de l'abstinence alcoolique. Cette étude inclut 70 hommes de 21 à 65 ans suivis pendant 3 mois. Après un sevrage et 7 jours d'abstinence, tous les sujets sont traités par placebo pendant 7 jours. Pendant les 12 semaines suivantes, un groupe est traité par naltrexone 50 mg par jour et un groupe reste sous placebo. A l'issue des trois mois, 54% des patients du groupe naltrexone sont restés totalement abstinents contre 43% dans le groupe placebo. Les patients sous naltrexone ont bu 1,6% des jours de l'étude contre 4.8% dans le groupe placebo ; 23% des patients du groupe naltrexone sont revenus à une forte consommation contre 54% dans le groupe placebo. La naltrexone s'est donc montrée surtout efficace sur le taux de rechute (Volpicelli et al. 1992).

Anton et al. (1999) ont suivi pendant 12 semaines 131 malades abstinents répartis par tirage au sort en deux groupes (naltrexone versus placebo). La reprise d'une consommation importante était moins fréquente dans le groupe naltrexone (38%) que dans le groupe placebo (60%). Les malades traités avaient moins de désirs violents d'alcool (craving), et résistaient mieux à ces épisodes de craving. Les auteurs ont complété le suivi des malades durant 14 semaines après l'arrêt du traitement. À la fin des 14 semaines de suivi, les auteurs n'obtiennent pas de différence significative entre les deux groupes (Anton et al. 1999).

Chick et al. ont montré que la naltrexone diminuait significativement par rapport au placebo, le craving et la quantité d'alcool consommée, si on considère uniquement les patients observants soit 42% des malades inclus. En effet, aucune amélioration significative n'était mise en évidence si les résultats étaient exprimés avec tous les patients traités (Chick et al. 2000). L'étude multicentrique **de Guardia et al.** qui a inclus 192 malades traités pendant 12 semaines, démontrait que la naltrexone diminuait le risque de reprendre une consommation importante : 7,9% versus 18,8% pour le groupe placebo (Guardia et al. 2002).

Srisurapanont et al. ont publié en 2005 une méta-analyse incluant 2861 malades provenant de 24 études : la naltrexone ne diminuait pas le risque de récurrence d'une consommation chronique mais limitait le nombre de jours de consommation massive, diminuait le taux de retour à une forte consommation et réduisait la fréquence de consommation (Srisurapanont et Jarusuraisin 2005).

En conclusion, les études ont démontré que la naltrexone agit préférentiellement sur certains paramètres de consommation : elle fait ressentir moins d'effets agréables lors de la consommation d'alcool ce qui réduit le risque de retour à une forte consommation ainsi que la quantité d'alcool consommée, et elle semble réduire modestement le craving. La bonne observance du traitement est la clé de son efficacité. Il a été montré que les patients avec un fort craving et des antécédents familiaux d'alcoolisme seraient plus réceptifs à ce traitement (Monterosso et al. 2001).

2.2. Le baclofène

Le baclofène est une molécule mise sur le marché depuis 1974 en France sous le nom commercial *Lioréal®*. Il dispose d'une AMM en neurologie dans le traitement symptomatique des spasticités chroniques sévères pouvant être dues notamment à la sclérose en plaques ou à des lésions de la moelle épinière. Cette molécule analogue du GABA a été synthétisée en 1962 dans le but de traverser la barrière hémato-encéphalique pour le traitement des spasticités d'origine médullaire. Son utilisation est décrite pour la première fois par une équipe allemande en 1967 (Birkmayer et al. 1967).

Le baclofène suscite depuis le milieu des années 2000 un regain d'intérêt suite à la publication d'un cas clinique rapportant la guérison d'un médecin alcoolodépendant grâce à un traitement par baclofène à posologie élevée. La publication de plusieurs autres études cliniques montrant un effet positif du baclofène dans cette indication ainsi que l'engouement médiatique qu'a suscité la publication du livre *Le dernier verre* du Dr. Olivier Ameisen sur son propre cas, ont conduit à une augmentation très significative des prescriptions de baclofène hors AMM pour le traitement de l'alcoolodépendance. Depuis le 17 mars 2014, afin d'encadrer son utilisation dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, l'ANSM a établi une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) du baclofène dans cette

indication.

2.2.1. Monographie (anciennes indications)



Figure n°25 : conditionnement du baclofène Zentiva®.

Présentation et dosages :

Comprimés sécables dosés à 10 mg.

Pharmacocinétique :

La résorption digestive est rapide et complète. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 30% et il y a passage de la barrière hémato-encéphalique, de la barrière placentaire et dans le lait maternel. La demi-vie d'élimination est de 3 à 4 heures avec une élimination rénale principalement sous forme inchangée (75% en 72 heures) (Dorosz et al. 2011).

Mécanisme d'action :

Le baclofène est un analogue structural de l'acide gamma-aminobutyrique ou GABA, l'un des principaux neurotransmetteurs inhibiteurs. Il se lie principalement aux récepteurs GABA-B et agit majoritairement au niveau médullaire pré-synaptique en réduisant la libération des neurotransmetteurs excitateurs. Son action originelle anti-spastique découle de la dépression des réflexes mono et polysynaptiques ce qui diminue la fréquence et l'intensité des spasmes en flexion et en extension (Dorosz et al. 2011).

Indications :

Chez l'adulte :

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

Dans la population pédiatrique (6 à 18 ans) :

- Contractures spastiques d'origine cérébrale (infirmité motrice cérébrale infantile, accident cérébro-vasculaire, maladie cérébrale néoplasique ou dégénérative).
- Spasticité musculaire survenant dans les maladies de la moelle épinière d'origine infectieuse dégénérative, traumatique, néoplasique ou secondaire à une sclérose en plaques, une paralysie spinale spastique, une sclérose latérale amyotrophique, une syringomyélie, une myélite transverse (Vidal 2015).

Posologie et mode d'emploi :

Adaptée individuellement, la posologie est lentement progressive. La dose la plus faible possible compatible avec une réponse optimale est recommandée, de sorte à réduire les clonies, les spasmes des muscles fléchisseurs/extenseurs et la spasticité, tout en évitant le plus possible la survenue d'effets indésirables.

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales, le traitement sera réévalué.

A l'exception des situations d'urgence liées au surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves, l'arrêt du traitement devra toujours être progressif (en 1 à 2 semaines, par paliers de 10 ou 15 mg). Si les symptômes réapparaissent, le traitement doit être repris à la dose antérieure.

Chez l'adulte :

Débuter le traitement par 15 mg par jour, de préférence en 2 à 3 prises, et augmenter les doses progressivement avec prudence (par exemple 15 mg tous les 3-4 jours) jusqu'à obtention de la dose quotidienne optimale qui se situe habituellement entre 30 et 80 mg par jour. Une prise au coucher peut être recommandée dans les cas d'une spasticité douloureuse nocturne. Chez certaines catégories de patients, il est préférable de débiter avec une dose quotidienne moins élevée (5 ou 10 mg) et d'augmenter cette dose de manière très progressive. En médecine de ville, la dose maximale recommandée est de 75 mg/jour. En milieu hospitalier, des posologies journalières jusqu'à 120 mg peuvent être administrées sous surveillance clinique étroite.

Population pédiatrique (6 à 18 ans) : le traitement est débuté avec de très faibles doses de l'ordre de 0,3 mg/kg/jour réparties en 2 à 4 prises. Le dosage quotidien doit être augmenté avec précaution par période d'une à deux semaines jusqu'à la posologie optimale pour l'enfant. La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 40 mg/jour chez les enfants de moins de 8 ans. Chez les enfants de plus de 8 ans, une dose maximale de 60 mg/jour peut être administrée.

Sujets âgés et patients avec une spasticité d'origine cérébrale ou médullaire : afin de diminuer la fréquence d'apparition des effets indésirables, l'administration d'une dose initiale plus faible et son augmentation progressive sous surveillance sont recommandées.

Insuffisance rénale ou dialyse : choisir une posologie quotidienne initiale d'environ 5 mg/jour. Des signes et symptômes de surdosage ont été rapportés avec des doses supérieures à 5 mg par jour.

La posologie du baclofène doit être ajustée en fonction de sa concentration plasmatique chez les insuffisants rénaux. Une courte hémodialyse est un moyen efficace d'éliminer le baclofène en excès dans la circulation sanguine.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés sont à absorber au cours des repas avec un verre d'eau. En raison de sa forme pharmaceutique, ce traitement n'est pas adapté chez l'enfant de moins de 6 ans (environ 33 kg).

Effets indésirables :

Les effets indésirables sont dose-dépendants.

* Très fréquents $\geq 1/10$:

- Affections du système nerveux : sédation, somnolence (surtout en début de traitement), asthénie ;
- Affections gastro-intestinales : nausées ;

* Fréquents $\geq 1/100$ et $< 1/10$:

- Affections du système nerveux : dépression respiratoire, confusion, vertiges, céphalées, insomnie, état euphorique, ataxie, tremblements, hallucinations, sécheresse buccale, dysgueusie ;
- Affections oculaires : troubles de l'accommodation ;
- Affections vasculaires : hypotension, bradycardie ;
- Affections gastro-intestinales : vomissements, constipation, diarrhée ;
- Affections de la peau : hyperhydrose, réactions cutanées allergiques ;
- Affections du rein et des voies urinaires : aggravation d'une dysurie préexistante ;
- Abaissement du seuil épileptogène ;
- En cas de surdosage : somnolence, hypotonie musculaire, apnée, troubles de la conscience, coma ;

(Dorosz et al. 2011) (ANSM 2014)

Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi :

- Hypersensibilité au baclofène ou à l'un des excipients, myasthénie.
- Non indiqué dans la maladie de Parkinson.
- Utiliser avec prudence en cas d'épilepsie, de troubles psychiatriques.
- Utilisation prudente chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal, de troubles psychotiques, d'états confusionnels, de dépression, d'affection vasculaire cérébrale, d'insuffisance respiratoire.
- Des précautions particulières sont nécessaires lorsque le baclofène est associé à des médicaments qui peuvent avoir un impact significatif sur la fonction rénale. La fonction rénale doit être étroitement contrôlée.

(Dorosz et al. 2011)

Concernant la grossesse et l'allaitement :

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du baclofène par voie orale. Administré par voie orale chez l'animal, le baclofène traverse le placenta. En

clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du baclofène lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Le baclofène ne doit donc être utilisé en cours de grossesse que si nécessaire. En cas d'utilisation du baclofène par voie orale jusqu'à l'accouchement un syndrome de sevrage est possible chez le nouveau-né.

Très peu de données concernant l'utilisation du baclofène au cours de l'allaitement sont disponibles. En conséquence, l'allaitement est à éviter (Vidal 2015).

Interactions :

Associations déconseillées :

- Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif du baclofène. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Antihypertenseurs : majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

Associations à prendre en compte :

- Antidépresseurs imipraminiques : risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.

- Médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, thalidomide. Ces médicaments peuvent entraîner une majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation des machines.

- Levodopa : risque d'aggravation du syndrome parkinsonien ou d'effets indésirables centraux (hallucinations visuelles, état confusionnel, céphalées).

- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique : risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

(Vidal 2015)

Conditions de prescription, de délivrance et de prise en charge :

Prescription par tout médecin, médicament liste 1, SMR modéré. Prix : 2,29 € pour le baclofène Zentiva® et 5,74 € pour le Liorésal®.

(Vidal 2015) (ANSM 2014a)

2.2.2. L'utilisation du baclofène dans la dépendance à l'alcool

2.2.2.1. Le mécanisme d'action du baclofène dans la dépendance à l'alcool

Le baclofène est un analogue du GABA et un agoniste des récepteurs GABA_B. Les récepteurs GABA_B sont métabotropiques, couplés à une protéine G. Dans l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV), ces récepteurs sont localisés sur les corps cellulaires des neurones dopaminergiques et sur les terminaisons des neurones glutamatergiques afférents. Ces récepteurs GABA_B constituent vraisemblablement le site d'action du baclofène pour la suppression de l'effet renforcement positif dans la dépendance à l'alcool en inhibant la libération de dopamine sur ce site (Maccioni et al. 2005). Le baclofène est le seul agoniste des récepteurs GABA_B disponible en France. En effet le GHB ou acide gamma-hydroxybutyrique, commercialisé dans d'autres pays européens, aurait une action similaire au baclofène sur le craving (Caputo et al. 2003) mais possède des effets indésirables très graves. De plus, le GHB possède de nombreux sites d'action contrairement au baclofène qui agit uniquement sur les récepteurs GABA_B, sites d'action pouvant participer à la mise en place d'une dépendance.

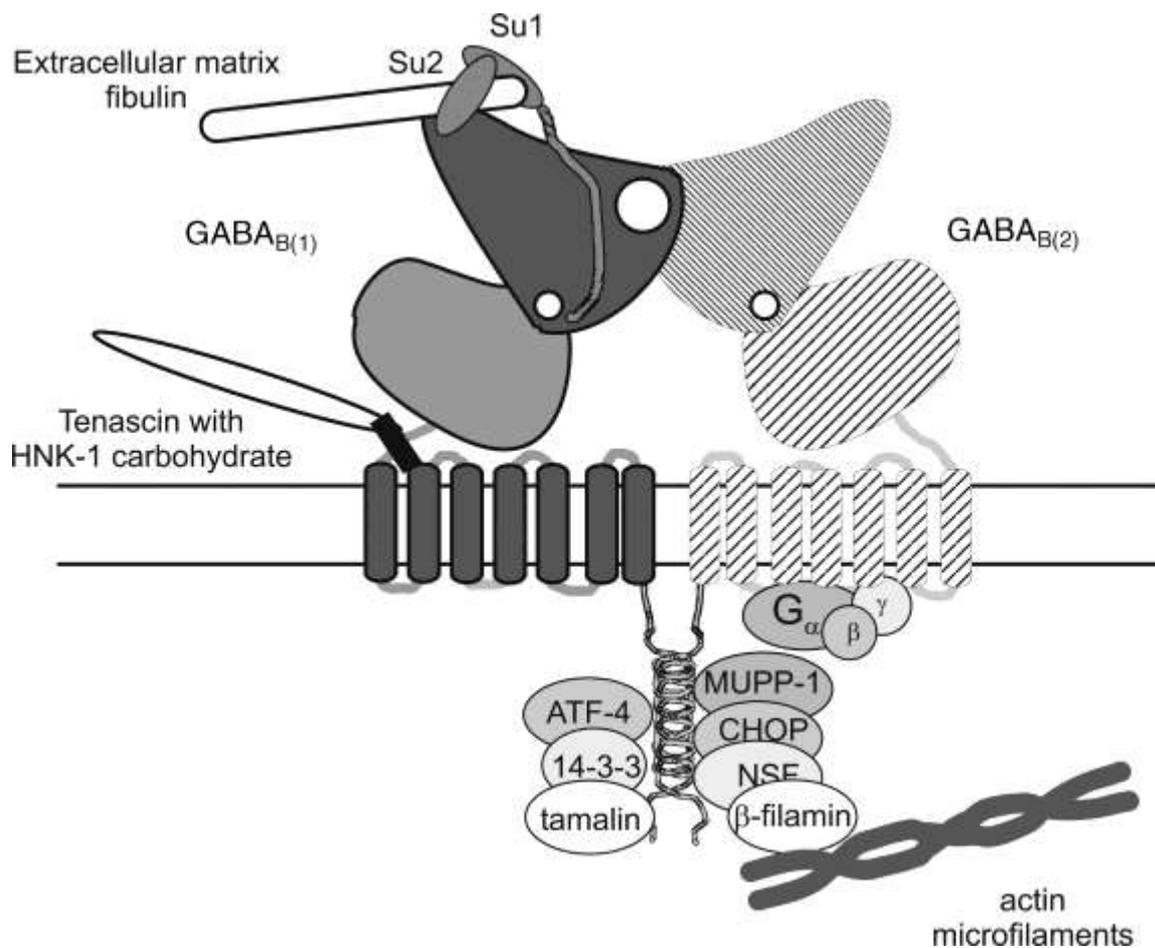


Figure n°26 : schéma du récepteur GABA_B (RESAB, 2016).

Le système amygdalocortical est connu pour être impliqué dans la mémorisation des expériences de plaisir ou de souffrance et dans leur rappel en présence d'indices environnementaux qui ont une relation avec ces expériences. La présence de récepteurs GABA_B dans l'amygdale incite à émettre l'hypothèse selon laquelle ce serait en agissant à ce niveau que le baclofène exerce son effet thérapeutique dans l'alcoolisme (de Beaurepaire 2011). De plus, la mémoire étant largement dépendante de mécanismes glutamatergiques dans l'amygdale, on peut penser que le baclofène, en agissant sur les récepteurs GABA_B, déclenche une cascade d'événements qui conduisent à une inhibition glutamatergique (Pan et al. 2009).

Une autre hypothèse de l'action du baclofène repose sur le fait que l'amygdale est une des régions du cerveau les plus impliquées dans l'anxiété, par le biais des récepteurs GABA_B situés dans le noyau basolatéral de l'amygdale. L'angoisse des patients, associée à la régulation des déséquilibres entre les neurotransmetteurs GABA et glutamate et à des

circonstances environnementales rappelant l'envie de boire au patient, peut être à l'origine d'une rechute. Dans ces conditions, on peut supposer qu'un effet anxiolytique du baclofène agissant sur l'amygdale serait une hypothèse dans l'indifférence à l'alcool observée chez les patients sous baclofène (de Beaurepaire 2011).

2.2.2.2. La genèse de la RTU : la découverte du Dr. Olivier Ameisen



Figure n°27 : portrait du Dr. Olivier Ameisen (www.olivierameisen.fr).

Le Dr. Olivier Ameisen était un médecin cardiologue franco-américain, exerçant ses fonctions à l'hôpital presbytérien de New York. En raison d'une anxiété chronique et de crises d'angoisse très fréquentes non calmées par les traitements anxiolytiques classiques, le Dr. Ameisen a commencé à consommer quotidiennement de l'alcool pour soulager ses symptômes. En raison de l'installation d'une tolérance, il a progressivement dû augmenter ses prises quotidiennes d'alcool jusqu'à tomber dans la dépendance et boire une bouteille de scotch par jour. A partir de 1997, le médecin va faire de nombreux séjours en centres de cure de désintoxication aux Etats-Unis et va essayer l'ensemble des traitements sur le marché dans l'alcoolodépendance à savoir le disulfirame, la naltrexone et l'acamprosate, ainsi que des traitements antidépresseurs et anxiolytiques et des thérapies comportementales. S'il parvient à rester abstinente durant ses séjours en cure, il replonge très rapidement en sortant et les traitements classiques du maintien de l'abstinence se révèlent inefficaces. Parallèlement à ses tentatives de traitement le Dr. Ameisen a assisté à plus de 5000 réunions des Alcooliques Anonymes entre 1997 et 2004. Il interrompt sa carrière médicale en 1998 pour se consacrer pleinement à sa lutte contre l'alcool. C'est en 2001, alors qu'il lutte pour sa survie, qu'il

entend pour la première fois parler du baclofène dans un article du New York Times, décrivant une réduction du craving et un apaisement de l'activité cérébrale notamment au niveau de l'amygdale chez un patient cocaïnomanie traité par baclofène pour soulager des spasmes musculaires. En faisant des recherches sur internet au sujet du baclofène, il découvre un article sur une étude menée par le Dr. Giovanni Addolorato parue en 2000. Cette étude a porté sur l'administration de doses croissantes de baclofène (15 mg/jour puis 30 mg/jour) pendant quatre semaines chez 10 patients alcooliques (Addolorato et al. 2000). Les conclusions très positives de cet article sur l'action anti-craving du baclofène ont poussé le Dr. Ameisen à s'auto-administrer ce traitement, à doses croissantes. Un autre article relatant la suppression de l'auto-administration de cocaïne par le baclofène chez des rats cocaïnomanes le conforte dans son idée (Roberts et Andrews 1997). Cependant, la dose de 120 mg/jour réduisait insuffisamment le craving (qui était très fortement ressenti notamment l'après-midi) et n'a pas été suffisante pour venir à bout de sa dépendance. C'est en 2004, après l'avis d'un neurologue, qu'il décide d'augmenter les doses de baclofène jusqu'à 270 mg/jour, voire 300 mg/jour. A ce dosage, il a ressenti une indifférence à l'alcool : l'envie de boire avait disparu et il pouvait regarder une bouteille d'alcool sans ressentir l'envie irrépressible de la boire. Fort de cette découverte, le Dr. Ameisen a publié un article en 2005 relatant son propre cas dans la revue *Alcohol and Alcoholism*. Estimant que cette publication n'avait pas eu assez d'impact en France sur la prescription de baclofène dans l'alcoolodépendance, il publie en 2008 le livre *Le dernier verre* destiné au grand public, qui relate son parcours dans l'alcoolodépendance et sa guérison (Olivier Ameisen 2008). Cet ouvrage a eu un retentissement très important notamment au niveau de la demande des patients auprès de leur médecin pour la prescription de ce traitement. Cette approche bouleverse le monde de l'addictologie car elle oppose l'abstinence prônée comme indispensable à la guérison du malade alcoolodépendant à l'indifférence à l'alcool, c'est-à-dire que le patient peut boire occasionnellement sans retomber dans l'addiction. De plus, le baclofène est une molécule ancienne et peu coûteuse, tombée depuis longtemps dans le domaine public donc présentant un intérêt financier nul, ce qui implique que les laboratoires ne sont pas intéressés pour mener des essais cliniques sur ce médicament. Enfin, les posologies très élevées pouvant être requises pour supprimer le craving suscitent la méfiance des prescripteurs car très peu d'études ont été menées sur ce traitement à de telles posologies (la posologie recommandée par la FDA américaine est de 80 mg/jour). Plusieurs essais cliniques ont toutefois été mis en place en France dans des centres universitaires et en mars 2014, l'ANSM a mis en place une

RTU pour la baclofène dans l'indication de la dépendance à l'alcool. Le Dr. Olivier Ameisen est décédé le 18 juillet 2013 d'un infarctus du myocarde.

2.2.2.3. Les études sur lesquelles se fonde la RTU

Première étude : Addolorato et al., 2002.

Objectifs : Cette étude visait à fournir une première évaluation de l'efficacité du baclofène dans l'induction et le maintien de l'abstinence alcoolique et la réduction du craving chez les patients alcoolo-dépendants dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo.

Méthodologie : sur une durée de 4 semaines, on initie une posologie à 15 mg/j en 3 prises pendant 3 jours, puis 30 mg/j en 3 prises à partir du 4^{ème} jour de traitement. Un total de 39 patients alcoolo-dépendants selon les critères du DSM IV, âgés en moyenne de 47,3 ans et avec une ancienneté de dépendance à l'alcool de 11,8 ans, ont été inclus dans l'étude. Certains patients ont préalablement été exclus de l'étude : patients présentant une maladie psychiatrique associée, patient épileptiques ou présentant des convulsions, patients présentant des addictions autres que la nicotine. Après 12 à 24 h d'abstinence, les patients ont été répartis au hasard en deux groupes. Vingt patients ont été traités avec du baclofène et 19 avec le placebo. Les patients ont été suivis en ambulatoire par une consultation hebdomadaire. A chaque visite le maintien et la durée cumulative de l'abstinence, la consommation d'alcool, le besoin d'alcool (craving) et l'évolution de l'anxiété et de la dépression ont été évalués.

Résultats : au cours de l'étude, 3 patients ont arrêté le traitement dans le groupe baclofène et 8 dans le groupe placebo. 70% des patients du groupe baclofène ont maintenu leur abstinence tout au long de l'étude contre 21,1% dans le groupe placebo. Le nombre de jours d'abstinence cumulés a été en moyenne de 19,6 jours dans le groupe baclofène contre 6,3 jours dans le groupe placebo. Au niveau du craving, un effet favorable du baclofène a été noté. En ce qui concerne l'anxiété et la dépression, un effet favorable du baclofène a été noté du l'anxiété mais pas sur la dépression.

Le baclofène s'est donc avéré efficace dans l'induction de l'abstinence et dans la réduction du craving chez des patients alcoolo-dépendants (Addolorato et al. 2002).

Deuxième étude : Addolorato et al., 2007.

Objectifs : démontrer l'efficacité et l'innocuité du baclofène dans l'induction et le maintien de l'abstinence d'alcool chez les patients atteints de cirrhose du foie dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo.

Méthodologie : entre octobre 2003 et novembre 2006, 148 patients alcoolo-dépendants atteints de cirrhose du foie ont participé à cette étude. Quarante-quatre patients ont été affectés au hasard soit baclofène par voie orale ou un placebo pendant 12 semaines, soit 42 patients dans chaque groupe. Les principaux critères mesurés sont l'abstinence totale d'alcool et la durée de l'abstinence cumulative, qui ont été évalués lors de consultations en ambulatoire. La rechute a été définie comme la consommation de plus de quatre verres d'alcool par jour ou de la consommation globale de 14 verres ou plus par semaine sur une période d'au moins 4 semaines. Concernant les patients, il s'agissait de patients majoritairement masculins (72%), ayant en moyenne 49 ans avec une dépendance à l'alcool depuis 16 ans, et présentant une cirrhose du foie. Etaient exclus les mêmes patients que dans la première étude. La posologie dans le groupe baclofène a été établie à raison de 15 mg/j en 3 prises durant les trois premiers jours puis 30 mg/j en 3 prises à partir du quatrième jour.

Résultats : parmi les 42 patients sous baclofène, 30 soit 71% ont atteint et maintenu l'abstinence contre 12 soit 29% des 42 patients sous placebo. On a relevé 6 abandons (14%) dans le groupe baclofène et 13 (31%) dans le groupe placebo. La durée de l'abstinence cumulée était environ deux fois plus élevée chez les patients baclofène que chez ceux sous placebo : en moyenne 62,8 jours versus 30,8 jours. Aucun effet secondaire hépatique n'a été enregistré. Un effet favorable sur le craving a également été notifié. Le baclofène s'est donc révélé efficace dans l'induction de l'abstinence et le traitement a globalement été bien toléré par les patients (Addolorato et al. 2007).

Troisième étude : Garbutt et al., 2010.

Objectifs : le but de cette étude était de tester l'efficacité du baclofène ainsi que la tolérance de ses effets secondaires dans dépendance à l'alcool aux Etats-Unis, les deux précédentes études ayant été réalisées en Italie.

Méthodologie : il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle versus placebo se déroulant sur douze semaines. La posologie de baclofène utilisée était de 30 mg/j en trois prises. Quarante patients ont été répartis en deux groupes égaux. Les patients,

majoritairement des hommes (55%), sont âgés en moyenne de 49 ans avec une dépendance à l'alcool installée depuis en moyenne 26 ans,

Résultats : 19 patients ont arrêté le traitement au cours de l'étude (11 dans le groupe baclofène et 8 dans le groupe placebo). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes sur les principaux critères c'est-à-dire : le pourcentage de jours de forte consommation (25,9 pour le baclofène versus 25,5 pour le placebo), le pourcentage de jours d'abstinence (49,9 versus 50,6), le besoin d'alcool, la dépression et le délai avant première consommation d'alcool. En revanche le baclofène a été associé à une réduction significative de l'anxiété et aucun effet indésirable grave n'a été observé. Dans cette étude, le baclofène ne s'est pas montré supérieur au placebo dans l'induction ou le maintien de l'abstinence, ni dans la réduction du craving (Garbutt et al. 2010).

Quatrième étude : Addolorato et al., 2011.

Objectifs : mesurer l'effet du baclofène à la dose de 20 mg trois fois par jour, par rapport à la dose déjà étudiée de 10 mg trois fois par jour, dans le traitement de la dépendance alcoolique.

Méthodologie : analyse secondaire d'une étude clinique randomisée en double aveugle versus placebo avec deux doses de baclofène, 30 mg/j et 60 mg/j, pendant douze semaines. 42 patients ont été randomisés dans l'étude. Quatorze des 42 patients ont été affectés au hasard au groupe placebo, 14 dans le groupe traité avec 10 mg trois fois par jour de baclofène et 14 dans le groupe traité avec 20 mg trois fois par jour de baclofène. Il s'agit de patients majoritairement masculins (76%) et âgés en moyenne de 44 ans. Le critère mesuré lors de l'étude est la consommation d'alcool évaluée par le nombre de verres.

Résultats : Comparés aux patients affectés au groupe placebo, on a observé chez les patients affectés au groupe 10 mg une réduction de 53% du nombre de verres par jour et pour les patients affectés au groupe 20 mg une réduction de 68% du nombre de verres par jour, par rapport au nombre de verres par jour pendant les 28 jours précédant l'étude. L'effet du baclofène 60 mg/j s'est montré supérieur à celui du baclofène 30 mg/j ce qui démontre une relation dose-effet. Les deux doses de baclofène ont été bien tolérées.

Cinquième étude : Addolorato et al., 2006.

Objectifs : démontrer l'efficacité et la tolérance du baclofène dans le syndrome de sevrage à l'alcool par rapport à une benzodiazépine : le diazépam.

Méthodologie : étude randomisée en simple aveugle comparant le baclofène au diazépam dans le syndrome de sevrage chez le sujet alcoolo-dépendant. Trente-sept patients ont été répartis au hasard en deux groupes (18 dans le groupe baclofène et 19 dans le groupe diazépam) et ont été suivis durant 10 jours. Les patients sous baclofène ont reçu la dose de 30 mg/j en trois prises et les patients sous diazépam ont reçu entre 0,5 et 0,75 mg/kg. Il s'agit de patients essentiellement masculins (86%) âgés en moyenne de 42 ans.

Résultats : pas de différence significative entre les deux traitements physiques et psychiques du sevrage. Le diazépam a agit un peu plus rapidement (syndrome de sevrage plus sévère à l'initiation du traitement chez les patients baclofène). Le baclofène a donc une efficacité comparable à celle du « gold standard » c'est-à-dire le diazépam sur le syndrome de sevrage à l'alcool (Addolorato et al. 2006).

Sixième étude : de Beurepaire R., 2012.

Objectifs : examiner les effets à long terme du baclofène dans une grande cohorte de patients alcoolo-dépendants conformes au traitement baclofène.

Méthodologie : étude non comparative menée en France chez des sujets alcoolo-dépendants suivis pendant une durée maximale de deux ans. La population de l'étude est représentée par une centaine de patients, majoritairement masculins (70%) et âgés en moyenne de 47 ans. Les patients étaient résistants aux traitements classiques de la dépendance à l'alcool et ont été traités avec des doses croissantes de baclofène. La dose a été augmentée progressivement durant les trois premières semaines jusqu'à atteindre 75 mg/jour, puis adaptée en fonction des besoins, sans limite supérieure. Les critères d'efficacité mesurés sont le besoin d'alcool et la consommation d'alcool en grammes, évaluée par simple déclaration du patient. Ces critères ont été évalués avant le traitement puis à 3, 6, 12 et 24 mois de traitement. Les consommations ont été classées selon les critères de l'OMS. Avant le traitement, tous les patients étaient considérés « à risque élevé », soit une consommation supérieure à 60 g/j chez l'homme et 40 g/j chez la femme.

Résultats : sur les 100 patients traités par le baclofène, 13 n'ont pas complété le suivi (11 perdus de vue et deux décès non liés à la prise de baclofène). Les doses de baclofène administrées ont été de 20 mg/j à 330 mg/j selon les patients. La dose moyenne administrée était de 147 mg/j.

92 % des patients ont rapporté une diminution de l'envie de boire au cours de l'étude. Les patients ont été ainsi répartis dans la classification de l'OMS à risque faible, moyen et élevé :

Tableau n°6 : présentation des résultats de l'étude de Beaurepaire 2012.

	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
Début de l'étude	0%	0%	100%
3 mois	50%	34%	16%
6 mois	52%	18%	27%
12 mois	48%	15%	29%
24 mois	50%	12%	25%

Le baclofène produit une diminution voire une suppression du craving quand il est prescrit sans limite supérieure de dose. Les limites potentielles de l'efficacité du baclofène comprennent la coexistence d'un trouble mental, l'utilisation concomitante d'autres médicaments psychotropes, un manque de réelle motivation chez les patients d'arrêter de boire, et de l'impossibilité d'atteindre la dose optimale du baclofène en raison des effets secondaires insupportables (de Beaurepaire 2012).

Septième étude : Rigal et al., 2012

Objectif : évaluer le maintien de l'efficacité d'un traitement par baclofène à hautes doses plusieurs mois après son initiation chez des patients alcoolodépendants.

Méthodologie : étude rétrospective non comparative menée en France, avec une durée de suivi d'un an. Le critère d'efficacité mesuré était la mesure de la consommation d'alcool lors du douzième mois de traitement, l'abstinence à un an et l'évolution des troubles psychiatriques. Sur 181 patients inclus, l'évaluation de suivi a été possible chez 132 patients. Il s'agit de patients majoritairement masculins (63%), âgés en moyenne de 47 ans. Les patients inclus étaient déjà traités par le baclofène lors de leur inclusion.

Résultats : la dose moyenne de baclofène reçue est de 145 mg/j. A 1 an, 59% des patients étaient abstinents et 21% avaient une consommation à faible risque selon l'OMS. La proportion de patients avec des troubles psychiatriques a significativement diminué notamment les troubles anxieux. Quatre-vingt-trois pourcents des patients ont continué à prendre le traitement après un an, à la dose moyenne de 129 mg/j (Rigal et al. 2012).

2.2.2.4. La Recommandation temporaire d'utilisation

L'ANSM a établi le 17 mars 2014 une RTU pour le baclofène afin d'encadrer son utilisation dans la prise en charge de l'alcool-dépendance.

Une RTU est une procédure dérogatoire exceptionnelle accordée pour une durée maximale de 3 ans. Elle permet de répondre à un besoin thérapeutique non couvert dès lors que le rapport bénéfices/risques du médicament recevant la RTU est présumé favorable. Cette procédure permet à une spécialité pharmaceutique de faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM. Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans cette nouvelle indication.

Le baclofène pourra être prescrit après échec des autres traitements disponibles chez les patients alcool-dépendants dans les deux indications suivantes :

- Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients dépendants à l'alcool et en échec des thérapeutiques disponibles.
- Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation tel que défini par l'OMS chez des patients alcool-dépendants à haut risque et en échec des autres thérapeutiques disponibles.

Les médicaments disponibles dans ces indications (Esperal®, Revia®, Aotal® et Selincro®) ne doivent pas être prescrits en association avec le baclofène (ANSM 2014).

Les médecins qui décident de prescrire du baclofène dans le cadre de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi de la RTU et notamment :

- A informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, ainsi que s'assurer de la bonne compréhension de ces informations par le patient.
- A informer le patient des contre-indications et modalités de prescription et de prise en charge du baclofène dans le cadre de la RTU.
- A recueillir et transmettre les données de suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi via le portail électronique sécurisé (<https://www.rtubaclofene.org>). La transmission par les prescripteurs des informations relatives aux patients est nécessaire pour garantir la sécurité des patients traités dans le cadre de la RTU et d'améliorer les connaissances sur

l'efficacité et la sécurité d'emploi de ce traitement. Ces données d'efficacité et de sécurité sont collectées par les laboratoires concernés puis transmises périodiquement à l'ANSM qui publie sur son site un résumé des rapports semestriels. Les modalités de recueil des informations et le traitement des données ont été autorisés par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). Le patient a un droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, dans ce cas il ne pourra rentrer dans le protocole RTU et la prescription s'effectuera hors AMM sous la seule responsabilité du médecin prescripteur, avec des conditions de prises en charge par l'assurance maladie différentes (loi du 29 décembre 2011).

- A remettre au patient l'attestation mensuelle de traitement annexée au protocole.
- L'ordonnance devra porter la mention « Prescription sous RTU », et le traitement sera prescrit mensuellement.

Cette RTU s'adresse aux patients âgés de 18 ans et plus :

- Présentant une alcoolo-dépendance et une consommation à haut risque (au moins 6 verres standard par jour chez l'homme, au moins 4 verres standard par jour chez la femme) durant les 3 derniers mois ou patient récemment abstinent,
- Après échec des tentatives de maintien de l'abstinence ou de réduction de la consommation d'alcool avec les traitements ayant l'AMM pour ces indications.
- Un suivi psychosocial associé au traitement médicamenteux doit être mis en place.
- Les femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace.
- Les patients déjà traités par baclofène avant la mise en place de cette RTU sont également concernés par cette RTU. Pour les patients recevant avant la RTU une posologie de baclofène supérieure à 180 mg/jour, un avis collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie est recommandé.

Les prescriptions de baclofène sous RTU devront respecter le protocole de suivi qui définit les critères de prescription ainsi que les modalités de surveillance des patients traités. Le protocole de suivi comporte également les modalités de recueil des données issues de ces prescriptions et suivi des malades : données d'efficacité, de sécurité et d'utilisation du produit.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- Une fiche d'initiation de traitement et des fiches de suivi permettant le recueil des données d'efficacité et de sécurité des patients traités.
- L'argumentaire de l'ANSM justifiant l'utilisation du baclofène hors AMM
- Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de son AMM et dans le cadre de sa RTU.
- Une note destinée au patient l'informant sur le contexte particulier de son traitement
- Un rappel des modalités obligatoires de déclaration des effets indésirables
- Un modèle d'attestation mensuelle de traitement

Les données recueillies concernent : les caractéristiques des patients traités, les modalités effectives d'utilisation du baclofène, la survenue d'événements indésirables, le suivi de la consommation d'alcool déclarée par le patient, l'évaluation du craving. Les résultats biologiques peuvent également être renseignés s'ils sont réalisés. Les données ainsi recueillies seront transmises dans le respect du secret médical à l'ANSM et aux laboratoires exploitant le baclofène.

La posologie quotidienne initiale devra être débutée à 15 mg par jour avant une augmentation très progressive (+5 mg par jour jusqu'à 30 mg/jour, puis +10 mg par jour) par paliers de 2-3 jours jusqu'à obtention d'une éventuelle réponse clinique. Cette réponse et son délai d'apparition sont très variables d'un patient à l'autre et nécessitent un suivi rapproché. Selon la survenue d'effets indésirables, la posologie pourra être stabilisée en augmentant la durée des plateaux ou diminuée progressivement, par paliers de 10 à 15 mg/jour.

A partir de la posologie de 120 mg/jour, un deuxième avis par un collègue expérimenté dans la prise en charge de l'alcool-dépendance doit être sollicité. Pour toute posologie supérieure à 180 mg/j un avis collégial au sein d'un CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie est requis. Dans le cadre de cette RTU, la posologie de 300 mg/jour ne devra jamais être dépassée.

Une fois l'objectif atteint, une diminution de posologie doit être envisagée et régulièrement réévaluée, chaque patient devant bénéficier de la posologie minimale efficace adaptée. Chez les patients pour lesquels aucune réponse clinique n'est observée, le traitement devra être arrêté de manière progressive, par paliers, afin d'éviter un syndrome de sevrage. Le prescripteur devra alors signaler l'arrêt sur la fiche de suivi et formuler les raisons de cet arrêt.

Pour le suivi, il est recommandé de prévoir une consultation (classique ou téléphonique) tous les 15 jours (ou plus le cas échéant) lors de la phase de titration afin d'adapter la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Lorsque la posologie est stable, une consultation de suivi mensuelle est recommandée. Durant ces consultations de suivi, le prescripteur devra s'assurer de l'absence d'apparition de nouvelles contre-indications au traitement.

Dans le cadre de la RTU, un traitement par baclofène ne doit pas être initié dans les circonstances suivantes :

- Prise concomitante d'un ou plusieurs médicaments d'aide au maintien de l'abstinence ou à la réduction de la consommation d'alcool ; en cas de prise antérieure, ces médicaments doivent être arrêtés depuis au moins 15 jours.
- Comorbidités psychiatriques sévères, notamment schizophrénie, trouble bipolaire, dépression caractérisée d'intensité sévère ; les symptômes dépressifs et/ou anxieux jugés d'intensité modérée ne constituent pas une contre-indication mais nécessitent une consultation psychiatrique avant et pendant le traitement ;
- Insuffisance rénale, cardiaque et pulmonaire sévère ;
- Epilepsie ou antécédent de crises comitiales ;
- Conduite de véhicule (notamment voiture, deux roues) ou utilisation de machines au cours de la phase de titration de la posologie ;
- Grossesse ;
- Situation sociale rendant le suivi aléatoire ;
- Maladie de Parkinson ;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- Porphyrurie ;
- Intolérance au baclofène ou à un de ses excipients ou allergie au blé (du fait de la présence d'amidon de blé dans les comprimés sécables Lioréal®) ;
- Addiction à d'autres substances que le tabac et l'alcool.

A ce jour, les effets indésirables rapportés avec le baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool sont notamment :

- Troubles neuropsychiatriques : sédation, paresthésies, acouphènes, syndrome confusionnel, vertiges, étourdissements, troubles de l'équilibre, trouble anxieux, trouble dépressif sévère, comportement suicidaire ou tentative de suicide, décompensation maniaque, trouble du sommeil, crises convulsives, syndrome de sevrage ;
- Fracture, chute, accident de la voie publique ;
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, constipation, sécheresse de bouche ;
- Troubles cutanés : érythème, urticaire, hyperhidrose ;
- Troubles musculo-squelettiques, hypotonie, myalgies, crampes, contractures ;
- Troubles rénaux et urinaires : dysurie, pollakiurie, incontinence ;
- Troubles cardiovasculaires : hypotension, bradycardie ;
- Troubles métaboliques : hypertriglycéridémie, effet sur la glycémie, effet sur le poids ;
- Troubles respiratoires : syndrome d'apnée du sommeil.

Principalement issus de la notification spontanée, leur incidence ne peut être précisément définie. Cependant, il apparaît que les effets neurologiques et psychiatriques sont les plus fréquemment rapportés.

Concernant les interactions médicamenteuses, elles restent identiques à celles mentionnées précédemment. On ajoutera qu'en raison de la sédation, de l'hypotension, de l'hypotonie et des vertiges qui peuvent survenir lors d'un traitement par baclofène, le risque de chute est réel. L'utilisation concomitante de médicaments susceptibles de majorer ces effets doit être évitée dans la mesure du possible (notamment : médicaments antihypertenseurs, sédatifs...). L'effet sédatif est également majoré en cas d'association avec l'alcool.

Dans le cadre des indications de cette RTU, les spécialités sont prises en charge par l'assurance maladie selon les mêmes conditions que celles appliquées aux indications de l'AMM.

Les informations recueillies lors du suivi porteront notamment sur :

- La consommation d'alcool du patient mesurée selon les critères de l'OMS (unités d'alcool mesurées en grammes), sur simple déclaration du patient.
- L'évaluation du craving sur une échelle de 0 à 10.
- Les résultats des dosages des transaminases et des GGT si ils sont effectués.
- Les évènements indésirables survenant au décours du traitement et leur lien effectif avec le baclofène.

(ANSM 2014b)(ANSM 2015)

Cf. annexe 1 pour consulter les fiches d'initiation et de suivi de traitement.

2.3. Nalméfène (Selincro®)

Le nalméfène, commercialisé sous le nom de Selincro®, est un traitement de la dépendance à l'alcool mis sur le marché en février 2013 en France et remboursé par la l'assurance maladie depuis septembre 2014. Il se distingue des autres traitements sur plusieurs points, notamment son indication puisqu'il s'adresse aux patients dépendants souhaitant réduire leur consommation d'alcool et non pas aux patients visant une abstinence totale. De plus, sa posologie est d'un seul comprimé par jour, à la demande du patient si le besoin de boire se fait ressentir : la prise n'est donc pas systématique.



Figure n°28 : conditionnement extérieur et intérieur du Selincro® (Lundbeck, 2013).

2.3.1. Monographie

Présentation et dosages

Etui de 14 comprimés dosés à 18,06 mg.

Pharmacocinétique

Absorption :

Le nalméfène est rapidement absorbé après une administration orale unique de 18,06 mg, avec une concentration maximale (C_{max}) de 16,5 ng/mL après environ 1,5 heure et une aire sous la courbe (AUC) de 131 ng x h/mL.

La biodisponibilité orale du nalméfène est de 41%. L'administration d'aliments à forte teneur en matières grasses augmente l'AUC de 30% et la concentration maximale (C_{max}) de 50%. Le temps nécessaire pour parvenir à la concentration maximale (t_{max}) est retardé de 30 min. On considère qu'il est peu probable que cette modification soit cliniquement pertinente.

Distribution :

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 30% et le volume de distribution est d'environ 3200 L.

Biotransformation :

Après une administration orale, le nalméfène est rapidement métabolisé en un métabolite principal : le nalméfène-3-O-glucuronide. L'enzyme UGT2B7 est principalement responsable de cette métabolisation. Une faible proportion du nalméfène est métabolisée en nalméfène-3-O-sulfate par sulfatation et en nornalméfène par le CYP3A4/5. Le nornalméfène est ensuite métabolisé en nornalméfène-3-O-glucuronide et en nornalméfène-3-O-sulfate. Les métabolites sont considérés comme ayant une activité pharmacologique non significative sur les récepteurs opioïdes chez l'homme, excepté le nalméfène-3-O-sulfate qui a une activité comparable à celle du nalméfène. Toutefois, le nalméfène-3-O-sulfate est présent à des concentrations inférieures à 10% par rapport à celle du nalméfène ; on considère donc qu'il est fortement improbable qu'il soit un contributeur majeur à l'effet pharmacologique du nalméfène.

Élimination :

Le métabolisme par glucuronoconjugaison est le mécanisme principal de la clairance du nalméfène ; l'élimination du nalméfène et de ses métabolites se faisant principalement par voie rénale. Cinquante-quatre pour cent de la dose totale sont excrétés dans les urines sous forme de nalméfène-3-O-glucuronide, alors que le nalméfène et ses autres métabolites sont présents dans les urines en quantités inférieures à 3% chacun.

Le profil pharmacocinétique du nalméfène ne présente pas de différences importantes selon le sexe, l'âge, ou l'origine ethnique. Toutefois, la surface corporelle semble affecter la clairance du nalméfène à un faible degré (la clairance augmente avec l'augmentation de la surface corporelle), mais on considère qu'il est peu probable que cela soit cliniquement pertinent.

Mécanisme d'action

Le nalméfène est un modulateur du système opioïde avec un profil d'activité différent sur les récepteurs μ , δ et κ : le nalméfène est un ligand sélectif des récepteurs opioïdes avec une activité antagoniste sur les récepteurs μ et δ , et une activité agoniste partielle sur le récepteur κ .

Des études *in vivo* ont démontré que le nalméfène réduit la consommation d'alcool, probablement en modulant les fonctions corticomésolimbiques.

Des données provenant des études non cliniques, des études cliniques et de la littérature ne suggèrent aucune forme de dépendance au nalméfène.



Figure n°29 : mécanisme d'action du Selincro® (Lundbeck, 2013).

Indications :

Le nalméfène 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.

Le traitement par nalméfène doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool. Il doit être initié uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale.

Posologie et mode d'emploi :

La dose maximale de nalméfène est de 1 comprimé par jour, et peut être pris pendant ou en dehors des repas.

A la visite initiale, le statut clinique du patient, son niveau de dépendance à l'alcool, et son niveau de consommation d'alcool doivent être évalués (sur la base des déclarations du patient). Ensuite, le patient renseignera sa consommation d'alcool pendant environ deux semaines. Si le patient a maintenu une consommation d'alcool à haut risque (au moins 6 verres standard par jour chez l'homme, au moins 4 verres standard par jour chez la femme) pendant cette période de deux semaines, un traitement par nalméfène pourra être initié en association à un suivi psychosocial axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool.

Dans les études pivots, l'amélioration la plus importante a été observée au cours des 4 premières semaines. La réponse du patient au traitement et la nécessité de poursuivre un traitement pharmacologique devront être réévaluées régulièrement. Le médecin doit continuer d'évaluer la réduction de la consommation d'alcool, ainsi que les progrès du patient sur son fonctionnement global, l'observance au traitement et les effets indésirables potentiels. Les études sur le nalméfène ont été réalisées sur une période de 6 à 12 mois. On conseillera donc la prudence si le nalméfène est prescrit pour une période supérieure à un an.

Le nalméfène doit être pris lorsque le patient ressent le besoin de boire (moment du craving), la prise devant être effectuée de préférence 1 à 2 heures avant le moment où le patient anticipe une consommation d'alcool. Si le patient a commencé à boire de l'alcool avant la prise de nalméfène, il devra prendre un comprimé dès que possible.

Populations spéciales :

- Personnes âgées (≥ 65 ans) : aucun ajustement posologique n'est recommandé chez cette population de patients.
- Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.
- Insuffisance hépatique : aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

- Population pédiatrique : la sécurité et l'efficacité du nalméfène chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

Le nalméfène est administré par voie orale. Le comprimé pelliculé doit être avalé entier. Le comprimé pelliculé ne doit pas être divisé ni écrasé, car le nalméfène peut provoquer une réaction cutanée lorsqu'il se trouve au contact direct de la peau.

Effets indésirables :

Les fréquences des effets indésirables du tableau ont été calculées sur la base de trois études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, chez des patients présentant une dépendance à l'alcool (1144 patients traités par le nalméfène et 797 par placebo).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants : nausées, sensations vertigineuses, insomnies et céphalées. La majorité de ces effets étaient d'intensité légère ou modérée, sont survenus à l'initiation du traitement et ont été de courte durée.

Des états confusionnels et rarement des hallucinations ont été rapportés dans les études cliniques. La majorité de ces effets étaient d'intensité légère ou modérée, sont survenus à l'initiation du traitement et ont été de courte durée (de quelques heures à quelques jours). La plupart des effets indésirables ont disparu au cours de la poursuite du traitement et ne sont pas réapparus. Comme ces effets étaient généralement de courte durée, ils pouvaient mimer une psychose alcoolique, un syndrome de sevrage alcoolique ou un trouble psychiatrique comorbide.

Tableau n°7 : effets indésirables du nalméfène.

	Troubles généraux et systémiques	Affections psychiatriques	Affections du système nerveux	Affections cardiaques	Affections gastro-intestinales	Affections cutanées
très fréquents (≥ 1/10)		Insomnie	Vertiges, céphalées		Nausées	
fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Diminution de l'appétit, contractures musculaires, fatigue, asthénie, malaises, sensation d'état anormal, perte de poids	Troubles du sommeil, confusion, impatiences, baisse de la libido	Somnolence, tremblements, perturbation de l'attention, paresthésies	Tachycardie, palpitations	Vomissements, sécheresse buccale	Hyperhidrose
fréquence non déterminée		Hallucinations				

Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Patients traités par des agonistes opioïdes (tels que des analgésiques opioïdes, des médicaments de substitution aux opiacés contenant des agonistes opioïdes ou des agonistes partiels).
- Patients ayant des antécédents récents de dépendance aux opioïdes.
- Patients présentant des symptômes aigus du syndrome de sevrage aux opioïdes, ou pour lesquels une consommation récente d'opioïdes est suspectée.
- Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh).

- Patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m²).
- Patient ayant un antécédent récent de syndrome de sevrage aigu à l'alcool (incluant hallucinations, convulsions et delirium tremens).

Le nalméfène n'est pas destiné aux patients dont l'objectif thérapeutique est une abstinence immédiate. La réduction de la consommation d'alcool est un objectif intermédiaire sur la voie de l'abstinence.

Concernant l'administration d'opioïdes :

Lorsque des opioïdes doivent être administrés en urgence à un patient sous nalméfène, la quantité d'opioïdes pour obtenir l'effet désiré doit être plus importante que d'habitude. Dans ce cas, le patient doit être étroitement surveillé, notamment les symptômes de dépression respiratoire résultant de l'administration d'opioïdes et toutes autres réactions indésirables.

En cas de nécessité d'administrer des opioïdes en urgence, la dose d'opioïdes devra toujours être déterminée au cas par cas. Lorsque des doses inhabituellement élevées sont requises, une surveillance étroite du patient devra être instaurée.

Le nalméfène devra être interrompu pendant la semaine qui précède une administration prévue d'opioïdes, par exemple en cas d'utilisation possible d'analgésiques opioïdes lors d'une intervention chirurgicale programmée. Le prescripteur doit prévenir les patients qu'il est important d'informer leur professionnel de santé de la dernière prise de nalméfène en cas de nécessité d'utilisation d'opioïdes.

La prudence est recommandée lors de l'utilisation de médicaments contenant des opioïdes (par exemple, des médicaments contre la toux, des analgésiques opioïdes).

Comorbidités :

- Troubles psychiatriques : des effets psychiatriques ont été rapportés dans les études cliniques. En cas de survenue de symptômes psychiatriques non liés à l'initiation du traitement par le nalméfène, ou persistants, d'autres causes de ces symptômes devront alors être recherchées par le prescripteur et la poursuite du traitement par nalméfène devra être réévaluée. Il convient d'être prudent lors de la prescription de nalméfène chez des patients atteints d'une pathologie psychiatrique en cours, comme un trouble dépressif majeur.

- Troubles convulsifs : les données sont limitées chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives, y compris les convulsions liées au sevrage alcoolique. La prudence est recommandée lorsqu'un traitement visant à réduire la consommation d'alcool est initié chez ces patients.

- Insuffisance rénale ou hépatique : le nalméfène est majoritairement métabolisé par le foie et principalement excrété dans les urines. Il convient donc d'être prudent lors de la prescription de nalméfène chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère ou modérée ou d'une insuffisance rénale légère ou modérée, en particulier si le nalméfène est prescrit à des patients présentant un taux d'ALAT ou d'ASAT élevé (> 3 fois la limite supérieure de la normale) car ces patients n'ont pas été inclus dans les études du programme de développement clinique.

- Patients âgés (≥ 65 ans) : les données cliniques sur l'utilisation du nalméfène chez des patients dépendants à l'alcool âgés de plus de 65 ans sont limitées.

- Lactose : ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Concernant la grossesse et l'allaitement :

Il n'y a que très peu de données concernant la prise de nalméfène chez la femme enceinte (moins de 300 grossesses). Cependant les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction. L'utilisation du nalméfène n'est donc pas recommandée chez la femme enceinte.

Les données pharmacodynamiques et toxicologiques provenant des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du nalméfène et de ses métabolites dans le lait. On ne sait pas si le nalméfène est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu.

Interactions :

Aucune étude d'interaction médicamenteuse in vivo n'a été réalisée.

L'association avec des médicaments puissants inhibiteurs de l'enzyme UGT2B7 (par exemple, diclofénac, fluconazole, acétate de médroxyprogestérone, acide méclofénamique) peut significativement augmenter la concentration plasmatique du nalméfène. Ce phénomène peut

surtout s'observer avec une prise au long cours de ces inhibiteurs et est peu probable avec une prise occasionnelle. Inversement, l'administration concomitante d'un inducteur de l'UGT (par exemple, dexaméthasone, phénobarbital, rifampicine, oméprazole) peut potentiellement induire des concentrations plasmatiques infrathérapeutiques de nalméfène.

Le nalméfène peut diminuer l'efficacité des agonistes opioïdes (codéine et autres analgésiques opioïdes, lopéramide...) du fait de son mécanisme d'action.

Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique cliniquement pertinente entre le nalméfène et l'alcool. Une légère diminution des fonctions cognitives et psychomotrices semble survenir après l'administration de nalméfène. Cependant, l'effet de l'association de nalméfène et d'alcool n'excède pas la somme des effets de chacune des substances prises séparément. Une prise simultanée d'alcool et de nalméfène n'empêche pas les conséquences d'une intoxication aiguë à l'alcool.

Conditions de prescription, de délivrance et de prise en charge :

Prescription par tout médecin, médicament liste 1, SMR modéré. Prix : 49,25 € (Vidal 2015).

2.3.2. Etudes réalisées sur le Selincro®

Trois études dites de phase III ont été réalisées en amont de la mise sur le marché du Selincro® pour évaluer son efficacité et sa tolérance.

Principaux critères de sélection des patients pour ces trois études :

- Patients âgés de 18 ans et plus ;
- Alcoolo-dépendants selon la classification DSM-IV ;
- Nombre de jours par mois de forte consommation (≥ 60 g/jour chez l'homme et ≥ 40 g/j chez la femme) ≥ 6
- Niveau de risque de consommation selon l'OMS au minimum « moyen » excepté dans l'étude à un an (12013A) pour laquelle, les patients avec un niveau de risque « faible » pouvaient être inclus mais uniquement pour l'analyse de la tolérance ;
- ≤ 14 jours consécutifs d'abstinence au cours des 4 semaines précédant l'inclusion ;
- ASAT et/ou ALAT < 3 fois la normale ;
- Absence de symptômes de sevrage nécessitant un traitement médicamenteux ou d'antécédents de délirium tremens ou de crise d'épilepsie consécutive à un sevrage alcoolique.

Critères de non inclusion:

- Patients ayant des troubles psychiatriques ;
- Patients ayant une pathologie hépatique, rénale ou cardiaque considérée comme instable.

Modalités de prise du traitement :

Les patients ont été randomisés pour recevoir du nalméfène ou un placebo en association à un suivi psychosocial.

En cas d'exposition au risque de boire de l'alcool, le patient devait prendre le traitement à l'étude 1 à 2 heures avant le moment où il anticipait le risque de consommation d'alcool. Si le patient avait commencé à boire avant de prendre le traitement, il devait prendre un comprimé aussi rapidement que possible. La prise maximale autorisée est d'un comprimé par jour.

Pendant la durée de l'essai, tous les patients bénéficiaient d'un suivi psychosocial selon l'approche thérapeutique BRENDA, approche s'inspirant de l'entretien motivationnel, centrée sur le patient et axée sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool.

Critères de jugement de l'efficacité du traitement :

Deux co-critères principaux d'efficacité ont été définis :

- Evolution du nombre de jours de forte consommation par mois (Heavy Drinking Days, HDD), estimé par le Timeline Followback (TLFB), entre l'inclusion dans l'étude et le sixième mois de l'étude. Le TLFB est un calendrier permettant de retracer la consommation d'alcool du patient de façon chronologique, et cette consommation est indiquée en nombre de verres standard d'alcool.

1^{er} mois de traitement

SEMAINE 1	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	TOTAL
	Verres	Verres						
	Selincro® <input type="checkbox"/>							
SEMAINE 2	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	TOTAL
	Verres	Verres						
	Selincro® <input type="checkbox"/>							
SEMAINE 3	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	TOTAL
	Verres	Verres						
	Selincro® <input type="checkbox"/>							
SEMAINE 4	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	TOTAL
	Verres	Verres						
	Selincro® <input type="checkbox"/>							

Figure n° 30 : calendrier permettant de reporter la consommation journalière d'alcool (Lundbeck, 2013).



Figure n°31 : exemples de verres standard contenus dans les boissons alcooliques (Lundbeck, 2013).

- Evolution de la consommation totale d'alcool, en grammes par jour (Total Alcohol Consumption, TAC), estimé par le TLFB, entre l'inclusion dans l'étude et le sixième mois de l'étude.

Critères secondaires, notamment :

- Pourcentage de patients ayant abaissé leur risque de consommation d'alcool sur l'échelle OMS, entre l'inclusion (visite de sélection) et le sixième mois de l'étude.
- Pourcentage de patients descendus au niveau de risque de consommation d'alcool le plus faible sur l'échelle OMS.
- Pourcentage de patients ayant réduit leur consommation d'au moins 70 %.

Caractéristiques de la population des études

Au total, 604 patients ont été randomisés dans l'étude 12014A (306 dans le groupe nalméfène versus 298 dans le groupe placebo), 718 dans l'étude 12023A (358 vs 360) et 675 dans l'étude 12013 A (509 vs 166). A l'inclusion, environ 80% des patients dans chacune des études avaient un niveau de risque de consommation d'alcool « élevé ou très élevé » selon la classification de l'OMS et environ 20% des patients avaient un niveau de risque « modéré », soit une moyenne d'environ 20 jours de forte consommation par mois (sur 28 jours par mois) et une consommation totale d'alcool d'environ 85 à 90 g/jour en moyenne.

Le traitement a été pris en moyenne un jour sur deux. Sur les trois études, le pourcentage d'interruption du traitement à 6 mois a été élevé, aussi bien dans la population totale (40%) que dans la sous-population avec « consommation à risque élevé ou très élevé » (42%). Les principaux motifs d'arrêt dans cette sous-population ont été le retrait de consentement (nalméfène = 15%, placebo = 13%) et la survenue d'un événement indésirable (nalméfène = 14%, placebo = 5%). Les caractéristiques de la population avec consommation « à risque élevé ou très élevé » étaient semblables à celles de la population totale : l'âge moyen des patients a été de 44 à 53 ans selon les études. Entre 61 et 78% étaient des hommes. L'âge moyen au début des troubles était compris entre 32 et 38 ans et 26 à 41% d'entre eux avaient déjà été pris en charge pour leur alcoolo-dépendance.

Sur l'ensemble des 3 études, les patients buvaient en moyenne 10 à 11 verres par jour et avaient entre 19 et 23 jours de forte consommation par mois. Entre 40 et 60% d'entre eux avaient des GGT élevées.

Etudes 12014A et 12023A :

Objectifs : démontrer l'efficacité et la tolérance du nalméfène 18 mg (1 comprimé par jour au besoin) versus placebo à 24 semaines, en association à un suivi psychosocial, chez des patients alcoolo-dépendants.

Méthodologie : études cliniques randomisées en double aveugle nalméfène versus placebo, en association à un suivi psychosocial et pour une durée de 24 semaines. Afin d'évaluer les éventuels symptômes de sevrage du nalméfène, les patients ayant terminé la période initiale de 24 semaines entraient dans une phase de suivi de 4 semaines. Les patients ayant initialement reçu du nalméfène étaient de nouveau randomisés (ratio 1:1) pour recevoir du nalméfène ou du placebo ; les patients qui étaient déjà sous placebo le restaient.

Résultats :

- Au niveau de la réduction du nombre de jours par mois de forte consommation entre l'inclusion dans l'étude et le sixième mois, les résultats ont montré une supériorité du nalméfène sur le placebo dans ces deux études, cependant cette différence n'est pas cliniquement pertinente :

- -11,2 vs -8,9 jours/mois; soit une différence de -2,3 j/mois (étude 12014A)
- -12,3 vs -10,6 jours/mois; soit une différence de -1,7 j/mois (étude 12023A)

- Au niveau de la consommation totale d'alcool (en g/jour) entre l'inclusion dans l'étude et le sixième mois, les résultats ont montré une absence de différence entre le nalméfène et le placebo dans l'étude 12023A et une supériorité du nalméfène sur le placebo dans l'étude 12014A.

- -50,7 vs -39,7 g/jour ; soit une différence de -11 g/j (étude 12014A). Cette différence est non cliniquement pertinente.
- -59,0 vs -54,1 g/jour (étude 12023A)

- Au niveau de l'évaluation des critères secondaires de jugement de l'efficacité, le nalméfène ne s'est montré supérieur au placebo que dans l'étude 12014A, cependant cette supériorité n'apparaît pas dans l'ensemble des analyses de sensibilité.

Etude 12013A :

Objectifs : démontrer l'efficacité du nalméfène 18 mg (1 cp par jour au besoin) versus placebo à 24 semaines, en association à un suivi psychosocial, chez des patients alcoolo-dépendants et évaluer sa tolérance et sa sécurité d'emploi à 56 semaines.

Méthodologie : étude clinique randomisée nalméfène versus placebo avec une durée de suivi d'un an.

Résultats :

- Au niveau de la réduction du nombre de jours par mois de forte consommation entre l'inclusion dans l'étude et le sixième mois, les résultats ont montré une absence de différence entre le nalméfène et le placebo dans cette étude : -9,8 vs -8,9 jours/mois.

- Au niveau de la consommation totale d'alcool (en g/jour) entre l'inclusion dans l'étude et le sixième mois, les résultats ont montré une absence de différence entre le nalméfène et le placebo dans cette étude : -49,0 vs -45,6 g/jour.

Une analyse *a posteriori* a montré que l'effet du traitement était plus prononcé dans la sous-population de patients ayant un niveau de « consommation à risque élevé ou très élevé maintenu entre la visite de sélection et la visite de randomisation » (consommation ≥ 60 g/jour chez l'homme et ≥ 40 g/jour chez la femme). Dans cette sous-population ayant un niveau de consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé maintenu entre la visite de sélection et la visite de randomisation retenue par l'AMM, l'analyse principale a montré que :

Au niveau de la réduction du nombre mensuel de jours de forte consommation entre la valeur de base et le 6ème mois :

- le nalméfène a été supérieur au placebo dans deux études (études 12014A et 12023A) :

• -11,6 vs -8,0 j/mois ; $p=0,001$ soit une différence de -3,7 j/mois (étude 12014 A) ;

• -12,9 vs -10,2 j/mois ; $p=0,025$ soit une différence de -2,7 j/mois (étude 12023A) ;

- le nalméfène n'a pas été différent du placebo dans une étude :

• -9,9 vs -7,2 j/mois (étude 12013A).

Au niveau de la réduction de la consommation journalière d'alcool (g/jour) entre la valeur de base et le 6ème mois, le nalméfène a été supérieur au placebo dans les trois études :

- -58,3 vs -40,0 g/j ; $p < 0,001$, soit une différence de -18,3 g/j (étude 12014 A) ;
- -70,4 vs -60,1 g/j ; $p = 0,040$ soit une différence de -10,3 g/j (étude 12023A) ;
- -56,7 vs -41,4 g/j ; $p = 0,031$ soit une différence de -15,3 g/j (étude 12013A).

(HAS 2013)

Mécanisme d'action des traitements

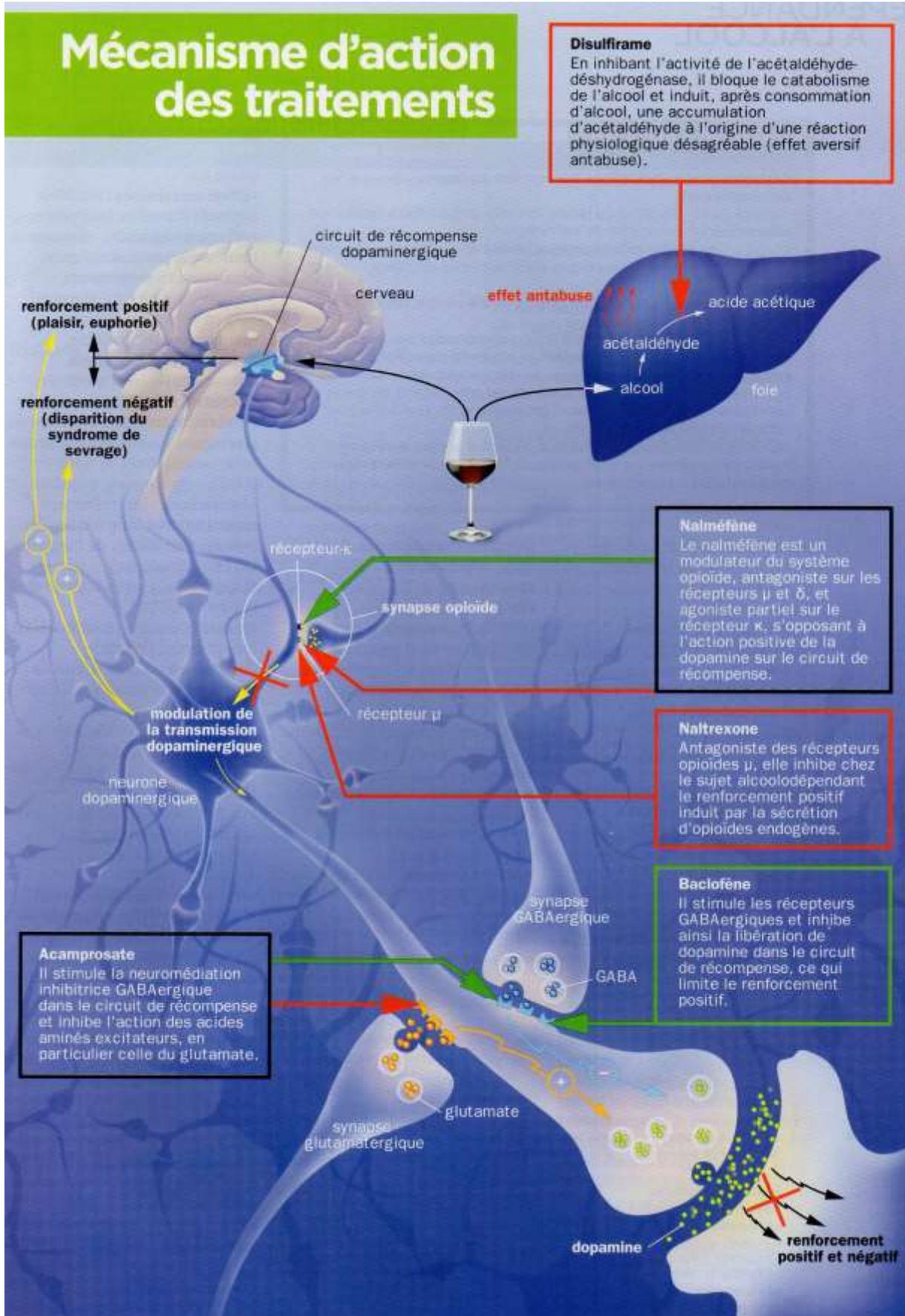


Figure n°32 : schéma récapitulatif des mécanismes des traitements de la dépendance à l'alcool (Le moniteur des pharmacies 2015).

3. Troisième partie : nouvelles perspectives

3.1. Etudes sur le baclofène à haut dosage

Trois études de grande ampleur ont été menées ces dernières années pour évaluer l'efficacité la tolérance du baclofène à posologie élevée. Deux de ces études ont été réalisées en France : il s'agit des études Bacloville et ALPADIR. L'étude BACLAD a été menée en Allemagne.

3.1.1. Etude Bacloville

L'étude Bacloville est un essai thérapeutique randomisé en double aveugle versus placebo, réalisé en ambulatoire dans 9 régions de France. Cette étude est coordonnée par le Professeur Philippe Jaury de l'Université Paris Descartes et a pour promoteur l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP). Trois cent vingt-et-un patients ont été inclus. Chaque patient a participé à l'étude pendant un an, pour une durée totale de l'étude de deux ans.

Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de cette étude est de montrer l'efficacité à un an du baclofène par rapport au placebo, sur le critère d'un retour à une consommation d'alcool normale ou nulle selon les critères de l'OMS.

Cette étude a également des objectifs secondaires qui sont :

- décrire la distribution des posologies efficaces du baclofène ; les études publiées montrent que la posologie moyenne serait d'environ 140 mg par jour sans rapport a priori avec le poids du patient. Les études animales montrent une posologie optimale de 3 mg/kg;
- évaluer la tolérance du baclofène en recherchant tous les effets secondaires notamment aux posologies élevées et en essayant si possible de différencier ce qui est dû à la molécule, ce qui est dû à l'arrêt de l'alcool et ce qui est dû à la potentialisation alcool-baclofène;
- mieux caractériser les patients alcooliques pour lesquels cette molécule est efficace;

- décrire l'évolution des patients sous traitement du point de vue de la consommation totale d'alcool, de la consommation moyenne mensuelle, du nombre de jours d'abstinence, du nombre de "heavy drinking days";
- analyser la quantité cumulée d'alcool absorbée pendant le dernier mois de traitement;
- évaluer la qualité de vie sous traitement;
- étudier l'évolution du bilan biologique, notamment hépatique, comparativement à la déclaration faite par le patient, par rapport à sa réponse au traitement.

Conditions d'inclusion des patients dans cette étude :

- Tout patient majeur de 18 à 65 ans consultant de son plein gré pour un problème d'alcool (consommation d'alcool à haut risque durant les trois derniers mois au moins deux fois par mois) selon les normes OMS et exprimant le désir d'être abstinent ou d'avoir une consommation à faible niveau de risque;
- Y compris patiente en âge de procréer (mais prenant une contraception efficace);
- Volontaire pour participer à l'essai et ayant donné son consentement écrit après information appropriée;
- Non sevré ou sevré depuis moins d'un mois;
- N'ayant pas pris de traitements ayant l'AMM pour le maintien de l'abstinence (acamprosate (Aotal®), naltrexone (Revia®)) et la prévention des rechutes [disulfiram (Esperal®)] depuis au moins 15 jours;
- Patient informé sur la possibilité de somnolence en relation avec le traitement et sur les risques associés à la conduite de véhicules (motorisés ou non), à l'utilisation de machines (y compris lors d'usage domestique ou des loisirs) et à l'exécution des tâches nécessitant attention et précision.

Critères de non-inclusion dans l'étude :

- Patient sous baclofène ou ayant pris du baclofène;
- Patiente enceinte, allaitante, ou en âge de procréer en l'absence de contraception efficace;

- Patient ayant une porphyrie;
- Patient ayant une maladie de Parkinson;
- Patient ayant une pathologie psychiatrique grave (notamment schizophrénie et troubles bipolaires) pouvant compromettre l'observance;
- Patient ayant une pathologie organique suffisamment grave pour ne pas permettre son inclusion dans l'étude selon l'avis de l'investigateur;
- Patient sans domicile fixe;
- Patient sans couverture sociale;
- Patient en injonction thérapeutique;
- Patient en incapacité majeure (tutelle/curatelle);
- Patient incapable de tenir correctement le carnet de suivi, ne pouvant s'engager à un an de suivi;
- Patient présentant une contre-indication à la prise de baclofène (intolérance au gluten en raison de la présence d'amidon de blé).

Déroulement de l'étude :

Présélection des sujets :

Les patients éligibles sont sélectionnés par leur médecin généraliste ou en CSAPA. Il doit s'agir de patients demandeurs de ce traitement.

Inclusion définitive :

- Après signature du consentement par le patient;
- Les médicaments seront gérés par chaque médecin investigateur.

Suivi des volontaires après inclusion :

- Suivi sur un an avec 2 consultations le premier mois et le dernier mois, et une fois par mois les autres mois;

- En début d'étude une augmentation très progressive des doses par palier de 5 mg est prévue en fonction de l'efficacité et de la tolérance, notamment de la somnolence contre laquelle le patient est mis en garde;
- Réaliser un appel téléphonique ou une consultation tous les 15 jours pendant la phase de croissance du traitement, lorsque la dose prescrite est supérieure à 200 mg/jour;
- A chaque consultation, le questionnaire d'auto-évaluation de consommation est analysé avec le patient (carnet de suivi) et les données manquantes sont recherchées et complétées;
- Une évaluation du craving est également réalisée chaque mois;
- Un bilan biologique: γ GT, CDT, transaminases et numération formule sanguine est réalisé en début d'étude, à 6 mois et en fin d'étude pour évaluer de façon indirecte la poursuite de l'intoxication alcoolique (critère secondaire);
- A chaque visite les données de tolérance sont recherchées et consignées;
- De même à la première consultation au 3ème, au 6ème et 12ème mois des échelles d'anxiété, de dépression, du craving et de la qualité de vie sont remplies;
- A la 1ère consultation, au 3ème et 12ème mois, l'auto-questionnaire Epibaclo sera rempli par le patient. Il s'agit d'un questionnaire à visée épidémiologique;
- Il sera précisé au patient de ne jamais arrêter brutalement le traitement;
- A la fin de l'étude, après la levée d'insu, les patients qui étaient sous baclofène et souhaitant l'arrêter seront suivis (recueil téléphonique) pendant le mois qui suivra l'arrêt total du baclofène, avec un recueil des évènements indésirables graves pendant toute cette période.

Caractéristiques des patients ayant participé à l'étude :

Les données suivantes se rapportent aux 298 patients ayant rempli l'auto-questionnaire Epibaclo. L'âge médian des patients ayant participé à l'étude Bacloville est de 47, 2 ans. Il s'agit à 68,8% d'hommes (soit 203 patients). 252 patients soit 84,5% ont été recrutés en cabinet de médecine générale.

Résultats :

Les résultats de l'étude Bacloville ne sont pas connus à l'heure actuelle. Ils seront probablement publiés à l'automne 2016.

3.1.2. Etude ALPADIR

L'étude ALPADIR est un essai thérapeutique multicentrique randomisé en double aveugle versus placebo, évaluant l'efficacité du baclofène à la posologie cible de 180 mg/jour dans le maintien de l'abstinence alcoolique chez des patients alcoolo-dépendants. Cette étude est coordonnée par le professeur Michel Reynaud de l'Hôpital Paul Brousse de Villejuif et a pour promoteur le laboratoire Ethypharm. Cette étude s'est déroulée sur une durée de 7 mois : 6 mois de traitement et un mois de suivi. Elle a inclus 316 patients, recrutés dans une quarantaine de centres spécialisés en addictologie, hospitaliers ou ambulatoires, répartis sur toute la France.

Objectifs de l'étude :

Objectif principal :

Évaluer l'efficacité du baclofène par rapport au placebo sur l'abstinence complète pendant 20 semaines de traitement (du début de la 5e semaine soit la phase d'augmentation de posologie jusqu'à la fin du 6e mois de traitement) après sevrage sur des patients alcoolo-dépendants bénéficiant d'un accompagnement psychologique.

Objectifs secondaires :

- Comparer entre les deux groupes le maintien de l'abstinence en fonction des phases de traitement, de la sévérité de la dépendance et du niveau de consommation antérieure au sevrage;
- Déterminer les caractéristiques des consommations des patients n'ayant pas maintenu une abstinence complète;
- Mesurer l'évolution de l'addiction et des variables ayant trait à l'humeur et à la qualité de vie des patients;
- Évaluer la tolérance du traitement pendant la durée totale de l'étude.

Le critère principal d'évaluation est le pourcentage de patients dans chaque groupe (baclofène ou placebo) ayant maintenu de façon continue une abstinence complète pendant 20 semaines.

L'évolution de la consommation des patients n'ayant pas maintenu l'abstinence sera évaluée comme critère secondaire.

Les événements indésirables seront recueillis à chaque visite et analysés en fin d'étude.

Conditions d'inclusion des patients dans l'étude :

Adultes des deux sexes, volontaires, dépendants à l'alcool, ayant déjà fait au moins une tentative de maintien de l'abstinence et désireux de maintenir une abstinence complète et durable après sevrage (la consommation d'alcool doit avoir été stoppée entre 3 et 14 jours avant la visite d'inclusion). Tous les patients devront avoir donné leur consentement éclairé par écrit.

Critères de non inclusion dans l'étude :

- Patients ayant déjà pris du baclofène;
- Patients étant dépendants à d'autres substances addictives (tabac excepté).

Déroulement de l'étude :

Les patients ont reçu des doses croissantes du médicament à l'essai (baclofène ou placebo) pendant les 7 premières semaines de traitement, jusqu'à atteindre la posologie cible de 180 mg/jour. En cas d'effets indésirables, le traitement est stabilisé à la dose maximale bien tolérée. Ils seront suivis à posologie constante pendant 17 semaines. La posologie sera ensuite réduite jusqu'à l'arrêt complet du médicament en l'espace de 2 semaines. En dernière phase, le patient sera suivi pendant 4 semaines suite à l'arrêt du traitement.

La prise d'alcool pendant la durée de l'étude n'entraîne ni l'arrêt du traitement ni la sortie prématurée de l'étude.

Résultats :

Les résultats de l'étude ALPADIR ne sont pas connus à l'heure actuelle. Ils seront probablement publiés à l'automne 2016.

3.1.3. Etude BACLAD

Cette étude en double aveugle versus placebo a été réalisée en ambulatoire dans le département de psychiatrie et de psychothérapie au campus Mitte Charité de la Charité-Universitätsmedizin de Berlin, sous la supervision du Dr. Christian A. Müller. Les patients ont été recrutés dans le service et en hôpital de jour, ainsi que sur présentation spontanée sur le site d'étude. Le premier patient a été recruté en mars 2011, et la dernière visite a été achevée en mai 2014.

Objectifs de l'étude :

Objectif primaire :

Évaluer l'efficacité du baclofène par rapport au placebo sur l'abstinence totale et la durée de l'abstinence cumulée au cours de la phase à haute dose. L'abstinence est mesurée par simple déclaration du patient plus alcootest négatif ainsi qu'un dosage de la transferrine désialylée (CDT) dans la plage normale, ou, si augmentée, inférieure par rapport au niveau de référence du patient.

Objectifs secondaires :

Evaluer la sécurité d'utilisation du baclofène dans cette indication, sa tolérance et le taux d'abandons de traitement. Sont également mesurés les changements dans les évaluations psychiatriques des patients.

Conditions d'inclusion des patients dans l'étude :

- hommes et les femmes âgés de ≥ 18 et < 65 ans;
- diagnostiqués dépendants à l'alcool selon l'OMS et le DSM-IV;
- ayant une consommation d'alcool d'au moins 2 jours de forte consommation par semaine en moyenne et une consommation d'alcool moyenne globale de 21 verres par semaine ou plus pour les hommes et 14 verres par semaine ou plus pour les femmes pendant les 4 semaines avant le sevrage;
- un sevrage hospitalier ou ambulatoire achevé avant la randomisation;
- la dernière consommation d'alcool dans les 7-21 jours avant la randomisation;

- une compréhension suffisante de la langue allemande.

Critères de non inclusion dans l'étude :

- affections psychiatriques ;

- dépendances autres que l'alcool et la nicotine ;

- affections neurologiques;

- traitement actuel avec des médicaments psychotropes qui pourraient influencer sur les résultats de l'étude (sédatifs ; autres traitements de la dépendance à l'alcool comme l'acamprosate, le disulfirame, la naltrexone ; les antidépresseurs ; les antipsychotiques ; les anticonvulsivants) ;

- épilepsie ou convulsions épileptiformes;

- grossesse et / ou en cours d'allaitement;

- intolérance au baclofène;

- insuffisance rénale terminale;

- valeurs d'alanine amino-transférase (ALAT) ou d'aspartate amino-transférase (ASAT) 5 fois la limite supérieure de la normale, bilirubine > 1,9 mg/dl, International Normalized Ratio (INR) > 1,6;

- ulcère gastro-intestinal;

- traitement mandaté par une autorité judiciaire.

Déroulement de l'étude :

L'étude s'est déroulée sur 24 semaines en quatre phases : une phase de titration (jusqu'à 4 semaines, en fonction de la dose tolérée individuellement), une phase à haute dose (12 semaines), une phase de diminution des doses jusqu'à arrêt du traitement (jusqu'à 4 semaines) et une phase de suivi 4 semaines après la fin du traitement. Treize à 17 consultations ont été effectuées tout au long de l'étude, ainsi que des consultations téléphoniques au cours de la titration puis la diminution de la dose pour évaluer l'observance du traitement, la survenue de rechutes, et les événements indésirables. Les patients ont été randomisés en deux groupes égaux de 28 patients, et ces patients ont reçu des capsules contenant soit du baclofène soit du

placebo. Les patients sous baclofène ont augmenté progressivement leur dose jusqu'à la posologie maximale tolérée (avec un maximum fixé à 270 mg/jour) selon le tableau suivant :

Tableau n°8 : répartition des posologie durant l'étude BACLAD (Müller et al. 2015).

Days of treatment	Total daily dose (mg)	Total daily dose		
		5 mg capsules	10 mg capsules	30 mg capsules
Day 1-3	15	1-1-1	-	-
Day 4-6	30	-	1-1-1	-
Day 7-9	60	-	2-2-2	-
Day 10-12	90	-	-	1-1-1
Day 13-15	120	-	1-1-1	1-1-1
Day 16-18	150	-	2-2-2	1-1-1
Day 19-21	180	-	-	2-2-2
Day 22-24	210	-	1-1-1	2-2-2
Day 25-27	240	-	2-2-2	2-2-2
Day 28-114	270	-	-	3-3-3
Day 115-117	240	-	2-2-2	2-2-2
Day 118-120	210	-	1-1-1	2-2-2
Day 121-123	180	-	-	2-2-2
Day 124-126	150	-	2-2-2	1-1-1
Day 127-129	120	-	1-1-1	1-1-1
Day 130-132	90	-	-	1-1-1
Day 133-135	60	-	2-2-2	-
Day 136-138	30	-	1-1-1	-
Day 139-141	15	1-1-1	-	-

Les patients ont reçu la dose maximale tolérée de baclofène ou un placebo pendant 12 semaines consécutives (phase à haute dose) puis la posologie a ensuite été progressivement diminuée sur un maximum de 4 semaines.

Résultats :

Les résultats sont présentés dans le diagramme ci-dessous :

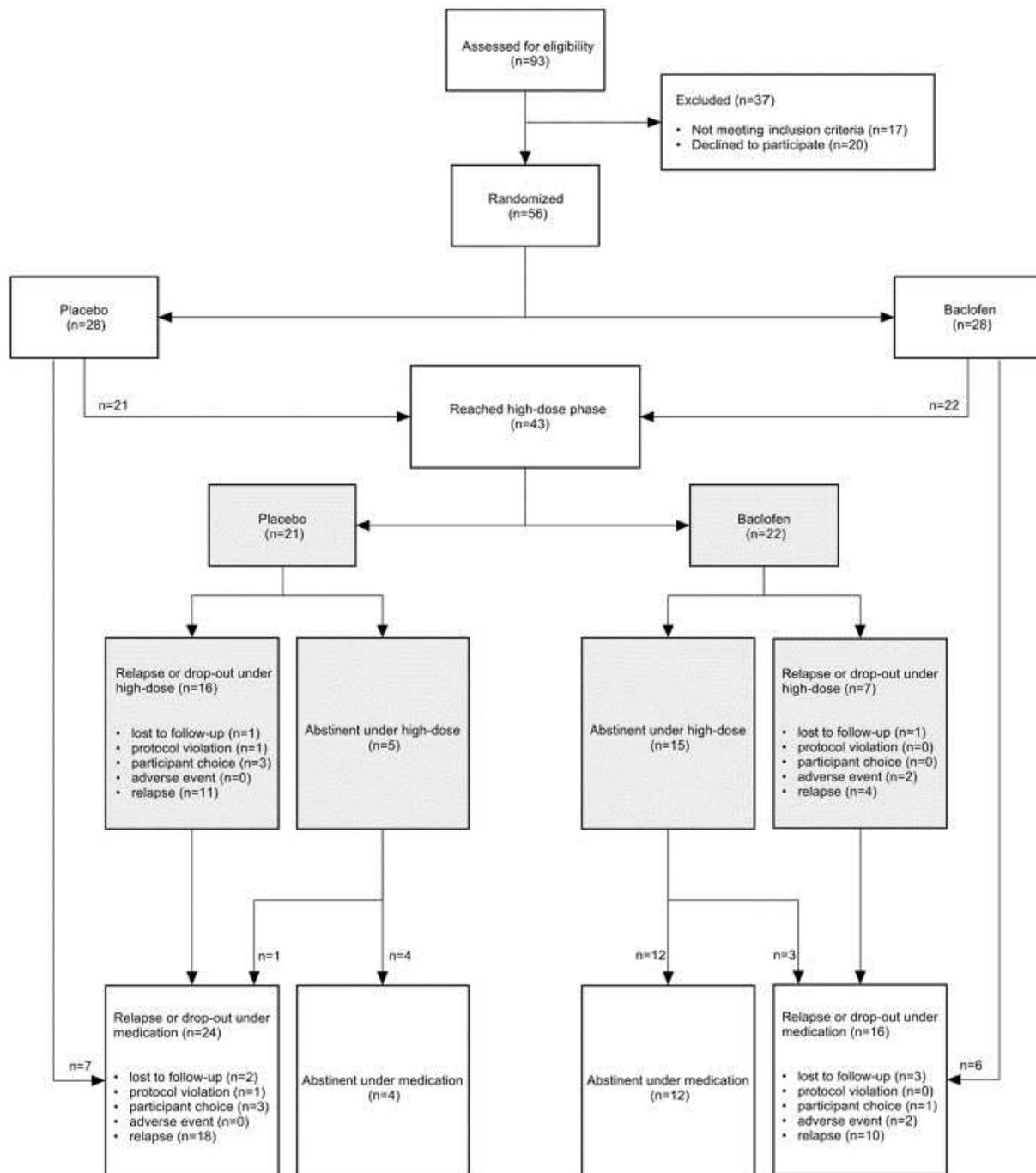


Figure n°33 : diagramme présentant les résultats de l'étude BACLAD (Müller et al. 2015).

Pendant les 12 semaines de phase à haute dose, beaucoup plus de patients affectés au baclofène sont restés abstinents par rapport à ceux affectés au placebo (15/22 soit 68,2% vs 5/21 soit 23,8%), la durée de l'abstinence cumulée au cours de la phase à haute dose était significativement plus élevée dans le groupe des patients affectés au baclofène, soit une augmentation de 30,9% par rapport aux patients recevant le placebo (moyenne de 67,8 jours par rapport à 51,8 jours). Le nombre d'abandons au cours de cet intervalle ne différait pas entre le groupe baclofène et le groupe placebo (3/22 soit 13,6% vs 5/21 soit 23,8%).

L'analyse de la totalité de la phase de traitement (la phase de titrage, la phase à haute dose et la phase de diminution de dose) a révélé que beaucoup plus de patients ont également maintenu l'abstinence d'alcool dans le groupe baclofène par rapport au placebo (12/28 soit 42,9% contre 4/28 soit 14,3 %). La durée cumulative d'abstinence pendant la phase de traitement complet a été plus élevée dans le groupe baclofène (moyenne de 82,9 jours par rapport à 66,8 jours), mais en deçà de la signification statistique. Le nombre d'abandons ne différait pas entre les baclofène et les groupes de placebo pendant cet intervalle (6/28, 21,4% de chaque groupe).

Au niveau de la sécurité et de la tolérance, aucun décès ni aucun effet indésirable grave n'a été noté.

Concernant la posologie, lors de la phase de haut dosage les patients sont montés en moyenne à la posologie de 180 milligrammes par jour. Environ les deux tiers du groupe baclofène par rapport à un tiers du groupe placebo n'a pas atteint la dose maximale de 270 mg / j.

En revanche, cette étude n'a pas retrouvé d'effet du baclofène sur le craving ou l'anxiété par rapport au placebo (Müller et al. 2015).

3.2. La RTU du baclofène remise en cause

3.2.1. Quelques chiffres de la prescription sous RTU

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) dresse dans un rapport daté du 20 mars 2015 un premier bilan après un an de prescription du baclofène sous RTU.

Les chiffres suivants se rapportent aux premières données collectées au cours des 6 premiers mois de la RTU (entre le 14 mars et le 16 septembre 2014) via le portail électronique (<https://www.rtubaclofene.org/>).

Sur cette période, 3570 patients ont été enregistrés par 679 médecins, principalement des médecins généralistes (45%), des médecins addictologues (32%) et des psychiatres (13%). Les patients étaient majoritairement des hommes (70%) et étaient âgés en moyenne de 48 ans. Parmi les patients en initiation de traitement (39%), la plus fréquente indication était la

réduction de la consommation d'alcool (65% des patients). Un peu plus de la moitié des patients (n=2032, 57%) ont effectué au moins une visite de suivi et parmi ces patients, 163 ont arrêté le traitement (8%).

Les résultats d'efficacité portent sur les 2032 patients ayant effectué au moins une visite de suivi. Les données d'efficacité du baclofène montrent une diminution moyenne de la consommation journalière d'alcool de 56 g/j chez les patients en initiation de traitement (n=782) et de 15 g/j chez ceux déjà traités avant le début de la RTU (n=1194). Parmi les patients en initiation de traitement, 12% étaient abstinents à l'initiation du traitement et 32% lors de la dernière visite renseignée dans le portail. Parmi les patients qui avaient déjà un traitement en cours par baclofène, 46% d'entre eux étaient abstinents à la dernière visite renseignée dans le portail.

De même, le score indiquant le craving a évolué favorablement chez 74% (n=786) des patients nouvellement traités par baclofène et chez 45% (n=1207) des patients déjà traités.

Concernant la sécurité d'emploi, 14% des patients (n=487) ont rapporté au moins un effet indésirable et, pour 9% de l'ensemble des patients, ces effets sont possiblement liés au baclofène. Au total, 1,7% des patients ont eu un effet indésirable grave et, pour 1,1% de l'ensemble des patients, ces effets étaient possiblement liés au baclofène. Les effets indésirables possiblement liés au baclofène les plus fréquents étaient de nature :

- neurologique (3,9% des patients), notamment des convulsions (0,2%);
- psychiatrique (2,9% des patients), notamment des troubles anxieux (0,5%), une dépression majeure (0,3%) et des idées suicidaires (0,2%).

Les effets indésirables rapportés sont conformes à ceux répertoriés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités à base de baclofène et aux signaux identifiés dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance de baclofène.

Au 20 mars 2015, un peu plus de 5 000 patients ont été enregistrés sur le portail de la RTU. L'ANSM reconnaît que cette proportion semble très faible au regard de l'estimation de l'ensemble des patients traités par le baclofène dans l'alcool-dépendance qui est de 200 000 patients traités en France ces dernières années (Weil et al., 2015) (ANSM, 2015).

3.2.2. Les points problématiques de la RTU

Plusieurs voix se sont élevées parmi les spécialistes de la prescription de baclofène pour dénoncer le caractère trop restrictif de la RTU. Parmi eux le Professeur Philippe Jaury de l'Université Paris Descartes et le Docteur Renaud de Beaurepaire psychiatre et chef de pôle à l'hôpital de Villejuif (de Beaurepaire et Jaury 2015). Ces spécialistes reconnus de la prescription de baclofène ont détaillé plusieurs points problématiques qui selon eux sont des freins à la prescription du baclofène sous RTU et qui peuvent expliquer la chute des ventes de baclofène depuis la mise en place de cette RTU.



Figure n°34 : évolution des ventes du baclofène dans l'indication de la dépendance à l'alcool depuis 2008 (<http://ias.openhealth.fr/fr-fr/Cartes-IAS/iasbaclofene>)

1 : Publication du livre Le Dernier Verre d'O. Ameisen ; 8 : mise en place de la RTU par l'ANSM.

Les objectifs du patient :

Pour faire entrer son patient dans la RTU, le prescripteur doit l'inscrire sur le site <https://www.rtubaclofene.org/>. Lors de l'initiation du traitement, le médecin doit choisir entre deux possibilités :

- Patient ayant bénéficié d'un sevrage récent (moins d'un mois) et ayant pour objectif une abstinence totale;
- Patient non sevré désirant une réduction de la consommation d'alcool.

Pour les deux spécialistes ces propositions sont incohérentes et ne prennent pas en compte la demande du patient et le mode d'action du baclofène qui produit une indifférence à l'alcool qui se différencie de l'abstinence, impliquant un effort du patient pour ne pas boire.

Les critères d'entrée dans la RTU :

Tout d'abord, pour pouvoir entrer dans la RTU, le patient doit avoir essayé les autres traitements du maintien de l'abstinence ou de la réduction de la consommation d'alcool ayant l'AMM pour ces indications. Cependant de nombreux patients sont actuellement en demande de traitement par baclofène sans avoir au préalable suivi les autres traitements car souvent découragés par les faibles pourcentages d'efficacité de ces molécules.

La RTU exclut les patients ayant des co-morbidités psychiatriques notamment les patients ayant des symptômes dépressifs ou anxieux jugés sévères. Or la littérature a montré qu'environ 50% des patients dépendants à l'alcool souffrent de dépression modérée ou grave et que l'anxiété est également un symptôme prédominant chez les personnes alcooliques. La RTU demande un avis psychiatrique avant de commencer le traitement chez les personnes ayant une dépression ou une anxiété d'intensité modérée. Les délais pour de telles consultations spécialisées et la complexité du parcours de soins peuvent décourager nombre de patients ce qui les exclut de la RTU.

Les paliers et plafonnement de la posologie :

La RTU prévoit deux paliers : un à 120 mg/jour et un à 180 mg/jour, avec une posologie maximale de 300 mg/jour. Au premier palier de 120 mg/jour, le prescripteur doit solliciter l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcoolodépendance (psychiatre, addictologue, médecin exerçant dans un CSAPA) pour pouvoir augmenter les doses. Le second palier de 180 mg nécessite pour être dépassé un second avis collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service spécialisé en addictologie. Pour les auteurs c'est ce point qui pose particulièrement problème car en pratique aucun médecin ne dépasse le palier des 120 mg tant ces démarches sont contraignantes. Or selon les différentes études dont nous disposons actuellement, la posologie moyenne pour atteindre l'indifférence à l'alcool se situe entre 130 mg/jour et 180 mg/jour. A 120 mg/jour une majorité de patient n'a pas encore atteint ce stade

d'indifférence donc est en échec de traitement par le baclofène. Les auteurs soulignent aussi que l'enregistrement des nombreuses données nécessaires à l'inclusion dans la RTU est très chronophage et est difficile à mettre en pratique si le praticien suit plusieurs patients sous baclofène (de Beaurepaire et Jaury 2015).

Suite à la parution de cet article, largement relayé dans le milieu médical, l'ANSM a accepté de revoir sa copie et a réuni un comité scientifique temporaire pour réviser la RTU. Une actualisation de la RTU devrait voir le jour courant 2016.

3.2.3. La prescription de baclofène en pratique

Les recommandations de prescription suivantes sont issues d'une formation dispensée par le réseau RESAB (Réseau Addiction Baclofène) par le Dr. Renaud de Beaurepaire, pionnier et spécialiste reconnu de la prescription de baclofène en France.

Dose efficace : une posologie adaptée à chaque patient

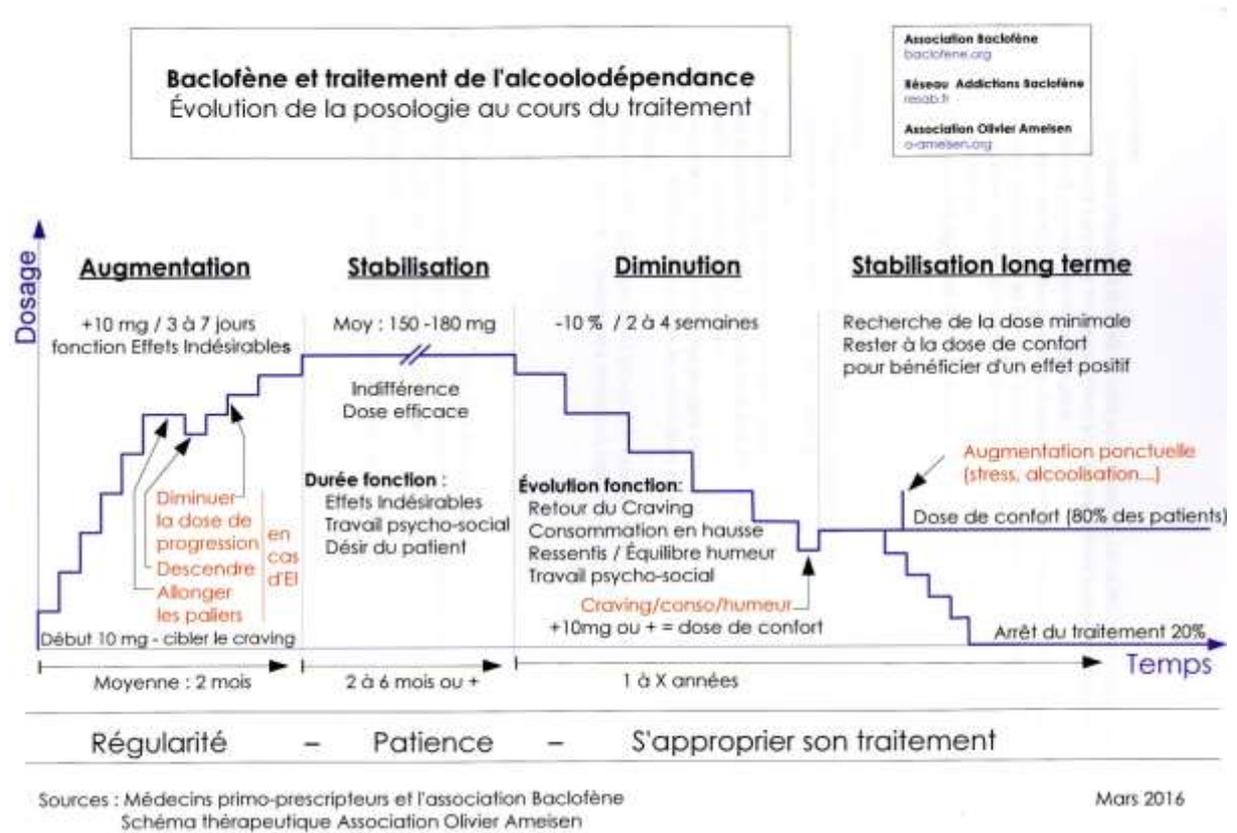


Figure n°35 : schéma représentant l'évolution de la posologie de baclofène au cours du traitement de l'alcoolodépendance (RESAB, 2016).

En pratique, on observe trois phases dans un traitement par baclofène :

Une première phase d'augmentation des doses : le patient est à la recherche de sa dose efficace, dose à laquelle il ressentira une indifférence à l'alcool. Pendant cette phase le patient doit aussi apprendre à composer avec les effets indésirables qui apparaissent à des doses plus ou moins élevées. Il peut alors être nécessaire de faire un palier et d'arrêter provisoirement la progression des doses, voire de revenir à une dose inférieure où les effets secondaires n'étaient pas ressentis. Il peut être également conseillé au patient de tenir une feuille de route comportant sa posologie actuelle de baclofène, l'horaire et l'intensité des cravings, la consommation d'alcool et les effets secondaires ressentis.

La deuxième phase est la phase de stabilisation et correspond à la dose efficace de baclofène permettant au patient de ressentir une indifférence à l'alcool. Il est impossible de déterminer à l'avance la dose efficace pour un patient donné. En effet, il faut tâtonner en augmentant très progressivement la posologie tout en l'adaptant aux effets indésirables. Beaucoup d'effets indésirables s'atténuent avec l'arrivée et le maintien du seuil mais certains peuvent perdurer et entraîner une diminution trop rapide de la dose par le patient. Pour beaucoup de patients cette phase d'indifférence s'accompagne d'un arrêt de l'alcoolisation et d'une prise de conscience qui peut être un passage psychologiquement difficile et peut donc nécessiter un accompagnement par des thérapies complémentaires adaptées.

La troisième phase est la phase de diminution de la posologie et débute en général 2 à 6 mois après le début de la stabilisation. La diminution de la posologie doit être extrêmement progressive et adaptée au ressenti du patient. Certains patients ont besoin de maintenir une dose minimale car l'arrêt du baclofène serait psychologiquement trop difficile.

Le ciblage du craving

Le schéma posologique doit être adapté aux habitudes de boisson et aux heures de craving du patient. En raison de la demi-vie courte du baclofène, il est préférable de cibler l'heure du premier épisode de craving, c'est-à-dire l'envie d'alcool et non la prise d'alcool.

Pharmacocinétique

concentration dans le plasma sanguin en amont de la barrière hémato-encéphalique

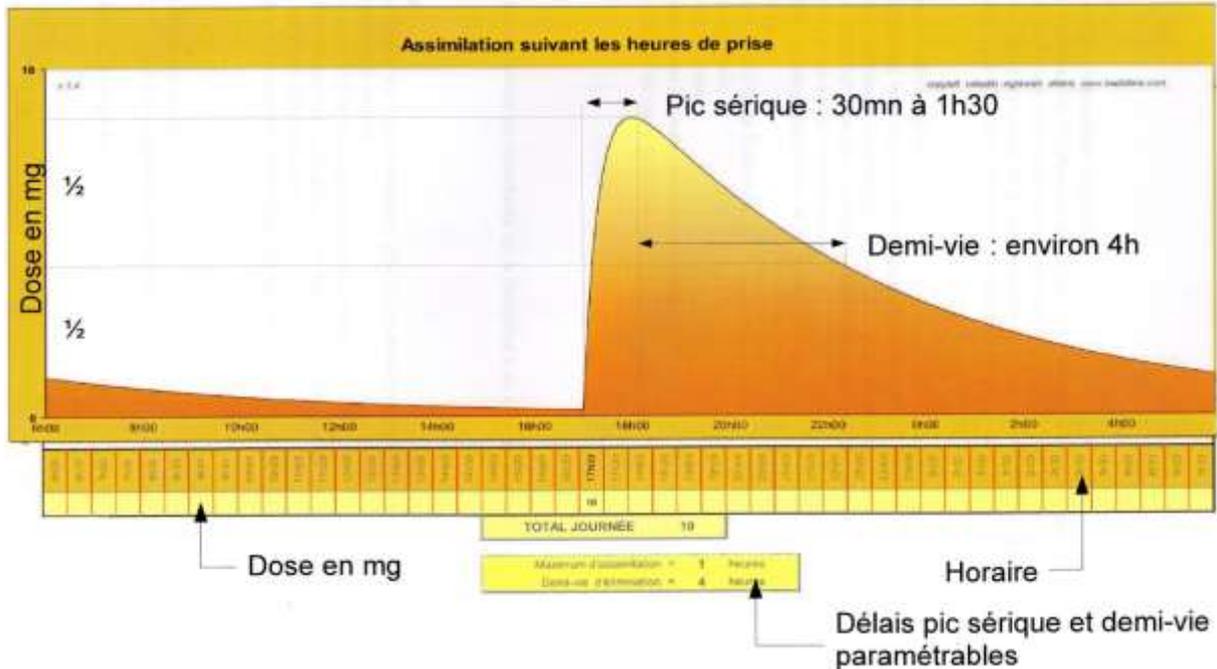


Figure n°36 : Pharmacocinétique d'une prise unique de 10 mg de baclofène (RESAB, 2016).

Sa demi-vie courte (4 heures) explique l'intérêt de faire concorder le pic sérique avec l'horaire du craving.

Le schéma classique avec des prises réparties matin midi et soir s'applique aux patients qui ressentent un craving dès le matin. Certains patients ont l'habitude de boire en fin de journée par exemple en sortant du travail et l'heure du craving se situe donc plutôt à ce moment-là. Le patient peut alors cibler cet horaire et répartir ses prises de baclofène de telle façon que le pic sérique soit atteint à cet horaire. Cette méthode de ciblage du craving consiste donc à effectuer une progression croissante des doses en approchant de l'horaire du craving, avec une dernière prise environ une heure avant l'horaire du craving, et les précédentes prises espacées de deux heures environ.

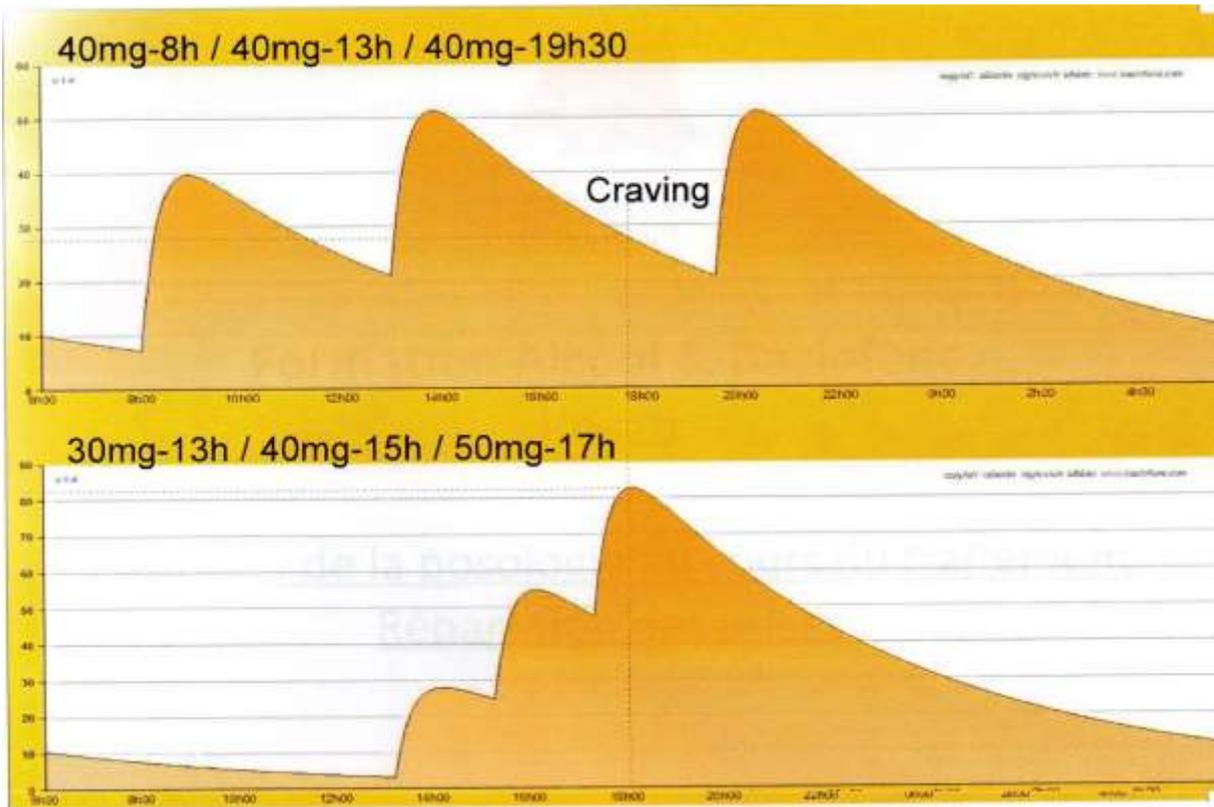


Figure n°37 : comparaison de la pharmacocinétique d'un schéma en trois prises matin midi et soir et d'un schéma ciblant le craving à 18 heures pour une posologie journalière à 120 mg.

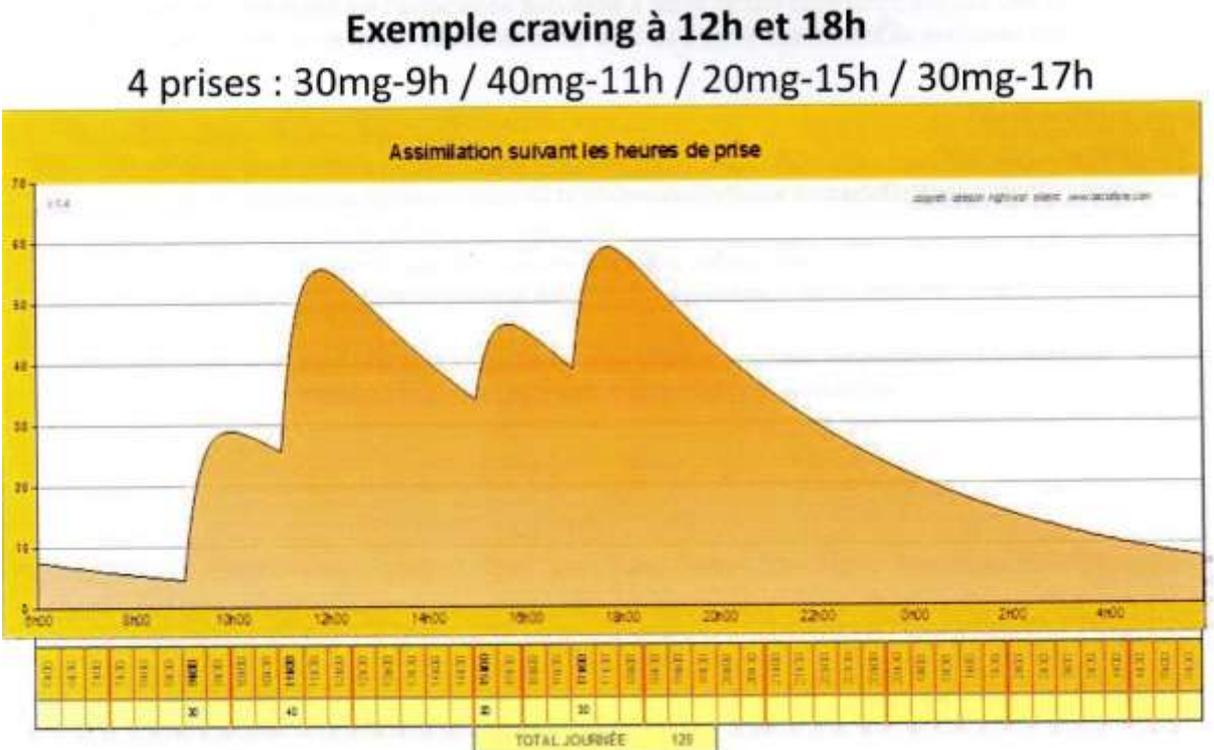


Figure n°38 : exemple de double ciblage pour un craving survenant à 12h et à 18h avec une posologie journalière à 120 mg (RESAB, 2016).

Le fait de répartir le ciblage en plusieurs prises et en augmentant progressivement la dose de baclofène permet de limiter les effets indésirables tout en maximisant l'efficacité anti-craving du baclofène. Le ciblage est à double tranchant sur les effets secondaires car s'il permet de les limiter dans le temps, par exemple en supprimant la somnolence le matin si les prises commencent l'après-midi, il les renforce sur l'horaire concerné par le ciblage.

Passer le cap des effets indésirables

Les effets secondaires sont un des inconvénients majeurs du traitement par le baclofène et ils sont d'autant plus nombreux et intenses que la dose est élevée. Cependant ils s'atténuent au fil du temps et cèdent généralement spontanément en quelques semaines. Ils sont extrêmement variables d'un patient à un autre.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés par les patients sont :

- Somnolence, fatigue (concernent plus de 80% des patients);
- Vertiges et pertes d'équilibre;
- Nausées, vomissements;
- Insomnies et somnolences diurnes (30% des patients);
- Troubles sensoriels (acouphènes, hallucinations);
- Céphalées et autres douleurs;
- Troubles de la mémoire et de l'attention, confusion;
- Hypomanie, manie, dépression;
- Sueurs, bouffées de chaleur;
- Hypotension ;
- Troubles sexuels;
- Prise ou perte de poids;
- Mouvements anormaux, troubles de l'élocution;
- Troubles respiratoires.

On peut distinguer les effets secondaires dus au pic sérique de baclofène comme la somnolence et les vertiges de ceux qui dépendent de la dose journalière administrée comme les acouphènes, les troubles de l'humeur, les insomnies...

Si les effets indésirables sont insupportables pour le patient, il est préférable d'arrêter la progression des doses voire éventuellement retourner à un palier de dose inférieur où les

effets indésirables étaient moindres. Les effets indésirables sont l'une des principales causes d'échec du traitement par baclofène.

Des précautions à prendre chez certains patients

Des précautions particulières sont à prendre chez certains types de patients en dans certaines situations :

- Epilepsie;
- Maladies respiratoires et syndrome d'apnée du sommeil : le baclofène est dépresseur respiratoire;
- Maladies cardiovasculaires, hypertension, antécédent d'accident vasculaire;
- Troubles rénaux : le baclofène est excrété par le rein;
- Troubles de l'humeur : dépression bipolarité. Le baclofène peut induire un effet pseudo-dépressif ou au contraire déclencher un état maniaque. Le traitement thymo-régulateur doit être renforcé;
- Maladie de Parkinson : le baclofène a un effet anti-dopaminergique dans le noyau accumbens et interagit avec les anti-parkinsoniens;
- Grossesse : des effets tératogènes ont été observés chez l'animal mais jamais chez l'homme;
- Conduite automobile et utilisation de machines dangereuses : ne pas conduire ni utiliser de machines dangereuses pendant les premières semaines de traitement à cause du risque important de somnolence;
- Intolérance au saccharose pour le Lioréal® ou au gluten pour le baclofène générique;
- Ne pas arrêter brutalement le traitement mais décroître progressivement les doses.

(de Beaurepaire et Servan-Schreiber 2013)

3.3. Les nouveaux traitements de la dépendance à l'alcool : de la controverse aux nouvelles recommandations de traitement

3.3.1. De nouveaux traitements controversés

Abstinence versus réduction de la consommation :

L'abstinence à l'alcool a longtemps été considérée comme la condition sine qua non de la réussite d'un traitement de la dépendance à l'alcool. L'abstinence possède par définition une notion de contrainte, de privation et elle est pour de nombreux patients difficile voire impossible à atteindre. Une révision de ce dogme a été mise en place depuis quelques années par les autorités de santé et associations d'addictologie et on place désormais au premier plan l'amélioration de la qualité de vie du patient, qui peut être atteinte de différentes façons et non plus uniquement par l'abstinence. Cette amélioration de la qualité de vie passe nécessairement par un changement important dans la consommation du patient et l'objectif du traitement doit être la stabilisation de ce changement. Ce changement peut s'opérer soit par l'abstinence, soit par la réduction de la consommation. Cette réduction de la consommation chez les personnes dépendantes à l'alcool a généré une forte controverse dans le milieu de l'addictologie. Cependant plusieurs études ont montré que le fait de laisser le patient choisir son objectif de consommation et non plus de lui imposer l'abstinence comme unique but thérapeutique permettait une meilleure adhésion du patient au traitement et de meilleurs résultats au final. La réduction de la consommation entraîne une diminution des risques pour le patient et donc une amélioration de sa qualité de vie. De plus, ces nouvelles recommandations en faveur de la réduction de la consommation permettent de recruter des patients qui refusaient jusqu'à présent tout traitement car non disposés à l'abstinence. Ces nouvelles recommandations suggèrent cependant que l'abstinence doit rester l'objectif thérapeutique pour les patients dépendants avec des comorbidités physiques et psychiques associées (Société Française d'Alcoologie 2015).

Concernant les nouvelles thérapeutiques, seul le nalméfène a une AMM clairement établie dans l'objectif de la réduction de la consommation. Le baclofène permet lui de ressentir une indifférence à l'alcool si le traitement fonctionne, ce qui laisse une liberté au patient concernant son objectif thérapeutique.

La réticence à prescrire de fortes doses de baclofène

Le récit du Dr. O. Ameisen dans son livre *Le Dernier Verre*, où il raconte au grand public comment il s'est soigné lui-même de sa dépendance à l'alcool par de fortes doses de baclofène, a suscité dès sa sortie une polémique et une grande méfiance du monde médical et notamment de l'addictologie. En effet à cette époque peu d'études cliniques étaient disponibles sur l'efficacité du baclofène dans l'alcoolisme et le peu d'études disponibles faisaient état de doses relativement faibles comparées à celles que s'administrait le Dr. Ameisen. Rapidement après la sortie du livre, de nombreux patients ont fait la demande de prescription de baclofène auprès de leur médecin. Outre le problème de la prescription hors AMM et du risque encouru par les prescripteurs, se posait également le problème de la dose élevée de baclofène pouvant être requise pour atteindre l'indifférence à l'alcool, qui dépassait largement les doses couramment prescrites en neurologie pour cette molécule. Pour atteindre une posologie de 300 mg/jour le Dr. Ameisen s'est notamment appuyé sur l'avis d'un neurologue australien de sa connaissance, qui avait prescrit cette dose journalière de baclofène à un grand nombre de patients, ce qui n'était pas le cas des neurologues français avec lesquels il avait eu contact (Olivier Ameisen 2008). Il a également suivi une étude de 1991 (Smith et al. 1991) utilisant le baclofène à haut dosage chez des patients atteints de sclérose en plaques qui mentionnait que la prise de doses élevées de baclofène n'était pas associée à une interruption de traitement (bien tolérée? cette phrase n'est pas claire). L'étude BACLAD a permis de montrer la sécurité d'utilisation du baclofène à une dose moyenne de 180 mg/jour avec un maximum de 270 mg/jour. Les résultats des études ALPADIR et Bacloville doivent confirmer ces résultats.

3.3.2. Le dépistage de la dépendance à l'alcool et les nouvelles recommandations de prise en charge

3.3.2.1. *Le dépistage*

Le dépistage clinique :

Un mésusage de l'alcool peut être détecté par un médecin chez tout patient quelque soit son âge, dans les situations suivantes :

- lors d'un examen de routine;
- lors de la prescription d'un médicament connu pour interagir avec l'alcool (antibiotiques, antidépresseurs, antihistaminiques, benzodiazépines, myorelaxants, antalgiques opiacés, anti-inflammatoires...);
- lors d'un passage au service d'accueil des urgences;
- chez les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse;
- chez les personnes à haut risque de boire en excès : fumeur, adolescents, jeunes adultes;
- chez les personnes ayant des problèmes de santé souvent liés à la consommation excessive d'alcool : hypertension artérielle, arythmie cardiaque, dyspepsie, maladie du foie, dépression, anxiété, insomnie, traumatismes...;
- chez les personnes ayant une pathologie chronique résistante au traitement : douleur chronique, diabète, troubles gastro-intestinaux, dépression, cardiopathie, hypertension artérielle.

Certains indicateurs sociaux (problèmes avec le travail, situation financière, situation conjugale, problèmes relationnels répétés, violence domestique...) ainsi que certains indicateurs cliniques (troubles du sommeil, dépression, anxiété, hypertension, accidents répétés, dilatation capillaire du visage, yeux rouges, troubles gastro-intestinaux, troubles cognitifs) sont autant d'indices qui peuvent faire suspecter un mésusage de l'alcool et qui apparaissent souvent plus précocement que les perturbations des indicateurs biologiques.

La marche à suivre pour repérer un mésusage de l'alcool s'effectue en discutant avec le patient et en évitant les questions fermées, notamment à l'aide du questionnaire AUDIT (voir annexe n°2) : un mésusage sera suspecté pour un score supérieur ou égal à 7 chez l'homme et supérieur ou égal à 6 chez la femme (Société Française d'Alcoologie 2015).

Le dépistage biologique :

Trois marqueurs biologiques sont utilisés en routine dans le dépistage et dans le suivi de la dépendance à l'alcool:

Les gamma-glutamyl transférases (γ -GT) : il s'agit d'enzymes responsables du transport des acides aminés au niveau membranaire. Elles sont présentes dans de nombreux organes : rein,

foie, cœur, pancréas... mais c'est essentiellement la fraction hépatique des γ -GT qui est mesurée en biologie. Cette mesure est rapide, précise et peu coûteuse. Sa valeur normale est généralement inférieure à 50 UI/L chez l'homme et à 40 UI/L chez la femme. Une élévation des γ -GT est observée après deux semaines de consommation excessive et régulière d'alcool (plus de 6 verres standard d'alcool par jour), sauf chez les personnes de moins de 30 ans chez lesquelles ce marqueur est peu sensible. En cas de diminution ou d'arrêt de la consommation d'alcool, la valeur diminue environ de moitié tous les 15 jours.

Les γ -Gt sont cependant un marqueur peu sensible et peu spécifique. En effet d'autres facteurs peuvent jouer sur son augmentation notamment l'obésité, le diabète, les inducteurs enzymatiques, les pathologies hépatiques à l'origine d'une cholestase. On ne peut pas comparer les γ -GT entre deux individus mais l'enzyme a une bonne corrélation intra-individuelle. Les γ -GT sont peu utiles au dépistage d'un mésusage de l'alcool mais possèdent un intérêt dans le suivi d'une réduction de consommation ou d'une abstinence.

Le volume globulaire moyen (VGM) : le volume globulaire moyen des globules rouges est obtenu en divisant le volume globulaire compris dans une unité de sang (fourni par l'hématocrite) par le nombre de globules rouges contenu dans le même volume (fourni par la numération). La valeur normale du VGM se situe entre 80 et 100 femtolitres (fL). Au-dessus de 100 fL on parlera de macrocytose (Levy et al. 2008). La macrocytose apparaît après environ deux mois d'une consommation excessive et régulière d'alcool. Le retour à la normale est très long, environ trois mois après une diminution de la consommation, en raison de la durée de vie des globules rouges. La sensibilité du VGM est médiocre (30 à 40%) mais sa spécificité est élevée (90%). L'association γ -GT et VGM a une sensibilité de 70 à 80% environ.

La transferrine déficiente en carbohydrate (CDT) ou transferrine désialylée : la transferrine est une protéine qui a pour fonction le transport du fer dans l'organisme. Elle existe sous différents isoformes qui se distinguent par le nombre de noyaux carbohydrates associés à cette protéine. Lors d'une consommation de 60 g d'alcool et plus pendant au moins 10 jours, la fraction de la transferrine pauvre en carbohydrate (CDT) augmente. Sa demi-vie est de 15 jours environ. La sensibilité de la CDT est équivalente à celle de la γ -GT mais sa spécificité est supérieure : 80 à 90% environ. D'autres facteurs peuvent augmenter la CDT : la grossesse, des anomalies congénitales de certaines glycoprotéines, des variantes génétiques de la

transferrine, certaines atteintes hépatiques sévères. Cependant le dosage de la CDT reste délicat et relativement coûteux.

Le dosage de ces marqueurs s'effectue en complément de l'examen clinique et dans le cadre d'une prise en charge globale.

Les marqueurs directs de l'alcoolisation :

Il s'agit de métabolites accessoires de l'élimination de l'éthanol, mais qui possèdent une spécificité très importante : ils sont donc très utiles d'un point de vue biologique. Les plus utilisés sont l'éthyl glucuronide (EG) et les esters éthyliques d'acides gras (FAAEs). Ces analyses sont réalisées dans le sang, les urines, les cheveux et le méconium. Elles permettent de diagnostiquer une consommation d'alcool, de mesurer l'exposition fœtale à l'alcool, mais également un suivi de la consommation. Ces dosages ne sont pas effectués en routine. Ils sont effectués par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. L'avantage majeur de ces métabolites est qu'ils restent positifs bien plus longtemps que l'éthanolémie sanguine ou urinaire. De plus il n'existe pas de faux positifs avec ces marqueurs.

Dosage de l'éthylglucuronide (EG) dans les cheveux : ce dosage s'effectue par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse sur un segment de cheveux. Une valeur supérieure à 7 pg/mg indique une consommation répétée, et une valeur supérieure à 30 pg/mg une consommation excessive répétée, d'après un consensus de la Society of Hair Testing (SoHT) (Bordeaux, juin 2014).

Dosage des esters éthyliques d'acides gras (FAAEs) dans les cheveux : ce dosage s'effectue par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse sur un segment de cheveux. Une valeur supérieure à 0,2 ng/mg indique une consommation répétée, et une valeur supérieure à 0,5 ng/mg une consommation excessive répétée, d'après un consensus de la Society of Hair Testing (SoHT) (Bordeaux, juin 2014).

3.3.2.2. Les recommandations de prise en charge

L'objectif du traitement de l'alcool-dépendance doit être d'abord l'amélioration de la qualité de vie des patients, c'est-à-dire que l'intervention thérapeutique doit cibler le bien-être physique et psychologique du patient. Une amélioration de la santé et de la situation sociale du patient passe nécessairement par un changement radical dans sa consommation d'alcool, que ce soit vers l'abstinence ou vers une réduction de la consommation d'alcool.

Le traitement entrepris doit donc viser ce changement et la stabilisation de ce changement dans le temps.

Les recommandations concernant les objectifs de consommation d'alcool chez les patients alcool-dépendants ont été l'objet d'une longue controverse car l'abstinence a longtemps été considérée comme le seul objectif à atteindre pour ces patients. Cependant depuis il a été montré que certaines personnes dépendantes pouvaient obtenir une rémission stable sans abstinence, et que d'accepter que le patient choisisse lui-même ses objectifs de traitement permettait d'obtenir de meilleurs résultats. C'est pourquoi les nouvelles recommandations préconisent d'accepter l'objectif fixé par le sujet lors de la consultation initiale, afin de favoriser au maximum l'adhésion à la prise en charge de son alcool-dépendance.

L'objectif de réduction de la consommation doit alors viser les 21 verres standard par semaine chez l'homme et les 14 verres standard chez la femme. Les recommandations de prescription rappellent cependant que l'abstinence reste l'objectif le plus sûr pour les personnes alcool-dépendantes (Société Française d'Alcoologie 2015).

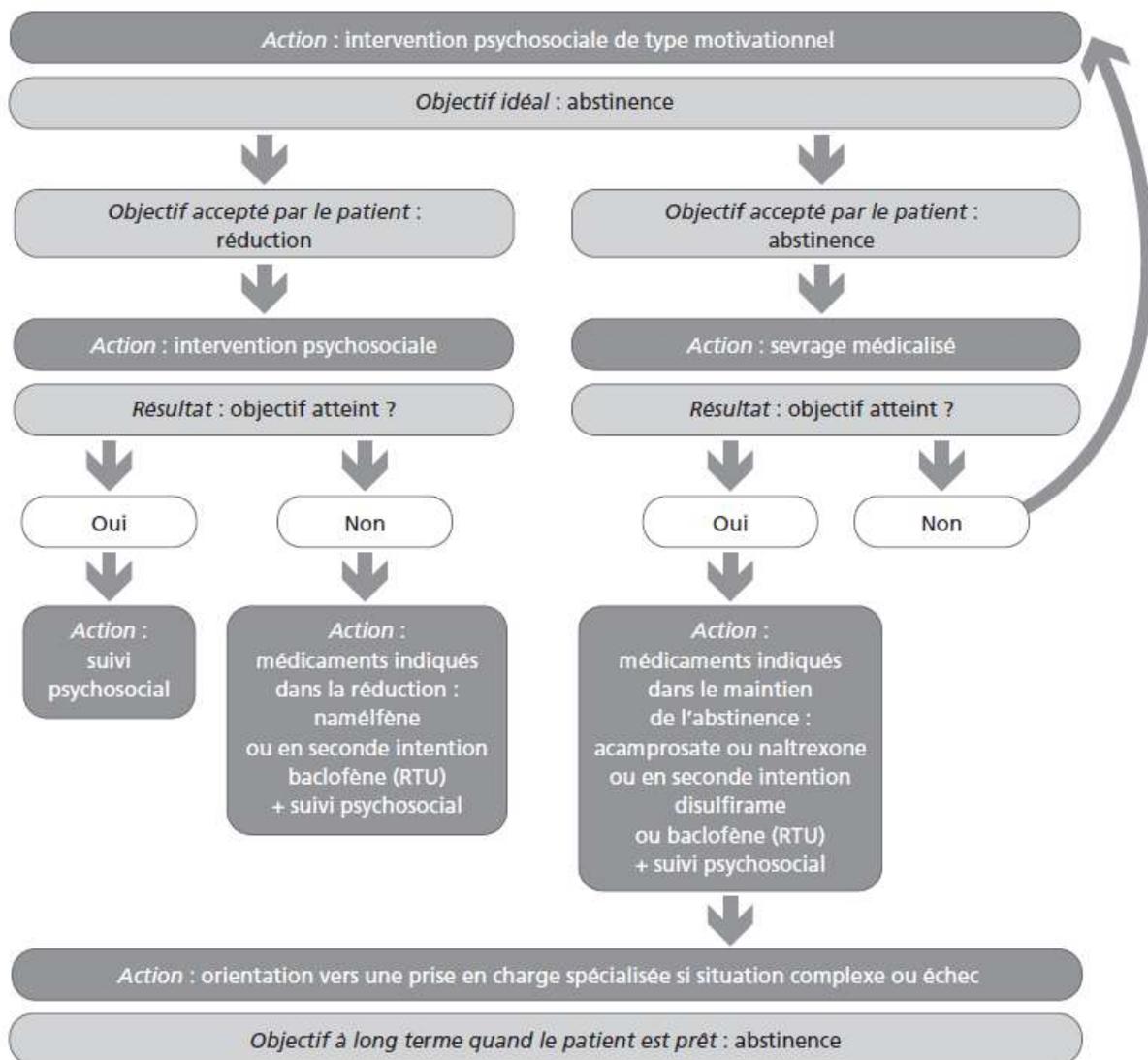


Figure n°39 : schéma représentant les recommandations de prise en charge globale du patient alcoolodépendant (Société Française d'Alcoologie 2015).

Le nalméfène et le baclofène ont donc trouvé leur place dans ces nouvelles recommandations. Le nalméfène est indiqué en première intention dans la réduction de la consommation et le baclofène en seconde intention dans la réduction de la consommation et dans le maintien de l'abstinence.

Conclusion :

Après de nombreuses années sans innovation majeure dans le domaine des médicaments traitant la dépendance à l'alcool et la prévention des rechutes, deux nouveaux traitements ont fait leur apparition sur ce terrain. D'un côté une nouvelle molécule, le nalméfène, destinée à aider les patients à la réduction de leur consommation d'alcool, afin de revenir à une consommation non pathologique. De l'autre côté un ancien médicament, le baclofène, utilisé depuis de nombreuses années en neurologie, a trouvé un nouvel usage à savoir rendre les patients dépendants indifférents à l'alcool.

Au-delà de ces nouvelles thérapeutiques, ce sont également les dogmes régissant le domaine de l'alcoologie qui ont été remis en question. De l'abstinence comme unique objectif de traitement, les recommandations préconisent désormais une plus grande écoute des objectifs de consommation du patient, et une réduction de la consommation peut être envisagée en cas de refus de l'abstinence par le patient. Plus de dix ans se sont écoulés entre la publication du cas clinique du Dr. Ameisen sur sa propre expérience dans la revue *Alcohol and Alcoholism* et la parution de nouvelles recommandations par la Société Française d'Alcoologie. L'arrivée du baclofène puis du nalméfène sur le marché des médicaments de la dépendance à l'alcool et les nouveaux horizons thérapeutiques apportés par ces molécules ont suscité beaucoup de débats, que ce soit à propos de l'innocuité des traitements notamment après l'affaire du Médiator® ou encore sur la réduction de la consommation comme objectif thérapeutique. Aujourd'hui ces deux médicaments sont bien intégrés dans les recommandations de traitement et leur utilisation est reconnue par les autorités de santé. Deux études, l'étude Bacloville et l'étude Alpadir, devraient être publiées à l'automne pour confirmer l'efficacité et l'innocuité du baclofène sur une importante cohorte de patients. L'utilisation du baclofène dans la dépendance à l'alcool commence à s'étendre à l'étranger notamment aux Etats-Unis, au Portugal et en Allemagne.

Afin de pallier au problème du nombre important de comprimés à prendre par jour par les patients sous baclofène, de nouvelles formes galéniques sont à l'étude et devraient prochainement être commercialisées à savoir une forme plus dosée et une forme à libération prolongée. De nouvelles perspectives peuvent être envisagées pour le traitement d'autres formes d'addictions par le baclofène. S'il s'est révélé inefficace sur la dépendance à la nicotine, son utilisation dans les troubles du comportement alimentaire et notamment

l'hyperphagie, est actuellement à l'étude (RESAB, 2016). En l'absence de données disponibles, l'ANSM met toutefois en garde sur son utilisation dans cette indication (ANSM 2014c).

Enfin d'un point de vue personnel, les recherches et la formation que j'ai effectuées dans le cadre de la rédaction de cette thèse m'ont permis d'être mieux préparée à la prise en charge des patients sous baclofène ou nalméfène à l'officine, de pouvoir répondre de façon rigoureuse et efficace à leurs éventuelles questions sur leur traitement et de souligner ainsi le rôle important du pharmacien. D'un point de vue plus global, la rédaction de cette thèse m'a permis d'être mieux informée sur la dépendance à l'alcool en général, de mieux comprendre les mécanismes de cette maladie et ses conséquences sur l'organisme, et de faire fi des préjugés qui y sont parfois attachés.

Annexe n°1 : formulaires d'initiation de traitement et de suivi au portail RTU baclofène (ANSM 2014b).

ANNEXE I : FICHES DE SUIVI MEDICAL

1. Fiche d'initiation de traitement ou Fiche d'entrée dans le suivi dans le cadre de la RTU pour les patients déjà sous traitement par baclofène
2. Fiche de suivi

Tableau récapitulatif des données à colliger par fiche :

	Initiation de traitement	Suivis (consultations ou contacts téléphoniques)	si arrêt du traitement
Historique du patient :			
Objectifs du patient	X		
Vérification des critères de prescription dans la RTU	X		
Dépendance :			
Tentative précédente (oui/non)	X		
Consommation (g d'alcool dans la semaine précédente)	X	X	
Score de craving (0 à 10)	X	X	
Bilan biologique (si disponible) :			
ALAT / ASAT	X	X	X
Gamma GT	X	X	X
Survenue d'un événement indésirable depuis le dernier suivi (si oui) et nature selon la liste proposée :			
Fracture		X	X
Chute		X	X
Accident de la voie publique		X	X
Trouble anxieux ou dépressif sévère		X	X
Idées suicidaires		X	X
Tentative de suicide		X	X
Autres comportements suicidaires		X	X
Décompensation maniaque		X	X
Convulsions		X	X
Coma		X	X
Autre événement indésirable jugé médicalement significatif		X	X
Traitement par Baclofène :			
Date de début de traitement par baclofène	X	X	
Date de fin de traitement par baclofène			X
Posologie (mg/j) et Phase (titration ou plateau)	X	X	
Raison principale d'arrêt			X

FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT

OU FICHE D'ENTREE DANS LE SUIVI DANS LE CADRE DE LA RTU POUR LES PATIENTS DEJA SOUS TRAITEMENT

Médecin prescripteur :	Initiales patient : - (NOM - Prénom)
Adresse e-mail :	Date de naissance : JJ MM AAAA
Numéro RPPS :	Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
Date de contact: JJ MM AAAA	N° de patient : (Sera attribué automatiquement par le système lors de la déclaration par le médecin)

PATIENT

Initiation de traitement : Objectif du patient :

Affichage conditionnel si le patient est en initiation de traitement

- Patient ayant bénéficié d'un sevrage récent (moins d'un mois) et ayant pour objectif une abstinence totale
- Patient non sevré désirant une réduction de la consommation d'alcool

Patient déjà en cours de traitement par Baclofène :

Affichage conditionnel si le patient est déjà en cours de traitement

Date de début du traitement | | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

Posologie actuelle* : _____ mg / j le patient est-il en phase de :

- plateau titration

*Attention : en cas de posologie supérieure à 180 mg/j un avis collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie est recommandé.

Le patient répond-il aux critères de la RTU (notamment le respect des critères de prescription et l'absence de contre-indications) ?

- Oui Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

Le patient a-t-il été informé de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM ?

- Oui Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

Le patient a-t-il reçu la note d'information et a-t-il été informé de l'interdiction de conduire ou d'utiliser des machines en début de traitement ?

- Oui Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

HISTOIRE DE LA DEPENDANCE

Patient ayant déjà fait des tentatives infructueuses de maintien de l'abstinence ou de diminution de la consommation d'alcool avec des autres traitements ayant une AMM pour ces indications :

- Oui Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

Dépendance :

- **Consommation Déclarée d'Alcool journalière, « CDA » en grammes d'alcool⁽⁶⁾, au cours de la semaine précédant la visite :**

| | | | gramme(s) d'alcool (moyenne journalière)

(6) : Unité standard : un verre de vin / bière / apéritif / digestif => 10 grammes d'alcool pur, environ, voir tableau (lien)

- **Score de Craving : Comment votre patient évalue-t-il son envie de boire dans la semaine précédente ? (entourer un des nombres ci-dessous)**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jamais										Tout le temps

ANSM

Protocole de Suivi Médicament

13/64

MK

Bilan biologique

Disposez-vous de résultats biologiques ? Oui Non

Affichage conditionnel si le médecin dispose de résultats biologiques

↳ Si oui, merci de les reporter ci-dessous

Date du dernier bilan : / / (JJ/MM/AAAA)

Résultats :	Unité SI	Autre Unité	Valeur
ALAT :	UI/L	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ASAT :	UI/L	<input type="text"/>	<input type="text"/>
vGT :	UI/L	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Affichage conditionnel du tableau ci-dessous en cas de demande du médecin lors de la saisie de la CDA

Une unité standard correspond à environ 10 g d'alcool pur environ.

Le tableau ci-dessous présente le nombre d'unités standards consommées par type de contenant :

Boisson	Degré d'alcool	Format	Nombre d'unité(s) standard(s)
Bière	• Normal (~ 4.5 %)	• Demi (0.25 L)	• 1
		• Pinte (0.5 L)	• 2
	• Fort (~ 7 %)	• Demi (0.25 L)	• 1.5
		• Pinte (0.5 L)	• 3
Cidre	• ~ 6 %	• Pinte (0.5 L)	• 2.5
Vin	• 12.5 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 7.5
	• 14 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 8.5
Alcool fort (vodka, whisky, gin, etc...)	• 40 %	• Une mesure (3 cL)	• 1
	40 %	Bouteille (0.75 L)	24

FICHE DE SUIVI
TOUS LES 15 JOURS EN PERIODE DE TITRATION OU MENSUEL

Médecin prescripteur :	Initiales patient : - <small>(NOM - Prénom)</small>
Adresse e-mail :	Date de naissance : <small>JJ MM AAAA</small>
Numéro RPPS :	Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
Date de contact : <small>JJ MM AAAA</small>	N° de patient : <small>(automatique)</small>

- > **Type de contact :** Téléphonique
 Consultation en cabinet

INFORMATIONS SUR LE TRAITEMENT PAR BACLOFENE

Affichage conditionnel : S'il s'agit de la première fiche pour un patient en instauration de traitement

Date d'instauration du traitement : | | | | | | | | | | | | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

Nom de marque du traitement reçu depuis le dernier contact
Baclofène Zentiva® Liorésal®

> **Le patient est-il toujours sous traitement ?** Oui Non

Si Oui : **posologie actuelle :** _____ mg / j ; le patient est-il en phase de : plateau titration

⇒ En cas de posologie supérieure à 120 mg/j vous devez solliciter l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcool-dépendance (un psychiatre, un addictologue ou un médecin exerçant dans un CSAPA).

⇒ En cas de posologie supérieure à 180 mg/j vous devez avoir obtenu un avis favorable collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie.

Affichage conditionnel à la place des deux phrases au-dessus : S'il s'agit d'un patient âgé de plus de 65 ans

⇒ Attention, votre patient est âgé de plus de 65 ans, la progression posologique doit être encore plus prudente, en cas de posologie supérieure ou égale à 120 mg/j vous devez avoir obtenu un avis favorable collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie

⇒ La posologie de 300 mg/j ne doit pas être dépassée.

>> **Si la posologie est supérieure ou égale à 120 mg/jour :**
Avez-vous obtenu un avis favorable d'un spécialiste ? Oui Non

⇒ Si la réponse est non, vous ne devez pas continuer à augmenter les doses avant d'avoir adressé votre patient à un spécialiste

Si Non,

↳ **Date de dernière prise du traitement :** | | | | | | | | | | | | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

↳ **Posologie avant l'arrêt** ⇒ Dose totale journalière: _____ mg/j et Prise(s) : ____ / jour

↳ **Raison principale de l'arrêt du traitement (une seule réponse possible) :**

- Effet thérapeutique non satisfaisant
 Souhait du patient d'interrompre le traitement
 Patient perdu de vue - date dernière visite : | | | | | | | | | | | | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

ANSM

Protocole de Suivi Médicament

15/64

- Décès : préciser la date : _____ (JJ/MM/AAAA)
 ↳ Décès suspecté être lié au traitement par Baclofène: Oui ⁽¹⁾ Non
 Effet indésirable lié au **baclofène** ⁽¹⁾
 Grossesse
 Autre raison :



(1) Vous avez signalé un événement indésirable ou un décès susceptible d'être lié au baclofène, nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>) à l'aide du formulaire disponible en Annexe V du protocole (lien).

SUIVI DE LA DEPENDANCE

➤ **Consommation Déclarée d'Alcool journalière, « CDA » en grammes d'alcool⁽²⁾, au cours de la semaine précédente:**

_____ gramme(s) d'alcool (moyenne journalière)

(2) : Unité standard : un verre de vin / bière / apéritif / digestif → 10 grammes d'alcool pur, environ, voir tableau (lien)

➤ **Score de Craving : Comment votre patient évalue-t-il son envie de boire dans la semaine précédente?** (entourer un des nombres ci-dessous)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Jamais</i>										<i>Tout le temps</i>

Affichage conditionnel du tableau ci-dessous en cas de demande du médecin lors de la saisie de la CDA

(2) Une unité standard correspond à environ 10 g d'alcool pur environ. Le tableau ci-dessous présente le nombre d'unités standards consommées par type de contenant :

Boisson	Degré d'alcool	Format	Nombre d'unité(s) standard(s)
Bière	• Normal (~ 4.5 %)	• Demi (0,25 L)	• 1
		• Pinte (0.5 L)	• 2
	• Fort (~ 7 %)	• Demi (0,25 L)	• 1,5
		• Pinte (0.5 L)	• 3
Cidre	• ~ 6 %	• Pinte (0.5 L)	• 2,5
Vin	• 12,5 %	• ¼ de bouteille (18,57 cL)	• 2
		• Bouteille (0,75 L)	• 7,5
	• 14 %	• ¼ de bouteille (18,57 cL)	• 2
		• Bouteille (0,75 L)	• 8,5
Alcool fort (vodka, whisky, gin, etc...)	• 40 %	• Une mesure (3 cL)	• 1
	• 40 %	Bouteille (0,75 L)	24

Bilan biologique

Disposez-vous de résultats biologiques ? Oui Non

Affichage conditionnel si le médecin dispose de résultats biologiques

Date du dernier bilan : | | | (JJ/MM/AAAA)

Résultats : **Unité SI** **Autre Unité** **Valeur**

ALAT : UI/L | |

ASAT : UI/L | |

γGT : UI/L | |

TOLERANCE

➤ Depuis la dernière visite, le patient a-t-il présenté un ou plusieurs des événements indésirables suivants?

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à un EI ou noté un texte dans la zone de texte libre

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à un EI ou noté un texte dans la zone de texte libre

		Préciser la gravité de cet événement	Suspectez-vous que l'événement soit susceptible d'être dû au beclofène ?
Fracture	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Chute	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Accident de la voie publique	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Trouble anxieux sévère	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Trouble dépressif sévère	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non

Idées suicidaires	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Tentative de suicide	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Autres comportements suicidaires	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Décompensation maniaque	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Convulsions	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Coma	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Autre évènement indésirable jugé médicalement significatif (à compléter)		<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à suspectez-vous que l'un de ces événements soit susceptible d'être dû au baclofène ?

- (3) Vous avez signalé un évènement indésirable susceptible d'être lié au baclofène, nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/>) à l'aide du formulaire disponible en Annexe V du protocole (lien).

ANNEXE IV : NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

A remettre au patient avant toute prescription en

UTILISATION HORS AMM DANS LE CADRE D'UNE RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

LIORESAL 10 mg, comprimé sécable et BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé

Votre médecin vous a proposé un traitement par baclofène dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- des informations générales sur la RTU,
- des informations sur le médicament, les risques encourus, les contraintes et les bénéfices attendus,
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations générales sur la Recommandation Temporaire d'Utilisation du baclofène

Le **baclofène 10 mg, comprimé** est disponible pour le traitement de la dépendance à l'alcool dans le cadre d'une RTU et plus précisément pour aider au maintien de l'abstinence après sevrage ou pour réduire la consommation d'alcool. Une RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique non couvert et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Ce dispositif permet donc la prescription de ce médicament dans les deux situations suivantes, non autorisées par l'AMM :

- « Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des traitements disponibles »
et
- « Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles ».

Lors de la première visite, votre médecin vérifiera que vous êtes bien éligible pour recevoir le médicament dans le cadre de cette RTU et vous expliquera les modalités de prise du baclofène 10 mg, comprimé dans votre cas ainsi que ses effets indésirables potentiels.

Le traitement sera alors prescrit pour une période maximum de un (1) mois. Une attestation de traitement dans le cadre de cette RTU vous sera alors remise par votre médecin avec votre ordonnance.

Une consultation classique ou téléphonique sera effectuée tous les 15 jours pendant la phase de progression posologique afin d'adapter la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Vous devrez suivre les indications de votre médecin.

Vous devrez ensuite vous rendre chez votre médecin pour des visites de suivi chaque mois. Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités dans le cadre de la RTU se fait en conformité avec un protocole de suivi élaboré par l'Agence Nationale de la Sécurité du

Médicament et des Produits de santé (ANSM). Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et transmises à l'ANSM périodiquement. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conditions réelles d'utilisation du baclofène lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux laboratoires concernés (Novartis et Sanofi) et feront l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront analysées et les résultats seront régulièrement transmis à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du baclofène.

En application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Vous pouvez également vous opposer à la collecte et au traitement de vos données ; dans ce cas, la prescription hors AMM est faite sous la responsabilité de votre médecin et non dans le cadre de cette RTU.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par baclofène est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur le baclofène

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient. Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité du baclofène 10 mg, comprimé dans ces indications relatives à l'alcool-dépendance sont seulement présumées à ce jour mais ne sont pas démontrées.

L'objet de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles, concernant votre santé et le traitement et ses effets sur vous seront collectés.

L'ensemble des données seront analysées. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

La durée totale de cette RTU est de 3 ans.

Dans le cadre de cette RTU, ce médicament ne doit pas être pris en cas de :

- prise concomitante d'un ou plusieurs médicaments d'aide au maintien de l'abstinence ou à la réduction de la consommation d'alcool (en cas de prise antérieure, ces médicaments doivent être arrêtés depuis au moins 15 jours) ;
- co-morbidité psychiatrique (psychose, notamment schizophrénie, psychose maniaco-dépressive et dépression d'intensité sévère) ; les symptômes dépressifs et les symptômes anxieux jugés d'intensité modérée ne constituent pas un critère de non-prescription mais nécessitent une consultation psychiatrique avant et pendant le traitement ;
- maladie du rein, du cœur ou du poumon sévère ;
- épilepsie ou antécédents de crises d'épilepsie ;
- maladie de Parkinson ;
- maladie du foie sévère ;

A

- porphyrie ;
- intolérance au baclofène ou à un de ses excipients ou une allergie au blé ;
- addiction à d'autres substances addictives que le tabac et l'alcool ;
- femmes enceintes ;
- situation sociale rendant le suivi aléatoire.

En début de traitement, vous ne devez pas conduire (notamment voiture, deux roues) ou utiliser des machines.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent avoir une contraception efficace.

En raison du risque d'endormissement, de baisse de la tension et des vertiges qui peuvent survenir lors d'un traitement par baclofène, le risque de chute est réel. Avertissez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments susceptibles de majorer ces effets.

La dose maximale autorisée dans le cadre de l'AMM est de 80 mg/jour et, à l'hôpital, jusqu'à 120 mg par jour. Dans le cadre de la RTU, la dose pourra progressivement être augmentée et dépasser cette dose autorisée. Un deuxième avis médical par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcoolodépendance est nécessaire à partir d'une dose de 120 mg par jour. Et pour une dose supérieure ou égale à 180 mg par jour (ou supérieure à 120 mg par jour chez le sujet âgé de plus de 65 ans), un avis collégial au sein d'un CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie sera demandé.

La posologie ne devra jamais excéder 300 mg par jour.

En plus des effets indésirables du baclofène décrits dans la notice patient, les effets indésirables plus particulièrement rapportés avec le baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool sont, notamment :

- des troubles neurologiques et psychiatriques (endormissement, fourmillement, bourdonnement d'oreille, trouble dépressif sévère, comportement suicidaire ou tentative de suicide, confusion, vertiges, étourdissements, troubles de l'équilibre, sautes d'humeur avec surexcitation, trouble du sommeil, convulsions, symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement) ;
- fracture, chute, accident de la voie publique
- des troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit, constipation, bouche sèche),
- des troubles cutanés (rougeurs, urticaire, sueurs),
- des troubles musculaires (faiblesse musculaire, douleurs musculaires, crampe, contracture),
- troubles rénaux et urinaires (difficultés à uriner, envie fréquente d'uriner, difficultés à se retenir d'uriner),
- des troubles du cœur et des vaisseaux (diminution de la pression artérielle, ralentissement du rythme cardiaque),
- des troubles du métabolisme (augmentation du taux de triglycérides dans le sang, modification du taux de sucre dans le sang, modification du poids),
- des troubles respiratoires (problèmes respiratoires pendant le sommeil (apnée du sommeil), troubles pulmonaires).

Toutefois l'ANSM a estimé au vu des données existantes que les bénéfices pouvaient être présumés supérieurs aux risques pour certains patients dépendants afin de les aider au maintien de l'abstinence après sevrage ou à réduire leur consommation d'alcool.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement à l'aide du formulaire de signalement-patients (cf Annexe V) disponible sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Annexe n°2 : Questionnaire AUDIT-C.

1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?				6. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence, après une période de forte consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?			
Jamais	[0]			Jamais	[0]		
1 fois par mois ou moins	[1]			Moins de 1 fois par mois	[1]		
2 à 4 fois par mois	[2]			1 fois par mois	[2]		
2 à 3 fois par semaine	[3]			1 fois par semaine	[3]		
Au moins 4 fois par semaine	[4]	[]		Tous les jours ou presque	[4]	[]	
2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?				7. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?			
1 ou 2	[0]			Jamais	[0]		
3 ou 4	[1]			Moins de 1 fois par mois	[1]		
5 ou 6	[2]			1 fois par mois	[2]		
7 à 9	[3]			1 fois par semaine	[3]		
10 ou plus	[4]	[]		Tous les jours ou presque	[4]	[]	
3. Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ?				8. Au cours de l'année écoulée, 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	[0]			Jamais	[0]		
Moins de 1 fois par mois	[1]			Moins de 1 fois par mois	[1]		
1 fois par mois	[2]			1 fois par mois	[2]		
1 fois par semaine	[3]			1 fois par semaine	[3]		
Tous les jours ou presque	[4]	[]		Tous les jours ou presque	[4]	[]	
4. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?				9. Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?			
Jamais	[0]			Non	[0]		
Moins de 1 fois par mois	[1]			Oui mais pas au cours de l'année écoulée	[2]		
1 fois par mois	[2]			Oui, au cours de l'année	[4]	[]	
1 fois par semaine	[3]						
Tous les jours ou presque	[4]	[]					
5. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence le fait d'avoir bu de l'alcool vous a-t-il empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?				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 ?			
Jamais	[0]			Non	[0]		
Moins de 1 fois par mois	[1]			Oui mais pas au cours de l'année écoulée	[2]		
1 fois par mois	[2]			Oui, au cours de l'année	[4]	[]	
1 fois par semaine	[3]						
Tous les jours ou presque	[4]	[]		TOTAL		[]	

Questionnaire AUDIT. – *Alcohol Use Disorder Identification Test* à dix items, conçu pour dépister un usage d'alcool à risque ou nocif. Les questions portent sur les 12 derniers mois. Score ≥ 6 chez la femme ou score ≥ 7 chez l'homme : méusage probable de l'alcool.

1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?				3. Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ?			
Jamais	[0]			Jamais	[0]		
1 fois par mois ou moins	[1]			Moins de 1 fois par mois	[1]		
2 à 4 fois par mois	[2]			1 fois par mois	[2]		
2 à 3 fois par semaine	[3]			1 fois par semaine	[3]		
Au moins 4 fois par semaine	[4]	[]		Tous les jours ou presque	[4]	[]	
2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?							
1 ou 2	[0]						
3 ou 4	[1]						
5 ou 6	[2]						
7 à 9	[3]						
10 ou plus	[4]	[]		TOTAL		[]	

Bibliographie

ADDICTION SUISSE. L'alcool dans notre société - hier et aujourd'hui [Internet]. 2011 [cité 30 sept 2015]. Disponible sur: http://www.sfa-ispa.ch/DocUpload/alcool_societe.pdf

ADDOLORATO G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II--Preliminary clinical evidence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* janv 2000;24(1):67-71.

ADDOLORATO G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol.* oct 2002;37(5):504-8.

ADDOLORATO G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *Am. J. Med.* mars 2006;119(3):276.e13-18.

ADDOLORATO G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, et al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol.* juin 2011;46(3):312-7.

ADDOLORATO G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 8 déc 2007;370(9603):1915-22.

AL-ANON. Al-Anon : aide à l'entourage de l'alcoolique - Site officiel Al-Anon Alateen France [Internet]. Al-Anon : aide à l'entourage de l'alcoolique. [cité 25 nov 2015]. Disponible sur: <http://al-anon.fr>

AL TABAA Y, BARDY G. *Pharma + Toxicologie*. Paris: Vernazobres-Grego; 2012, 146.

Alcool Assistance. Alcoolisme, alcool, dépendances, Alcool assistance, alcoolique [Internet]. [cité 25 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.alcoolassistance.net/presentation-association>
[alcoolassistance.net](http://www.alcoolassistance.net). définitions et classifications de l'acoolisme, sociologie alcoolisme

[Internet]. alcool assistance. [cité 30 sept 2015]. Disponible sur:
<http://www.alcoolassistance.net/definitions-et-classifications>

alcoholinfoservice.fr. Alcool aide, sortir de l'alcoolisme avec une aide généraliste -
alcoholinfoservice [Internet]. Alcool Info Service. [cité 24 nov 2015]. Disponible sur:
<http://www.alcool-info-service.fr/alcool/aide-alcool/specialisee>

ALCOOLIKES ANONYMES. Alcooliques Anonymes [Internet]. [cité 25 nov 2015].
Disponible sur: <http://www.alcooliques-anonymes.fr/>

ALPADIR. Etude d'efficacité du baclofène dans le maintien de l'abstinence des patients
alcoolo-dépendants [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.baclofene.org/wp-content/uploads/2012/11/ALPADIR_ETUDE_DP_14nov2012.pdf

ALWAN A, World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases
2010. Edition 2010. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011, 162.

AMEISEN Olivier. Le Dernier Verre. Barcelone: Pocket; 2008, 349.

American Psychiatric Association. Mini DSM-IV-TR Critères diagnostiques. 2ème édition.
Issy-les-Moulineaux: Masson; 2010, 384.

American Psychiatric Association. Desk reference to the diagnostic criteria from DSM-5. 5th
edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, a division of American
Psychiatric Association; 2013, 395.

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2014a [cité 25 janv 2016].
Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0234681.htm>

ANSM. Recommandation temporaire d'utilisation du baclofène dans l'alcoolo-dépendance -
5478acc69e1a0f97987c9eeb9b9347.pdf [Internet]. 2014b [cité 29 juin 2016]. Disponible
sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5478acc69e1a0f97987c9eeb9b9347.pdf

ANSM. Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est accordée pour le baclofène -

Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2014c [cité 10 déc 2015]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Une-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-est-accordee-pour-le-baclofene-Point-d-information>

ANSM. Mise en garde sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans les troubles du comportement alimentaire - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2014d [cité 8 juin 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-sur-l-utilisation-hors-AMM-du-baclofene-dans-les-troubles-du-comportement-alimentaire-Point-d-Information>

ANSM. RTU Baclofene - Questions/reponses - 95b2ebc9062e9a86c1b76e05932af34a.pdf [Internet]. 2015 [cité 29 juin 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/95b2ebc9062e9a86c1b76e05932af34a.pdf

ANTON RF, Moak DH, Waid LR, Latham PK, Malcolm RJ, Dias JK. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. nov 1999;156(11):1758-64.

Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie. Notre histoire [Internet]. A.N.P.A.A. [cité 15 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.anpaa.asso.fr/lanpaa/qui-sommes-nous/histoire>

AUBIN H-J. De l'alcoolisme aux troubles liés à l'utilisation de l'alcool : cheminement du DSM et de la classification internationale des maladies [Internet]. Disponible sur: <http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/SFA2013mars-Aubin.pdf>

BIRKMAYER W, Danielczyk W, Weiler G. [On the objectivization of the myotonolitic effect of an aminobutyric acid derivative (Ciba 34647-Ba)]. *Wien Med Wochenschr*. 7 janv 1967;117(1):7-9.

BOUZA C, Angeles M, Magro A, Muñoz A, Amate JM. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction*. juill

2004;99(7):811-28.

BREEDLOVE SM, Rosenzweig MR, Watson NV. Psychobiologie, de la biologie du neurone aux neurosciences comportementales, cognitives et cliniques. 1ère édition. Bruxelles: de boeck; 2012, 739.

BRUST JCM. Aspects neurologiques de l'addiction. 2ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2007, 563.

CAPUTO F, Addolorato G, Lorenzini F, Domenicali M, Greco G, del RE A, et al. Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence: an open randomized comparative study. Drug and Alcohol Dependence. 1 mai 2003;70(1):85-91.

Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. ALCOOL : Etymologie de ALCOOL [Internet]. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. 2012 [cité 28 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.cnrtl.fr/etymologie/alcool>

CHICK J, Anton R, Checinski K, Croop R, Drummond DC, Farmer R, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. Alcohol Alcohol. déc 2000;35(6):587-93.

CHICK J, Gough K, Falkowski W, Kershaw P, Hore B, Mehta B, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. Br J Psychiatry. juill 1992;161:84-9.

CHRISTIN P-A, JUNOD O. La chimie du vin [Internet]. www.futura-sciences.com. 2004 [cité 15 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/magazines/matiere/infos/dossiers/d/chimie-chimie-vin-381/page/4/>

CNRS. Quand le fœtus trinque [Internet]. CNRS Le journal. 2014 [cité 20 nov 2015]. Disponible sur: <https://lejournal.cnrs.fr/articles/quand-le-foetus-trinque>

DE BEAUREPAIRE R. Traitement de l'alcoolisme par le baclofène. Psychiatr Sci Hum Neurosci. 14 janv 2011;9(1):1-6.

DE BEAUREPAIRE R. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. Front Psychiatry. 2012;3:103.

DE BEAUREPAIRE R, SERVAN-SCHREIBER C. Vérités et mensonges sur le baclofène la

guérison de l'alcoolisme. Première édition. Paris: Albin Michel; 2013, 187.

DE BEAUREPAIRE, JAURY P. La RTU est-elle en train d'assassiner le baclofène ? Le Flyer. sept 2015;(60).

DEBERLY M. Alcool-dépendance: les médicaments du maintien de l'abstinence. Edition 2012. Marston Gate: Amazon.co.uk, Ltd.; 2012, 210.

DOROSZ P, Vital Durand D, Le Jeunne C. Guide pratique des médicaments Maloine. 30e édition. Lonrai: Maloine; 2011, 1892.

EL FATIMY R, Miozzo F, Le Mouël A, Abane R, Schwendimann L, Sabéran-Djoneidi D, et al. Heat shock factor 2 is a stress-responsive mediator of neuronal migration defects in models of fetal alcohol syndrome. EMBO Mol Med. août 2014;6(8):1043-61.

Faculté de Rennes. Physiopathologie des addictions [Internet]. 2008. Disponible sur: https://facmed.univ-rennes1.fr/.../RENNES20081002104909rmoirand2008_DUphysiopathaddiction.ppt

FULLER RK, Branchey L, Brightwell DR, Derman RM, Emrick CD, Iber FL, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. JAMA. 19 sept 1986;256(11):1449-55.

FULLER RK, ROTH HP. Disulfiram for the treatment of alcoholism. An evaluation in 128 men. Ann. Intern. Med. juin 1979;90(6):901-4.

GARBUTT JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Alcohol. Clin. Exp. Res. nov 2010;34(11):1849-57.

GOULLE J-P. Les marqueurs de l'alcoolisme maternel et de l'alcoolisation fœtale, Académie nationale de médecine, juin 2015.

GOULLE J-P, GUERBET M. Éthanol : pharmacocinétique, métabolisme et méthodes analytiques. Annales Pharmaceutiques Françaises. sept 2015;73(5):313-22.

GUARDIA J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramírez M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* sept 2002;26(9):1381-7.

GUERIN S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *The European Journal of Public Health.* 1 août 2013;23(4):588-93.

HAS. SELINCRO_PIC_INS_Avis3modifiéle20022014_CT12915 - CT-12915_SELINCRO_PIC_INS_Avis3_CT12915.pdf [Internet]. 2013 [cité 29 juin 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12915_SELINCRO_PIC_INS_Avis3_CT12915.pdf

INPES. INPES - Les campagnes de communication [Internet]. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. 2013 [cité 29 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/alcool/campagnes-communications.asp>

Institut de Veille Sanitaire, Møller L. Numéro thématique—L'alcool, toujours un facteur de risque majeur pour la santé en France Special issue—Alcohol remains a major risk factor for health in France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* [Internet]. 7 mai 2013 [cité 13 sept 2015]; Disponible sur: http://www.automesure.com/library/pdf/BEH-alcool_2013.pdf

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (France). *Alcool*. Paris: INSERM; 2003, 564.

JOHNSON BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem. Pharmacol.* 1 janv 2008;75(1):34-56.

KATLAMA C, Costagliola D, Autran B. Tackling latency as a barrier to an HIV cure: what next? *The Lancet HIV.* déc 2015;2(12):e504-5.

KOLB B, WHISHAW IQ. *Cerveau et comportement*. 2ème édition. Bruxelles: de boeck; 2008, 1013.

KOPP P. Le coût social des drogues en France [Internet]. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies; 2015 sept p. 10. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/le-cout-social-des-drogues-en-france/>

La Croix Bleue. La croix bleue [Internet]. [cité 25 nov 2015]. Disponible sur:
<http://www.croixbleue.fr/Les-objectifs>

Le Moniteur des Pharmacies. Dépendance à l'alcool. 19 sept 2015;(3095).

LEVY J-P, Varet B, Clauvel J-P, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin M-C. Hématologie et transfusion. 2e édition. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2008, 406.

LIM SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 15 déc 2012;380(9859):2224-60.

MACCIONI P, Serra S, Vacca G, Orrù A, Pes D, Agabio R, et al. Baclofen-induced reduction of alcohol reinforcement in alcohol-preferring rats. Alcohol. juill 2005;36(3):161-8.

MANN K, Leher P, Morgan MY. The Efficacy of Acamprosate in the Maintenance of Abstinence in Alcohol-Dependent Individuals: Results of a Meta-Analysis: Alcoholism: Clinical & Experimental Research. janv 2004;28(1):51-63.

MILDECA. Alcool et publicité - Mildeca - Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives [Internet]. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les toxicomanies. [cité 29 sept 2015a]. Disponible sur:
<http://www.drogues.gouv.fr/que-dit-la-loi/ce-que-dit-la-loi-en-matiere-dalcool/alcool-et-publicite/>

MILDECA. Structures de prise en charge des usagers - Mildeca - Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives [Internet]. [cité 24 nov 2015b]. Disponible sur: <http://www.drogues.gouv.fr/etre-aide/lieux-daccueil/structures-de-prise-en-charge-des-usagers/>

MONTEROSSO JR, Flannery BA, Pettinati HM, Oslin DW, Rukstalis M, O'Brien CP, et al. Predicting treatment response to naltrexone: the influence of craving and family history. Am J Addict. 2001;10(3):258-68.

MULLER CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): A randomized, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. août 2015;25(8):1167-77.

Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. *Drogues et addictions, données essentielles*. Saint-Denis La Plaine: Observatoire français des drogues et des toxicomanies; 2013, 399.

Organisation Mondiale de la Santé. *Global status report on alcohol and health [2014]*. Edition 2014. Geneva: World Health Organization; 2014, 376.

Organisation Mondiale de la Santé, Anderson P, Lars M, Galea Gauden. *Alcohol in the European Union - Consumption, harm and policy approaches [Internet]*. 2012 [cité 15 sept 2015]. Disponible sur:

http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/160680/e96457.pdf

PAILLE FM, Guelfi JD, Perkins AC, Royer RJ, Steru L, Parot P. Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol Alcohol*. mars 1995;30(2):239-47.

PAILLE F, REYNAUD M. L'alcool, une des toutes premières causes d'hospitalisation en France. *Bull Epidemiol Hebd*. 2015. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire [Internet]*. 13 févr 2015; Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2015/24-25/2015_24-25_1.html

PAN B-X, Dong Y, Ito W, Yanagawa Y, Shigemoto R, Morozov A. Selective gating of glutamatergic inputs to excitatory neurons of amygdala by presynaptic GABA_B receptor. *Neuron*. 26 mars 2009;61(6):917-29.

PELC I, Verbanck P, Le Bon O, Gavrilovic M, Lion K, Lehert P. Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. A 90-day placebo-controlled dose-finding study. *Br J Psychiatry*. juill 1997;171:73-7.

PERNEY P, Rigole H, Blanc F. Alcool-dépendance : diagnostic et traitement. *La Revue de Médecine Interne*. avr 2008;29(4):297-304.

POPOVIC V, Popovic I, Ivic B, Stevanovic Z. Subcutaneous implantation of Disulfiram-effective therapy or placebo? *European Psychiatry*. avr 2008;23, Supplement 2:S317.

REYNAUD M. Traité d'addictologie. Paris: Médecine-Sciences, Flammarion; 2006, 800.

RIGAL L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaurepaire R, Le Jeunne C, Jaury P. Abstinence and « low-risk » consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among « high-risk » drinkers. Alcohol Alcohol. août 2012;47(4):439-42.

ROBERTS DC, ANDREWS MM. Baclofen suppression of cocaine self-administration: demonstration using a discrete trials procedure. Psychopharmacology (Berl.). juin 1997;131(3):271-7.

SMITH CR, LaRocca NG, Giesser BS, Scheinberg LC. High-dose oral baclofen: experience in patients with multiple sclerosis. Neurology. nov 1991;41(11):1829-31.

Société Française d'alcoologie. Recommandations pour la pratique clinique. 2001.

Société Française d'Alcoologie. Mésusage de l'alcool dépistage, diagnostic et traitement Recommandations de bonne pratique. 2015.

SPANAGEL R, Pendyala G, Abarca C, Zghoul T, Sanchis-Segura C, Magnone MC, et al. The clock gene Per2 influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. Nat. Med. janv 2005;11(1):35-42.

SRISURAPANONT M, JARUSURASIN N. Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int. J. Neuropsychopharmacol. juin 2005;8(2):267-80.

THOMAS M. Histoire et alcoolisme [Internet]. Hepatoweb. 2007 [cité 30 sept 2015].

Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Alcoolisme-historique.php>

Université de Montpellier. Neurobiologie des circuits de la récompense et de la motivation [Internet]. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/UE_systeme_neurosensories/Ressources_locales/Neurobiologie_des_circuits_de_la_recompense_et_de_la_motivation.pdf

VIDAL. Dictionnaire Vidal 2015. 91e édition. Issy-les-Moulineaux: Vidal France; 2015, 3086.

VISSEAUX C. Pharma-Mémo Toxicologie. 2011^e éd. Paris: Vernazobres-Grego; 2011, 130.

VOLPICELLI JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Arch. Gen. Psychiatry. nov 1992;49(11):876-80.

www.senat.fr. Aperçu de l'amendement [Internet]. 2015 [cité 15 sept 2015]. Disponible sur:
http://www.senat.fr/amendements/2014-2015/371/Amdt_633.html

SERMENT DE GALIEN

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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



MIGNOL Isabelle

**De la réduction de la consommation d'alcool à l'abstinence : de nouvelles perspectives
2015 apportées par le Baclofène et le Nalméfène.**

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, p177.

RESUME

La réduction de la consommation excessive d'alcool est un enjeu majeur de santé publique en France et dans le monde. Pour soigner les personnes alcoolo-dépendantes, l'abstinence était jusqu'à récemment le seul objectif à envisager pour ces patients, grâce à une prise en charge psychologique et thérapeutique au travers des traitements peu nombreux existants à savoir : l'acamprosate (Aotal®) modulateur des récepteurs du glutamate type NMDA ; la naltrexone (Revia®) antagoniste opioïde ; et le disulfirame (Espéral®), inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase.

Deux nouveaux traitements de l'alcoolo-dépendance sont arrivés sur le marché à l'heure actuelle et ils diffèrent des thérapeutiques existantes car leur objectif thérapeutique vise à diminuer la consommation d'alcool de l'individu pour revenir à une consommation à moindre risque et ne prône plus seulement l'abstinence. Le baclofène (Lioresal®), agoniste des récepteurs GABA B, dispose depuis 1974 d'une AMM dans le traitement symptomatique des spasticités chroniques sévères. C'est à travers le parcours du Dr. O. Ameisen, alcoolo-dépendant, narré dans son ouvrage *Le Dernier Verre*, que les patients vont entendre parler de ce traitement pour la première fois. Suite à cet engouement, de nombreuses études ont été entreprises pour légitimer la place du baclofène dans cette indication. Longtemps prescrit hors AMM, ce médicament dispose depuis 2013 d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) encadrant sa prescription. Le nalméfène (Selincro®), modulateur des récepteur opioïdes, dispose d'une AMM européenne depuis 2013. Il est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé.

Ces nouvelles molécules permettent de proposer une aide pour les personnes alcoolo-dépendantes qui ne sont pas prêtes à l'abstinence en première intention, une réduction de leur consommation étant de toute façon bénéfique pour leur état de santé global. L'arrivée de ces nouveaux traitements a remis en question les dogmes de la prise en charge de l'alcoolo-dépendance et a suscité de nombreux débats. Aujourd'hui, de nouvelles recommandations de prise en charge ont été éditées afin d'inclure ces nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge globale du patient alcoolo-dépendant.

MOTS CLES : Alcool – Baclofène – Nalméfène – Alcoolo-dépendance – RTU

JURY

Président : Mr GOULLE Jean-Pierre, Professeur Emérite
Membres : Mr GUERBET Michel, Professeur et Vice-Doyen
Mr DAIME Patrick, Docteur en Médecine Générale

DATE DE SOUTENANCE : 31 août 2016