



HAL
open science

Étude du baclofène dans les compulsions alimentaires résistantes : efficacité, tolérance et modalités de prescription

Flore-Anne Mayne

► To cite this version:

Flore-Anne Mayne. Étude du baclofène dans les compulsions alimentaires résistantes : efficacité, tolérance et modalités de prescription. Sciences pharmaceutiques. 2014. <dumas-01674555>

HAL Id: dumas-01674555

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01674555v1>

Submitted on 3 Jan 2018

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

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



HAL Authorization

AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2014

N°

**ÉTUDE DU BACLOFÈNE DANS LES COMPULSIONS ALIMENTAIRES
RÉSISTANTES : EFFICACITÉ, TOLÉRANCE, MODALITÉS DE
PRESCRIPION**

THÈSE
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

MAYNE Flore-Anne

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 18 Décembre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : M. le Professeur Christophe RIBUOT

Directeur de thèse : Mme le Docteur Lucie PENNEL

Membres : Mme le Docteur Céline VILLIER

M. le Professeur Maurice DEMATTEIS

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL/CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG

PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORTMEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER- FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJFCNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

**** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »**

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche Institut

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogénèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse

IPB :

IBS : Institut de Biologie Structurale JR

: Jean Rogat

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes

LBF A : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maîtres de Conférences des Universités

MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens

Hospitaliers **PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeurs des Universités

PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur **Christophe Ribuot**,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci également pour vos enseignements de pharmacologie. Permettez-moi aussi de vous exprimer par ces mots ma reconnaissance et mon profond respect.

A Madame le Docteur **Lucie Pennel**,

Je vous remercie d'avoir accepté de me faire participer à cette étude et de m'avoir fait partager votre expérience auprès des patients. Merci de la confiance que vous m'avez accordée et de vos conseils tout au long de la rédaction de ce travail.

A Monsieur le Professeur **Maurice Dematteis**,

Je vous remercie tout d'abord d'avoir accepté d'être membre de ce jury et de l'intérêt que vous portez à ce travail. Merci également de m'avoir proposé de prendre part à ce projet et de m'avoir orienté vers le Docteur Pennel.

A Madame le Docteur **Céline Villier**,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'avoir consacré du temps à lire cette thèse.

A mes parents,

Merci pour votre soutien inconditionnel et votre aide précieuse de conseils et de relecture durant cette thèse. Merci de m'avoir permis d'arriver là où j'en suis aujourd'hui et de m'avoir supportée chaque jour à vos côtés durant toutes ces années d'études, j'ai beaucoup de chance de vous avoir.

A ma marraine Véro et mon parrain Alain,

Merci pour vos pensées et votre soutien dans cette épreuve qui est la nôtre.

A mes amis de fac : Agathe, Claire, Soizic, Pauline, Amélie, Alice, Inès, Adrien, Antoine et Rémi,

De très belles rencontres, merci de m'avoir accompagnée durant ces six années d'études et pour tous les souvenirs des bons moments passés ensemble. Vous comptez tous beaucoup pour moi et j'espère pouvoir partager avec vous encore de nombreuses aventures.

A Madame Katherine OUALID et toute son équipe officinale (Caroline, Elsa, Sandrine, Lucie et Eve)

Merci pour tout ce que vous m'avez appris durant mon stage de 6^{ème} année et pour m'avoir permis d'acquérir de l'expérience. Merci aussi pour votre soutien durant la rédaction de cette thèse, je vous souhaite à chacune le meilleur pour la suite.

A Valérie, Francis et Marie,

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et pour votre soutien dans tous les domaines. Vous m'avez toujours accueillie à bras ouverts chez vous, me permettant de me ressourcer dans la nature savoyarde quand j'en avais besoin. En espérant pouvoir partager encore beaucoup de choses avec vous.

A Nicolas,

Merci pour tous ces moments partagés depuis bientôt huit ans, pour ton soutien malgré la distance qui nous sépare. Que la fin de ces études marque pour nous l'ouverture d'une nouvelle page de notre histoire et nous permette enfin de nous réunir.

SOMMAIRE

Liste des enseignants.....	2
Remerciements.....	5
Sommaire.....	7
Liste des figures et tableaux.....	11
Liste des annexes.....	13
Résumé.....	14
Abstract.....	15
Abréviations.....	16
Introduction	18
Contexte général	21
1. Les troubles des conduites alimentaires.....	21
1.1. Définitions et épidémiologie.....	21
1.2. Aperçu des prises en charge existantes.....	23
2. Processus neurobiologiques des compulsions alimentaires.....	24
2.1. Addiction et circuit de la récompense.....	24
2.2. Le système GABAergique.....	24
3. Le baclofène.....	25
3.1. Pharmacologie du baclofène et résumé des caractéristiques du produit.....	25
3.1.1. Relation structure-activité.....	25
3.1.2. Galénique.....	26
3.1.3. Indications.....	26
3.1.4. Pharmacodynamie.....	26
3.1.5. Pharmacocinétique.....	27
3.1.6. Posologie et mode d'administration.....	28
3.1.7. Contre indications.....	28
3.1.8. Mises en garde et précautions d'emploi.....	28

3.1.9.	Intéractions médicamenteuses.....	29
3.1.10.	Effets indésirables.....	30
3.1.11.	Surdosage.....	30
3.1.12.	Grossesse et allaitement.....	31
3.1.13.	En résumé.....	31
3.2.	Baclofène et alcoolodépendance.....	32
3.3.	Baclofène et compulsions alimentaires.....	32
Matériel et méthode		34
1.	Protocole de l'étude.....	34
1.1.	Type d'étude.....	34
1.2.	Population de l'étude.....	35
1.3.	Types de comulsions alimentaires.....	35
1.4.	Prise en charge.....	36
2.	Outils d'évaluation.....	37
2.1.	Echelle d'Evaluation Temporelle d'Intensité de l'Appétence Moyenne (ETIAM).....	37
2.2.	Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ).....	37
2.3.	Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ).....	38
2.4.	Eating Disorder Inventory, version 2 (EDI-2).....	38
2.5.	Bulimic Investigatory test of Edinburgh.....	38
2.6.	Questionnaire anamnestique expérimental.....	39
2.7.	MINI version 5.....	39
2.8.	Barratt Impulsiveness Scale-11 (BIS-11).....	40
2.9.	Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD).....	40

2.10.	Toronto Alexithymia Scale (TAS 20).....	40
2.11.	Dimensions fondamentales de la personnalité selon le modèle de Cloninger : Temperament and Character Inventory (TCI-R version révisée).....	41
2.12.	Echelle de qualité de vie.....	41
3.	Recueil des données.....	42
3.1.	Informations socio-démographiques.....	42
3.2.	Caractéristiques psychiatriques.....	42
3.3.	Caractéristiques des compulsions alimentaires.....	42
3.4.	Données biologiques.....	43
3.5.	Modalités de prescription du baclofène.....	43
3.6.	Tolérance biologique du baclofène.....	46
4.	Analyse statistique.....	47
	Résultats	48
1.	Description de la population de l'étude.....	48
1.1.	Données socio-démographiques.....	48
1.2.	Caractéristiques des compulsions alimentaires.....	48
1.3.	Evolution sur les 6 mois de l'étude.....	50
1.4.	Tolérance biologique du baclofène.....	51
2.	Comparaison des patients à l'inclusion et à 6 mois de traitement par baclofène.....	53
2.1.	Caractéristiques des patients ayant perdu du poids.....	53
2.2.	Caractéristiques des patients du groupe normopondéral.....	56
2.3.	Caractéristiques des patients n'ayant pas perdu de poids.....	58

3. Comparaison des patients ayant perdu du poids et des patients sans perte de poids.....	60
Discussion.....	66
1. Comparaison de l'évolution entre M0 et M6.....	67
1.1. Population de l'étude.....	67
1.2. Antécédants des prises en charge des compulsions alimentaires.....	67
1.3. Comparaison entre compulsions alimentaires et obésité.....	68
1.4. Notion de craving alimentaire.....	68
1.5. Utilisation de doses élevées de baclofène.....	69
1.6. Modalités de prescription du baclofène.....	70
1.7. Groupe de patients ayant perdu du poids sous baclofène.....	72
1.8. Groupe de patientes boulimiques avec un IMC normal à faible.....	73
1.9. Groupe de patients n'ayant pas perdu de poids sous baclofène.....	73
2. Comparaison des patients avec et sans perte de poids.....	74
3. Limites et biais de l'étude.....	77
3.1. Limites générales.....	77
3.2. Biais de sélection.....	77
3.3. Biais méthodologique.....	77
3.4. Biais statistique.....	78
4. Perspectives.....	78
Conclusion.....	80
Références bibliographiques.....	82
Annexes.....	89
Serment de Galien.....	109

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Schéma du protocole de prise en charge de l'étude

Figure 2 : Détermination de l'intervalle thérapeutique selon les variations de concentration du médicament en fonction du temps

Figure 3 : Liste des effets indésirables pouvant survenir au cours d'un traitement par baclofène

Tableau I : Données socio-démographiques concernant la population de l'étude

Tableau II : Caractéristiques des compulsions alimentaires de la population étudiée

Tableau III : Evolution des paramètres au cours des 6 mois d'étude

Tableau IV : Répartition des effets indésirables à 6 mois de traitement par baclofène sur 23 patients

Tableau V : Comparaison des paramètres liés au poids et au craving avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe AVEC perte de poids

Tableau VI : Comparaison des caractéristiques des compulsions alimentaires avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe AVEC perte de poids

Tableau VII : Comparaison des caractéristiques psychopathologiques avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe AVEC perte de poids

Tableau VIII : Comparaison des paramètres liés au poids et au craving avant et après 6 mois de traitement par baclofène ainsi que l'introduction d'un traitement antidépresseur dans le groupe NORMOPONDÉRAL

Tableau IX : Comparaison des caractéristiques des compulsions alimentaires avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe NORMOPONDÉRAL

Tableau X : Comparaison des caractéristiques psychopathologiques avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe NORMOPONDÉRAL

Tableau XI : Comparaison des paramètres liés au poids et au craving avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe SANS perte de poids

Tableau XII : Comparaison des caractéristiques des compulsions alimentaires avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe SANS perte de poids

Tableau XIII : Comparaison des caractéristiques psychopathologiques avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe SANS perte de poids

Tableau XIV : Comparaison des données sociodémographiques entre les deux groupes de patients AVEC et SANS perte de poids

Tableau XV : Comparaison des caractéristiques des compulsions alimentaires au début de l'étude entre les deux groupes de patients AVEC et SANS perte de poids

Tableau XVI : Comparaison de l'évolution des compulsions alimentaires au cours de l'étude entre les deux groupes de patients AVEC et SANS perte de poids

Tableau XVII : Comparaison des caractéristiques psychopathologiques au début de l'étude entre les deux groupes de patients AVEC et SANS perte de poids

Tableau XVIII : Comparaison de l'évolution des caractéristiques psychopathologiques au cours de l'étude entre les deux groupes de patients AVEC et SANS perte de poids

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Echelle Temporelle d'Intensité de l'Appétence Moyenne (ETIAM)

ANNEXE 2 : Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ)

ANNEXE 3 : Three Factor Eating Questionnaire -Revised 18 (TFEQ-R18)

ANNEXE 4 : Eating Disorder Inventory version 2

ANNEXE 5 : Bulimic Investigatory test of Edinburgh

ANNEXE 6A et 6B : Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) et Qualité de vie

ANNEXE 7 : Tableau de suivi des patients

ANNEXE 8 : Lettre d'information au médecin traitant

ANNEXE 9 : Tableaux complets des résultats

RÉSUMÉ

Introduction : L'obésité et les compulsions alimentaires semblent partager des mécanismes neurobiologiques communs avec les addictions pour lesquelles l'utilisation du baclofène depuis quelques années montre des résultats prometteurs.

Objectifs : Evaluer l'efficacité du baclofène dans les compulsions alimentaires (CA) chez des patients en impasse thérapeutique. Dans un second temps, identifier des critères cliniques et psychopathologiques prédictifs d'une réponse thérapeutique, évaluer la tolérance et caractériser les modalités de prescription du baclofène.

Méthode : Il s'agit d'une étude compassionnelle, prospective, non contrôlée, de l'efficacité d'un traitement par baclofène chez 27 patients présentant des CA qui évoluent depuis plus de 5 ans. Une évaluation de l'évolution de différents paramètres a été réalisée : le poids, l'intensité et la fréquence des CA, le craving, certaines caractéristiques psychopathologiques et la tolérance biologique.

Résultats : Sur les 6 mois de traitement, 56% des patients ont perdu du poids sans consigne restrictive. Par ailleurs quelle que soit la variation pondérale, tous les types de compulsions alimentaires ont diminué parallèlement à la diminution du craving. Une prédominance d'hyperphagie nocturne ne semble pas constituer une indication privilégiée pour un traitement par baclofène. Malgré une dose journalière moyenne de 150mg de baclofène, les effets indésirables sont principalement bénins et transitoires.

Conclusion : Cette étude a montré que le baclofène semble agir sur les capacités de contrôle des patients face à leurs troubles. Elle a permis de préciser la nécessité d'une prescription personnalisée.

Mots clés : obésité, compulsions alimentaires, baclofène, addiction, psychoéducation, tolérance

ABSTRACT

Introduction: Obesity and eating disorders appear to share common neurobiological mechanisms with addictions for which the use of baclofen for a few years has shown some promising results.

Aims: Main objective is to assess efficiency of baclofen in Compulsive Eating Disorders (CED) for patients in therapeutic stalemate. Secondary objectives are to identify the predictive clinical and psychopathological criteria of therapeutic response, to assess the tolerance and to characterize terms of baclofen prescription.

Method: It's a compassionate prospective uncontrolled study evaluating the effectiveness of a baclofen based treatment on a group of 27 patients with a CED characteristic that has evolved for a period of at least 5 years. An assessment of the evolution of various parameters was carried out: weight, intensity and frequency of binge eating, craving, specific psychopathological features and biological tolerance.

Results: Over the six months of treatment, 56% of patients lost weight without restrictive instructions. In addition, regardless of any weight variation, all types of eating disorders decreased parallel to the reduction of craving. It appears that a predominance of night eating disorder doesn't constitute a favored indication for a baclofen treatment. Despite an average daily dose of 150 mg of baclofen, side effects are mainly mild and transient.

Conclusion: This study shows that baclofen seems to act on the patients control capacities against their disorders. It allowed us to precise the requirement of a personalized prescription.

Key words: obesity, compulsive eating disorders, baclofen, addiction, psycho-education, tolerance

ABRÉVIATIONS

AD	Antidépresseurs
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Adénosine Monophosphate
AN	Anorexie mentale
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATCD	Antécédents
ATV	Aire Tegmentale Ventrale
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BED	Binge Eating Disorder
BN	Boulimie Nerveuse
BIS	Barratt Impulsiveness Scale
CA	Compulsions Alimentaires
CAMTEA	Consultation d’Avis Multidisciplinaire de Traitements d’Exception en Addictologie
CHU	Centre Hospitalo Universitaire
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DEBQ	Dutch Eating Behaviour Questionnaire
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5ème édition
EDI	Eating Disorder Inventory
EDM	Episode Dépressif Majeur
EEG	Electroencéphalogramme
ETIAM	Echelle Temporelle d’Intensité de l’Appétence Moyenne
GABA	Acide Gamma-Aminobutyrique
HAS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HPN	Hyperphagie Nocturne
HPP	Hyperphagie Prandiale
IMC	Indice de Masse Corporelle
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IRSNA	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
M0	Début de l’étude
M6	6 ^{ème} mois de l’étude
N	Effectif

p	p-value (seuil de significativité statistique <0,05)
PTSD	Post Traumatic Stress Disorder
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SNC	Système Nerveux Central
TAS	Toronto Alexithymia Scale
TCA	Troubles des Conduites Alimentaires
TCC	Thérapie Cognitivo Comportementale
TCI	Temperament and Character Inventory
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TFEQ	Three Factor Eating Questionnaire
TOC	Troubles Obsessionnels Compulsifs
Z	Coefficient de variation (entre le début et à 6 mois de l'étude)

INTRODUCTION

La société actuelle génère un paradoxe favorisant des comportements alimentaires anormaux, avec d'une part l'incitation à la surconsommation liée à l'abondance des produits alimentaires et d'autre part la promotion d'un modèle corporel de minceur véhiculé par les médias.

La progression actuelle des maladies en lien avec l'alimentation et plus particulièrement avec le comportement alimentaire est importante.

Ainsi l'obésité, véritable fléau social, est devenue un enjeu majeur de santé publique compte tenu de son évolution importante durant ces dernières années.

On observe par ailleurs, parmi les études réalisées au cours des dernières décennies, la présence et la croissance d'une problématique liée à la préoccupation démesurée autour du poids et de l'image corporelle. Elles mettent notamment en évidence le désir de maigrir d'une population de poids normal et une utilisation élevée de régimes restrictifs.

La prégnance de ces conduites démesurées témoigne d'un terrain propice au développement de comportements alimentaires problématiques.

Or le comportement alimentaire assure, à travers un ensemble de conduites et de mécanismes, une triple fonction (1) :

- Énergétique et nutritionnelle : en réponse à des besoins biologiques, c'est l'aspect métabolique et biochimique de l'alimentation.
- Hédonique : c'est la représentation affective et émotionnelle de l'alimentation.
- Symbolique : c'est le rôle psychologique, relationnel et culturel de l'alimentation.

Le comportement alimentaire est considéré comme normal s'il satisfait ces trois fonctions et contribue ainsi au maintien d'un bon état de santé (bien-être physique, psychologique et social). Ainsi, quelle que soit leur origine, les troubles des conduites alimentaires auront en plus des conséquences nutritionnelles, des effets sur la personnalité même de l'individu.

Pour qu'un comportement alimentaire soit qualifié de «pathologique », les conditions suivantes doivent être requises :

- Il diffère de façon importante sur le plan qualitatif ou quantitatif du comportement alimentaire habituel observé chez des individus vivant dans le même environnement nutritionnel, social et culturel,
- Il entraîne des conséquences néfastes sur la santé physique ou psychologique,
- Il témoigne d'une difficulté existentielle, d'une souffrance psychologique ou d'une lésion du système biologique qui contrôle et régule la prise alimentaire.

Les troubles des conduites alimentaires (TCA) comprennent plusieurs sous-types selon la 5^{ème} édition du DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) publiée par l'Association Américaine de Psychiatrie :

- l'anorexie mentale (AN)
- la boulimie nerveuse (BN)
- le syndrome de frénésie alimentaire ou « Binge Eating Disorder » (BED)
- les TCA non spécifiés.

Bien qu'ayant des critères de diagnostic propres à chacun, les TCA s'articulent autour d'un axe commun celui de l'aspect compulsif de ces troubles.

La compulsions alimentaire peut se définir par une consommation incontrôlée et brutale d'un aliment donné (ou d'une catégorie d'aliments) souvent apprécié, la plupart du temps en dehors des repas, typiquement en réponse à une envie impérieuse plutôt qu'à la faim. On retrouve initialement un soulagement voire un plaisir puis très fréquemment un sentiment désagréable de culpabilité.

Elle se produit très souvent en fin de journée en rapport avec une angoisse vespérale et/ou une perte du contrôle social lors du retour à domicile.

Comme pour les addictions à l'alcool et aux drogues, les Anglo-Saxons parlent d'ailleurs de «craving» pour définir cette envie impérieuse et intense de manger.

En effet, diverses études ont montré que la compréhension des mécanismes et anomalies neurobiologiques impliqués dans les compulsions alimentaires, permettent de faire le rapprochement avec les processus observés chez les personnes ayant des problèmes d'addiction (drogues, alcool...).

Depuis quelques années, le baclofène semble être un outil thérapeutique intéressant dans les troubles addictifs liés à l'alcool et aux drogues, cependant peu d'étude ont testé l'efficacité du baclofène dans les addictions comportementales liées à l'alimentation.

L'objectif principal de la présente étude est donc d'évaluer l'efficacité d'un traitement par baclofène chez des patients en échec thérapeutique souffrant de compulsions alimentaires (CA) résistantes.

Les objectifs secondaires sont d'une part d'identifier des critères cliniques et psychopathologiques prédictifs d'une réponse thérapeutique, et d'autre part d'évaluer la tolérance et de caractériser les modalités de prescription du baclofène.

CONTEXTE GÉNÉRAL

1. Les Troubles des Conduites Alimentaires (TCA)

1.1. Définitions et épidémiologie

Dans le domaine des troubles des conduites alimentaires (TCA), la sortie en mai 2013 de la 5^{ème} édition du DSM (2) par l'Association Américaine de Psychiatrie, apporte une avancée importante en terme de classification. En effet, la 4^{ème} édition révisée ne reconnaissait que deux grandes entités cliniques comme étant des troubles d'origine mentale : l'anorexie mentale (Anorexia Nervosa) et la boulimie nerveuse (Bulimia Nervosa).

L'**anorexie mentale** (AN) est définie par les trois critères diagnostiques suivants :

- une restriction des apports énergétiques par rapport aux besoins conduisant à un poids corporel trop bas par rapport à un poids minimum normal pour l'âge, le sexe, la taille et la santé physique,
- une peur intense de prendre du poids ou de devenir gros, alors que le poids est inférieur à la normale, ainsi qu'un comportement persistant pour éviter la prise de poids,
- une altération de la perception du poids ou de la forme de son propre corps, une influence excessive du poids ou de la forme corporelle sur l'estime de soi, ou un manque de reconnaissance persistant de la gravité de la maigreur actuelle.

La **boulimie nerveuse** (BN) quant à elle, consiste en l'ingurgitation massive et rapide d'une grande quantité de nourriture, indépendamment de toute sensation de faim, avec le sentiment fort d'une perte de contrôle. Les aliments sont le plus souvent riches en calories (aliments gras, sucrés, féculents ...), et sont ingérés de façon anarchique au-delà de toute satiété.

C'est, la plupart du temps, la contenance gastrique qui constitue le facteur limitant le volume de la prise. La fin de la crise survient à cause de l'apparition de douleurs gastriques ou de vomissements spontanés accompagnés d'un sentiment de honte et de culpabilité. Le recours à des comportements compensatoires (vomissements provoqués, abus de laxatifs ou de diurétiques, périodes de jeûne ou exercice physique excessif) a pour but de prévenir la prise de poids liée à l'excès de nourriture absorbée.

Les autres troubles ne remplissant pas les critères de l'AN ou de la BN se trouvaient dans la partie « troubles alimentaires non spécifiés ». Cependant c'est dans cette dernière catégorie que se trouve la majeure partie des patients atteints aujourd'hui de TCA, notamment ceux atteints de syndrome de frénésie alimentaire ou « **Binge Eating Disorder (BED)** » (3,4).

Dans une étude de Fairburn et al, 170 patients provenant de deux cliniques spécialisées dans les troubles alimentaires au Royaume Uni, ont été classés selon les critères diagnostiques du DSM-IV et la répartition était la suivante : 4,7% souffraient d'anorexie, 35,3% de boulimie et 60% de « troubles alimentaires non spécifiés » parmi lesquels 4,1% répondaient aux critères de BED (5).

Une autre étude très récente (septembre 2014) réalisée aux Pays Bas chez 312 adolescents de 19 ans présentant un risque élevé de TCA, ayant pour but d'établir la prévalence et la sévérité des TCA en se basant sur les nouveaux critères du DSM-V, a montré une prévalence de 2,3% de BED, 1,7% d'AN et 0,8% de BN (6).

La revue de la littérature concernant les troubles des conduites alimentaires montre une grande hétérogénéité, en terme de prévalence des différents troubles d'une étude à l'autre, ce qui laisse supposer que la classification des TCA est complexe, qu'elle dépend des outils utilisés et du profil de l'échantillon étudié. En effet l'anorexie, la boulimie et les autres troubles alimentaires partagent des caractéristiques psychopathologiques et des mécanismes communs ce qui suggère que les patients souffrant de TCA sont amenés à passer d'une catégorie à l'autre au cours de leur vie selon l'évolution de leurs troubles (7).

En tout état de cause, la nouvelle version du DSM qui place le Binge Eating Disorder comme un trouble des conduites alimentaires à part entière, au même titre que l'anorexie et la boulimie, représente une progression dans ce domaine et ce dans la mesure où il touche une plus grande partie de la population générale (8).

Le BED se définit par des caractéristiques identiques aux critères définissant la boulimie nerveuse mais il s'en différencie par le fait qu'il n'y a pas de recours régulier à des comportements compensatoires et qu'il est de ce fait associé au surpoids et à l'obésité (9,10).

A ce titre, l'obésité, considérée comme un syndrome multifactoriel résultant de facteurs génétiques, socioculturels, environnementaux et psychologiques, représente un facteur de risque majeur dans de nombreuses pathologies chroniques engendrant handicaps et surmortalité (11).

Un indice de masse corporelle élevé, une alimentation riche en sel et acides gras saturés ainsi qu'un régime pauvre en fruits et légumes influencent les autres facteurs de risque cardiovasculaires et seraient indirectement responsables de la majorité des dépenses de santé publique (12).

Malgré les recommandations visant à promouvoir l'activité physique ainsi que les politiques de prévention en santé publique axées sur la diététique, la prévalence de l'obésité a augmenté d'environ 5% sur les 10 dernières années, et de plus de 20% entre 1960 et 2010 (13). Manifestement, les approches environnementales et les interventions du système de santé ciblant les bénéfices de la diététique et de l'activité physique sont nécessaires, mais insuffisantes concernant la prévention de l'obésité et le maintien prolongé de la perte de poids (14).

1.2. Aperçu des prises en charge existantes

L'ensemble des troubles des conduites alimentaires, bien qu'ayant des critères de diagnostic propres à chacun, s'articulent autour d'un axe commun celui de l'**aspect compulsif** de ces troubles. Ils partagent en outre certaines comorbidités psychopathologiques, notamment l'anxiété et les troubles de l'humeur. La prise en charge de ces compulsions alimentaires est basée sur une démarche multidisciplinaire alliant l'approche diététique aux traitements psychologiques et pharmacologiques (15,16).

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est aujourd'hui un traitement de choix apportant une amélioration solide et durable en terme de fonctionnement psychosocial et psychopathologique chez ces patients (17).

L'approche pharmacologique avec l'utilisation d'antidépresseurs (tricycliques, ISRS, IRSNA) et d'anticonvulsivant (topiramate) a montré un intérêt thérapeutique dans la boulimie et le BED mais insuffisant pour obtenir une guérison à long terme (18).

C'est pourquoi la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques ainsi que la compréhension des mécanismes et anomalies psychologiques impliqués dans les compulsions alimentaires sont essentielles pour une prise en charge optimale des patients.

2. Processus neurobiologiques des compulsions alimentaires

2.1. Addiction et circuit de la récompense

Le développement de la neuro-imagerie dans ce domaine (19) associé à de nombreuses découvertes montrant d'une part que l'obésité et le BED sont associés à des altérations dans la signalisation dopaminergique (20) et d'autre part que les signaux alimentaires suscitent l'hyperactivation des zones du cerveau en lien avec le circuit de la récompense (aire tegmentale ventrale et noyau accumbens), permettent de faire le rapprochement avec les processus observés chez les personnes ayant des problèmes d'addiction (drogues, alcool,..).

Ainsi, la notion de « craving » ou envie irrésistible de consommer de façon compulsive, utilisée pour les addictions à l'alcool ou aux drogues, est désormais employée dans la sphère des troubles alimentaires (21).

Plusieurs systèmes impliquant des neuromédiateurs identiques tels que les opioïdes endogènes, la sérotonine et la dopamine sont mis en jeu à la fois dans le « craving » alimentaire et dans le « craving » de substances addictives (22). En effet, l'ingestion d'aliments savoureux est associée à une libération de dopamine dans la région mésocorticolimbique du cerveau de manière comparable à ce que l'on observe en réponse à l'administration de substances addictives (23).

Ce système dopaminergique mésocorticolimbique étant modulé par des éléments inhibiteurs (tel que le GABA) et excitateurs (tel que le glutamate), des études précliniques sur le modèle animal ont montré la capacité des agonistes GABA à atténuer de façon significative les effets positifs de renforcement de la récompense, en particulier pour les drogues. Des résultats similaires ont été obtenus avec des antagonistes du glutamate, qui ont montré leur efficacité dans la prévention des rechutes concernant la toxicomanie (24).

2.2. Le système GABAergique

Ici, le système GABAergique va nous intéresser tout particulièrement ; en effet, le GABA ou acide γ -aminobutyrique, est le principal neuromédiateur inhibiteur du système nerveux central (il contrebalance les effets excitateurs du glutamate) et il serait impliqué dans au moins 30% des synapses du cerveau (25).

Il y a deux grandes classes de récepteurs GABA : les récepteurs canaux ionotropes GABA-A et GABA-C à perméabilité anionique et les récepteurs métabotropes GABA-B couplés aux protéines G.

La localisation des récepteurs GABA-B au niveau du cerveau est à la fois pré- et post-synaptique et ils sont couplés à des canaux calciques et potassiques.

La stimulation pré-synaptique, suite à la diminution du taux d'AMP cyclique et à la diminution consécutive de l'entrée de calcium par les canaux calciques, se traduit par une diminution de la libération des neuromédiateurs (26).

Par ailleurs, le GABA induit une inhibition synaptique lente en augmentant la conductance potassique responsable de potentiels post-synaptiques inhibiteurs lents et donc une hyperpolarisation associée à une diminution de l'activité neuronale (27).

Il a été montré que les récepteurs GABA-B localisés dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) commandent l'activité des neurones dopaminergiques mésocorticolimbiques : une voie neuronale importante dans la régulation des propriétés de renforcement des substances addictives (28,29).

3. Le baclofène

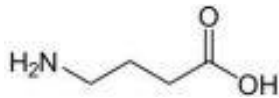
3.1. Pharmacologie du baclofène et résumé des caractéristiques du produit (30)

3.1.1. Relation structure-activité

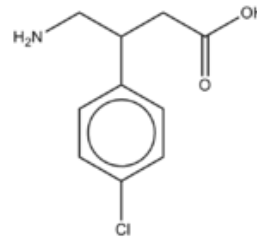
Le baclofène est l'acide 4-amino-3-(*p*-chlorophényl) butyrique, il est commercialisé sous forme racémique cependant il a été montré que l'énantiomère R du baclofène se fixe au récepteur GABA-B avec un plus fort degré de stéréosélectivité que l'énantiomère S (31).

Une étude de 2001 a cherché à modéliser le baclofène pour en évaluer son affinité vis-à-vis du récepteur GABA-B, l'équipe a conclu que le groupement aromatique (*p*-chlorophényl) se lie au récepteur GABA-B au niveau d'une poche formée par les acides aminés Tyr366 et Tyr395(32).

L'analogie structurale de la molécule avec le GABA explique son activité agoniste des récepteurs GABA-B.



Structure moléculaire du GABA



Structure moléculaire du Baclofène

3.1.2. Galénique

Le baclofène est une poudre cristalline blanchâtre sans odeur ou presque, ayant un poids moléculaire de 213,67 g.mol⁻¹. Il est légèrement soluble dans l'eau, très peu soluble dans le méthanol et insoluble dans le chloroforme.

Il est commercialisé sous forme de comprimés dosés à 10 mg administrables par voie orale ainsi qu'en solutions conditionnées en ampoules et flacons dosés à 0,05 mg/mL, 10 mg/20mL et 10 mg/5mL injectables par voie intrathécale.

3.1.3. Indications

Le baclofène, médicament de liste 1, est prescrit depuis de nombreuses années pour les indications suivantes :

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

3.1.4. Pharmacodynamie

Le baclofène est un analogue structural du GABA. Il possède une action antispastique avec un point d'impact médullaire : il ralentit la transmission des réflexes mono et poly-synaptiques par stimulation des récepteurs GABA-B de la moelle épinière.

Il possède en outre une action antinociceptive ; en effet, dans les atteintes neurologiques qui s'accompagnent de spasmes des muscles squelettiques, le baclofène produit un effet clinique favorable sur les contractions musculaires réflexes et atténue considérablement les spasmes douloureux et les clonies.

Il a été montré que le baclofène peut être à l'origine d'une dépression du système nerveux central, s'accompagnant d'une sédation, d'une somnolence et d'une dépression respiratoire et cardiovasculaire.

3.1.5. Pharmacocinétique

Absorption : Par voie orale, le baclofène est rapidement et complètement absorbé dans le tractus digestif (partie supérieure de l'intestin grêle par transport actif). Le pic plasmatique se situe entre 30 minutes et 1h30 après l'administration orale. Les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques augmentent proportionnellement à la dose administrée. La demi-vie plasmatique du baclofène est courte, elle est en moyenne de 3 à 4 heures.

Distribution : Le volume de distribution du baclofène est de 0,7 L/kg. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est approximativement de 30%.

Dans le liquide céphalorachidien, la substance active atteint des concentrations environ 8,5 fois plus faibles que dans le plasma, le baclofène est donc faiblement disponible au niveau cérébral. La distribution du baclofène est large, il traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Métabolisme : Le baclofène est métabolisé en très faible proportion (5%) par le foie par désamination sous forme d'acide bêta-(p-chlorophényl)-4-hydroxybutyrique, son métabolite principal pharmacologiquement inactif.

Élimination : Le médicament est éliminé essentiellement sous forme inchangée dans l'urine, en 72 heures, 75% de la dose est excrétée par voie rénale (majoritairement par filtration glomérulaire) dont 5% sous forme de métabolites. Ainsi, le recours à la dialyse en cas d'intoxication sera justifiée et très efficace. Le reste de la dose est éliminée dans les selles.

La clairance du baclofène sera donc plus faible et sa demi-vie plus longue chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale. Cependant, le peu de métabolisation hépatique suppose qu'il ne sera pas nécessaire de faire une adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique.

3.1.6. Posologie et mode d'administration

Le baclofène existe sous deux formes : en comprimés de 10 mg pour la voie per os et en solutions injectables pour la voie intrathécale.

La posologie maximale per os en ambulatoire est de 75 mg par jour, en milieu hospitalier on peut monter jusqu'à des posologies de 100 à 120 mg par jour. La voie intrathécale est réservée aux atteintes sévères, ayant déjà résisté au traitement par voie orale.

Le traitement par baclofène doit être adapté individuellement et mis en place de façon progressive afin de réduire les effets indésirables et d'améliorer la tolérance. Chez l'adulte on commencera à 15 mg par jour, répartis en 2 à 3 prises et on augmentera la dose de 15 mg tous les 3 à 4 jours. Ce schéma est à adapter en fonction de la tolérance de chacun, chez la personne âgée et chez l'insuffisant rénal on choisit en général une dose initiale plus faible et une augmentation plus progressive.

3.1.7. Contre-indications

Les contre-indications au baclofène sont l'hypersensibilité connue au baclofène ou à l'un des excipients, l'hypersensibilité ou l'intolérance au gluten en raison de la présence d'amidon de blé (dans le princeps uniquement). Par ailleurs, pour la population pédiatrique, le baclofène ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans.

Le baclofène ne doit pas être utilisé non plus pendant le premier trimestre de la grossesse ni pendant l'allaitement (contre-indications relatives).

3.1.8. Mises en garde et précautions d'emploi

Comme pour tout traitement, la balance bénéfices/risques doit toujours être évaluée. Dans le cas du baclofène cela est tout particulièrement vrai chez des patients multi-déficients, en insuffisance rénale terminale ou aux antécédents d'AVC graves, en raison de l'apparition possible d'effets indésirables tels que la somnolence ou des états de léthargie.

Chez des patients souffrant de maladies cardio-pulmonaires ou de parésie des muscles respiratoires, une surveillance des fonctions respiratoires et cardiovasculaires est nécessaire. En cas de co-prescription avec des médicaments ayant également un effet dépresseur du SNC, le risque de dépression respiratoire est augmenté.

Enfin, parmi les mises en garde, il est recommandé de ne pas interrompre brutalement le traitement. Des états confusionnels, délirants ou maniaques, des hallucinations, des convulsions, voire un état de mal épileptique et des dyskinésies ont été observés à l'arrêt brutal du traitement.

Il existe également des précautions dans l'emploi de ce traitement à respecter : l'utilisation doit être prudente chez des patients insuffisants hépatiques ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, de troubles rénaux, de troubles psychotiques, d'états confusionnels, de dépression, d'insuffisance respiratoire, d'affection vasculaire cérébrale.

En cas d'insuffisance rénale terminale son administration est possible uniquement si les risques sont inférieurs aux bénéfices. La fonction rénale doit être étroitement contrôlée et il convient d'effectuer un dosage quotidien du traitement afin de prévenir les risques de toxicité et de surdosage. Ces précautions sont à appliquer également si le baclofène est associé à des traitements pouvant avoir un impact négatif sur la fonction rénale.

Les patients épileptiques doivent poursuivre leur traitement antiépileptique en raison d'un abaissement possible du seuil épileptogène par le baclofène.

En cas d'hypertonie sphinctérienne préexistante une rétention aiguë d'urine est possible sous baclofène.

En cas d'affections hépatiques ou de diabète, des contrôles réguliers de la glycémie, des transaminases et des phosphatases alcalines sont nécessaires.

3.1.9. Interactions médicamenteuses

Le baclofène ne présente que des interactions de type pharmacodynamique :

- Il potentialise l'effet des antihypertenseurs, une surveillance de la tension artérielle et une réduction des doses d'antihypertenseur peuvent être nécessaires.

- Avec les antidépresseurs imipraminiques, le baclofène peut augmenter les risques d'hypotonie musculaire.

- Enfin, avec les dépresseurs du système nerveux central (opiacés, hypnotiques, anxiolytiques, antiépileptiques, neuroleptiques, antihistaminiques, etc.), le baclofène peut majorer la dépression centrale et diminuer l'état de vigilance des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines.

3.1.10. Effets indésirables

Survenant le plus souvent en début de traitement lors d'une augmentation trop rapide de la posologie ou d'utilisation de doses trop élevées, ils sont le plus souvent transitoires et peuvent être atténués ou supprimés par une réduction de la posologie. Ils imposent rarement l'arrêt du traitement. Ils sont parfois plus sévères chez les personnes âgées, ou ayant des antécédents psychiatriques ou des troubles vasculaires cérébraux. Le seuil épiléptogène pouvant être abaissé, des crises peuvent survenir en particulier chez les épileptiques.

Les effets indésirables observés dans le cadre de doses autorisées par l'AMM sont classés ci-dessous par fréquence d'apparition :

- Très fréquents (supérieur à 1/10): Sédation, somnolence (surtout en début de traitement), asthénie, nausées ;
- Fréquents (supérieur à 1/100 et inférieur à 1/10): dépression respiratoire, confusion, vertiges, céphalées, insomnies, états euphoriques, dépression, ataxie, tremblements, hallucinations, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, hypotension, vomissements, constipation, diarrhées, hyperhidrose, éruption cutanée, aggravation d'une dysurie préexistante ;
- Rares (supérieur à 1 /10000 et inférieur à 1/1000) : paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, acouphènes, hypotonie musculaire, bradycardie, douleurs abdominales, anorexie, fonction hépatique anormale (augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines) ;
- Très rares (inférieur à 1/10000) : hypothermie dose dépendante

3.1.11. Surdosage

En cas de surdosage, les signes cliniques sont ceux des dépresseurs du système nerveux avec des troubles de la conscience (pouvant aller jusqu'au coma) et une hypotonie musculaire qui peut durer 72 heures avec atteinte possible des muscles respiratoires.

Peuvent être également observés : confusion mentale, hallucinations, vertiges, nausées, vomissements, hypersialorrhée, convulsions, perturbations de l'EEG (tracé de type « bouffées suppressives » et des ondes triphasiques), bradycardie, hypotension et hypothermie.

Il n'existe pas d'antidote spécifique du baclofène. La conduite à tenir commence par l'arrêt immédiat du traitement, une prise en charge hospitalière est indispensable avec un traitement symptomatique des défaillances viscérales, des hypo ou hypertensions, des troubles gastro-intestinaux, et l'administration de benzodiazépines en cas de convulsions.

Par ailleurs, il faut procéder à l'élimination rapide du produit ingéré par l'administration de charbon activé immédiatement après l'ingestion ou par lavage gastrique dans l'heure suivant l'ingestion d'une surdose pouvant menacer le pronostic vital. Les patients comateux ou convulsivants devront être intubés avant la mise en route d'une évacuation gastrique.

En complément de l'interruption du traitement, une hémodialyse non programmée peut être envisagée comme alternative chez les patients présentant une toxicité sévère due au baclofène. L'hémodialyse facilite l'élimination du baclofène, soulage les symptômes cliniques de surdosage et raccourcit le temps de guérison chez ces patients.

3.1.12. Grossesse et allaitement

Pendant la grossesse, le baclofène traverse le placenta. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du baclofène par voie orale ; cependant 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.

En conséquence, l'utilisation du baclofène est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. Le baclofène ne doit pas être utilisé au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Le baclofène passe dans le lait maternel à de faibles concentrations après administration orale unique et ne semble pas entraîner, dans ce cas, de risque pour le nourrisson. L'allaitement pourrait donc être envisagé si nécessaire, à condition de mettre en route une surveillance clinique régulière de l'enfant.

3.1.13. En résumé

Le baclofène, analogue de synthèse du GABA, est un agoniste des récepteurs centraux et périphériques GABA-B. Autorisé depuis 1974, il est indiqué comme relaxant musculaire d'action centrale dans le traitement des contractures musculaires involontaires (spasticité) d'origine médullaire ou cérébrale ou survenant au cours d'affections neurologiques (sclérose en plaques).

Dans ces indications, le schéma posologique recommandé chez l'adulte est de débiter par 15mg/jour de baclofène (voie orale) répartis en 2 à 3 prises puis d'augmenter progressivement les doses jusqu'à obtention de la dose quotidienne se situant généralement entre 30 et 75 mg/jour.

Certains effets indésirables fréquents (sommolence, état confusionnel, nausées) surviennent le plus souvent en début de traitement et disparaissent spontanément ou après diminution des doses. Si l'objectif thérapeutique n'est pas obtenu après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales, la poursuite du traitement doit être reconsidérée. A l'arrêt du traitement, la dose devra être diminuée progressivement en raison du risque de survenue d'un syndrome de sevrage lors d'un arrêt brutal.

3.2. Baclofène et alcoolodépendance

Depuis quelques années, le baclofène a montré à travers de nombreuses études qu'il pouvait constituer un outil thérapeutique intéressant dans les troubles addictifs. Des résultats très prometteurs dans le sevrage alcoolique (33,34) ont conduit à une augmentation importante des prescriptions hors AMM du baclofène depuis 2008 dans cette indication.

Un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place en mars 2011 (le CRPV de Grenoble étant le centre national de référence pour le suivi du baclofène) afin d'analyser le profil de tolérance du baclofène lors de son utilisation à hautes doses chez des patients souffrant de troubles addictifs (alcoolodépendance) et bien souvent associés à des comorbidités (notamment psychiatriques et hépatiques).

Face à une médiatisation importante de cette molécule après la publication du livre du Dr Olivier Ameisen en 2008 « Le Dernier Verre » (35) et à la demande croissante des patients, l'ANSM a accordé une RTU (36) en mars 2014 pour encadrer de manière plus sécurisée l'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance.

A ce jour, deux essais cliniques nationaux ont été autorisés (BACLOVILLE et ALPADIR) et ont pour objectif d'acquies une meilleure connaissance des profils d'efficacité et de sécurité du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, en vue d'obtenir peut être un jour une extension d'AMM pour cette indication.

3.3. Baclofène et compulsions alimentaires

En considérant d'une part les comorbidités associées aux compulsions alimentaires et aux problèmes de toxicomanie (37-40) et d'autre part les similitudes comportementales et neurochimiques qu'elles partagent (41,42), il est possible que les traitements pharmacologiques utilisés dans les troubles addictifs puissent être efficaces dans les compulsions alimentaires (43).

Le baclofène a déjà montré son action addictolytique dans le traitement de la dépendance à la cocaïne (44,45), à l'alcool (34,46) et aux opiacés (47) dans de nombreuses études sur les rongeurs mais aussi dans des essais cliniques. Cependant, peu d'études ont testé l'efficacité du baclofène dans les addictions comportementales. Ce dernier a pourtant démontré une réduction des compulsions envers les aliments gras chez des modèles de rongeurs boulimiques (48). Chez l'homme, quelques études ont montré une réduction de la sévérité du binge eating et du craving (49,50) ainsi qu'une action sur la perte de poids (51).

Néanmoins, il n'existe pas de consensus sur les modalités de prescription du baclofène et dans ces études, le dosage ne dépassait pas 60mg par jour sur des périodes courtes. Il n'y a actuellement aucune étude sur l'efficacité du baclofène dans les compulsions alimentaires à des posologies élevées et au long cours.

Concernant sa tolérance, le baclofène semble avoir un profil de sécurité favorable, en effet, les premières études de son utilisation dans les troubles alimentaires et l'obésité rapportaient des effets indésirables bénins (asthénie, maux de tête, nausées, troubles gastriques) voire nuls (50,51).

Ainsi, ces données semblent présenter le baclofène comme étant une pharmacothérapie prometteuse dans le traitement des patients souffrant de troubles des conduites alimentaires. Cependant, de nombreuses informations restent à confirmer ou à définir : efficacité, sécurité, posologie, critères prédictifs d'une réponse thérapeutique,...

MATERIEL ET METHODE

Comme évoqué dans l'introduction, l'objectif principal de la présente étude est d'évaluer l'efficacité d'un traitement par baclofène chez des patients en échec thérapeutique souffrant de compulsions alimentaires (CA) résistantes. Les objectifs secondaires sont d'une part d'identifier des critères cliniques et psychopathologiques prédictifs d'une réponse thérapeutique, et d'autre part d'évaluer la tolérance et de caractériser les modalités de prescription du baclofène.

Les critères de jugement principaux sont : la diminution du nombre de crises de compulsions alimentaires ainsi qu'une variation du poids.

Les critères de jugement secondaires sont : la diminution du nombre de symptômes ainsi que l'atténuation de la sévérité basées sur l'Inventaire de la Boulimie d'Edinburgh, l'amélioration de la qualité de vie, la diminution du craving à l'aide de l'échelle ETIAM (Echelle Temporelle d'Intensité d'Appétence Moyenne, adaptée aux compulsions alimentaires), la caractérisation psychiatrique et psychopathologique des patients répondeurs au baclofène avec la passation de questionnaires appropriés.

Enfin un volet pharmacologique permettra de spécifier les modalités de prescription (dose initiale, durée des paliers et pourcentage d'augmentation, dose minimale efficace) et de procéder à l'évaluation systématique de l'apparition d'effets secondaires. En effet du fait de l'utilisation de doses supérieures à celles autorisées dans l'AMM du baclofène, un suivi pharmacologique rigoureux des patients de l'étude est indispensable.

1. Protocole de l'étude

1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude compassionnelle prospective non contrôlée adressée uniquement à des patients en situation d'échec thérapeutique pour des compulsions alimentaires évoluant depuis plus de 5 ans. L'évaluation de l'efficacité du traitement par baclofène et de l'évolution de plusieurs paramètres (poids, caractéristiques des CA, caractéristiques psychopathologiques et tolérance biologique) a été réalisée grâce à la passation de questionnaires spécifiques. Les patients ont été adressés entre janvier 2013 et août 2014 par un psychiatre libéral spécialiste des troubles des conduites alimentaires.

1.2. Population de l'étude

Le baclofène n'ayant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans ce type d'indication et les connaissances étant limitées (posologie minimale efficace, effets secondaires et modalités de prescription) dans les pathologies addictives, l'indication de prescription a été réservée aux patients en échec thérapeutique avec les traitements de référence.

Les **critères d'inclusion** étaient :

- avoir suivi auparavant une prise en charge nutritionnelle et psychothérapique, associée éventuellement à un traitement pharmacologique (antidépresseur sérotoninergique, médicaments coupe-faim...) et/ou chirurgical (chirurgie bariatrique)
- avoir rempli un consentement éclairé et écrit après avoir reçu une information complète concernant la prescription hors AMM et l'inclusion dans un protocole de recherche
- avoir plus de 18 ans
- avoir un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 17 kg/m²

Les **critères de non inclusion** étaient :

- les femmes enceintes
- les patients présentant une anorexie restrictive pure (au moment de l'évaluation)
- les patients présentant un trouble délirant aigu ou chronique
- les patients présentant des troubles cognitifs entravant la lecture ou la compréhension des questionnaires, ou empêchant une observance pharmacologique adéquate (majeurs protégés).

1.3. Types de compulsions alimentaires (CA)

Les patients inclus dans l'étude devaient présenter au moins un type de CA parmi la boulimie, le Binge Eating Disorder, l'hyperphagie prandiale et/ou nocturne et le grignotage. Ces compulsions alimentaires devaient évoluer depuis plus de 5 ans.

La boulimie est définie comme une prise alimentaire majeure, en un temps limité, caractérisée par une perte de contrôle et associée à des comportements compensatoires (vomissements, laxatifs, diurétiques, jeûne et sport intensif).

Le Binge Eating Disorder (BED) correspond à la même définition mais sans comportement compensatoire (52).

L'Hyperphagie prandiale (HPP) et nocturne (HPN) diffèrent du BED par l'horaire, puisque réalisée exclusivement lors des repas ou la nuit.

Le grignotage correspond à des prises alimentaires répétées en petites quantités réparties sur une longue durée (>1h).

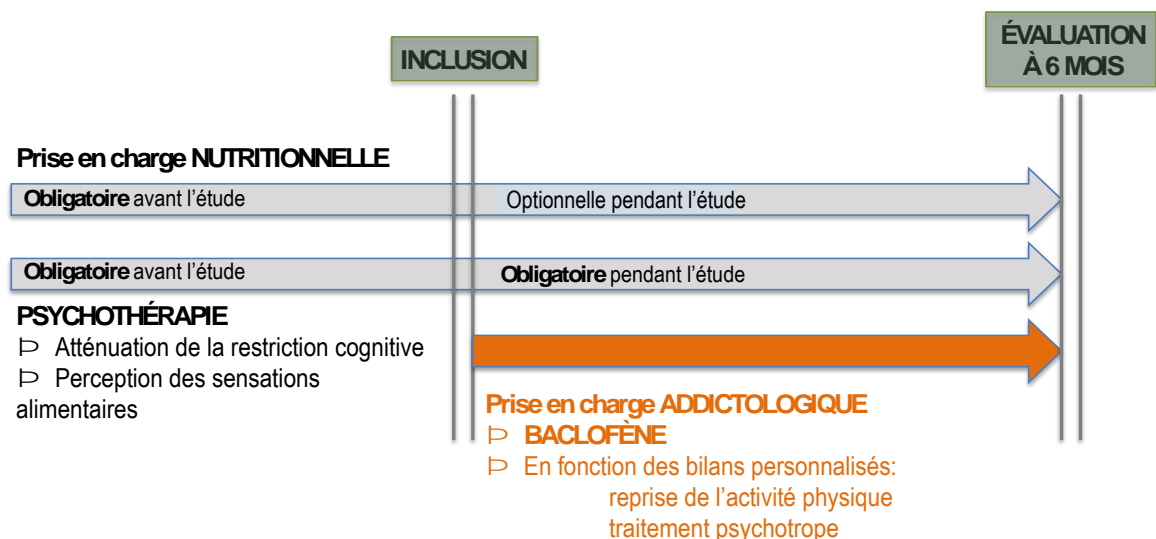
1.4. Prise en charge

La prescription de baclofène s'intégrait à une prise en charge addictologique standardisée au CHU de Grenoble parallèlement à la poursuite du suivi spécialisé en psychothérapie (figure 1 ci-dessous).

La prise en charge addictologique standardisée est une prise en charge globale et individualisée, qui était réévaluée chaque semaine le premier mois, puis chaque mois et réadaptée en fonction des bilans personnalisés. Elle comportait la prescription du baclofène et pouvait impliquer un traitement psychotrope et/ou la reprise d'une activité physique.

La prise en charge en psychothérapie correspondait à la prise en charge habituelle du spécialiste des troubles des conduites alimentaires, le Docteur Jérôme Carraz (53), qui nous adressait les patients. Cette prise en charge était donc poursuivie parallèlement à l'introduction de la prise en charge addictologique. Elle était essentiellement ciblée sur l'atténuation de la restriction cognitive (intension consciente de limiter sa prise alimentaire dans le but de perdre du poids) et l'amélioration de la perception des sensations alimentaires (faim, satiété, consistance et saveur).

Figure 1 : Schéma du protocole de prise en charge de l'étude



2. Outils d'évaluation

2.1. Echelle d'Évaluation Temporelle d'Intensité de l'Appétence Moyenne (ETIAM)

(Annexe 1)

Cette échelle a été construite pour mesurer les variabilités d'appétence à différents moments de la journée concernant l'alcool (54). Elle permet de mesurer toutes les 2 heures l'intensité du craving sur une échelle de Likert en 5 points (de absente à incontrôlable), le score total donnant une évaluation de l'intensité du craving sur 24h. C'est un outil adapté à la pratique clinique dont le score total permet d'évaluer l'évolution dans le temps de l'appétence.

Nous avons donc utilisé cette échelle pour évaluer l'appétence aux aliments sur l'ensemble de la journée, que ce soit au moment des repas ou entre les repas, c'est à dire de façon indépendante du type de compulsions alimentaires.

2.2. Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ) (Annexe 2)

Cet auto-questionnaire (55) est composé de 33 questions correspondant à 3 sous-échelles évaluant :

- la restriction, c'est à dire la volonté « organisée » de contrôler son poids (score seuil > 3)
- l'émotivité, caractérisant l'influence de l'humeur sur l'alimentation (score seuil > 3)
- l'externalité alimentaire, c'est à dire l'influence des qualités sensorielles des aliments sur les prises alimentaires (score seuil > 3).

Chaque question permet 5 possibilités de réponses notées de façon croissante de 0 à 5 points, sauf pour la question n°21 où la notation est inversée. Les questions formulées de façon conditionnelles permettent une réponse supplémentaire. Les réponses possibles sont: jamais (1 point), rarement (2 points), parfois (3 points), souvent (4 points), très souvent (5 points), réponse supplémentaire (0 point).

Cette échelle a été validée en français (56) et a montré de très bonnes qualités psychométriques, malgré une fiabilité de l'échelle de restriction discutable.

2.3. Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) (Annexe 3)

Cet auto-questionnaire (57) de 18 questions explore les pratiques diététiques courantes et évalue trois types de comportement alimentaire:

- la restriction cognitive tendant à limiter consciemment la prise alimentaire pour perdre du poids ou éviter d'en prendre
- l'alimentation incontrôlée comprenant la compulsions alimentaires et l'accès boulimique
- l'alimentation émotionnelle représentant la faculté de manger en trop grande quantité en relation avec un sentiment négatif (anxiété, dépression, solitude).

Validé en français (56), il s'agit du seul questionnaire à investiguer la restriction réelle dite « comportementale ».

2.4. Eating Disorder Inventory, version 2 (EDI2) (Annexe 4)

Cet auto-questionnaire est composé de 11 dimensions (58) qui ont pour but de caractériser les traits psychologiques et comportementaux communs à l'anorexie mentale et à la boulimie nerveuse : recherche de la minceur, boulimie (tendance à s'engager dans des conduites alimentaires non contrôlées), insatisfaction par rapport à son corps, inefficacité (évaluation négative de soi), perfectionnisme, méfiance interpersonnelle (répugnance à reconnaître des relations proches), conscience intéroceptive (incertitude à avoir des émotions), peur de la maturité (désir de retrouver la sécurité de l'enfance), ascétisme (recherche de l'autodiscipline), contrôle des pulsions, insécurité sociale (relations sociales de pauvre qualité).

Chacun des 91 items doit être coté par le sujet selon six degrés allant de « jamais » à « toujours » ; l'auto-questionnaire est en moyenne renseigné en 20 minutes. Plus les scores sont élevés et plus les sujets sont pathologiques. La version française est fréquemment utilisée dans les études scientifiques malgré l'absence de validation.

2.5. Bulimic Investigatory test of Edinburgh (Annexe 5)

Cet auto-questionnaire en 33 items spécifie les symptômes de type boulimique ou les accès de frénésie alimentaire. Il est composé de 2 sous-échelles : l'une mesurant le nombre de symptômes présents (30 items) et l'autre évaluant la fréquence de ces comportements de frénésie et de purge (critère de sévérité : 3 items).

Une note à l'échelle de symptômes, supérieure ou égale à 20, signifie une probabilité élevée de boulimie et une note à l'échelle de sévérité, supérieure ou égale à 5, est en faveur d'une sévérité cliniquement significative (59). La version française (60) n'est pas validée, bien qu'elle soit souvent utilisée en clinique et lors de protocoles de recherche.

2.6. Questionnaire anamnestique expérimental

Ce questionnaire de 31 items permet un recueil systématique des données socio-démographiques, des événements vitaux et des antécédents personnels et familiaux (61).

Ce questionnaire est organisé en 2 parties : la première, de 18 items, qui correspond à un auto-questionnaire, et la deuxième, de 13 items, qui est remplie par un observateur.

Le mode de cotation est variable d'un item à l'autre (réponse en oui-non, listes à cocher, réponses chiffrées).

Il n'existe aucune étude de validation publiée du questionnaire anamnestique. Cependant, le questionnaire de l'AMDP (*Manual for the Assessment and Documentation of Psychopathology*) dont il s'inspire a largement fait la preuve de son utilité (62).

2.7. MINI version 5

Le « Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) » (63) explore de manière standardisée les principaux troubles psychiatriques de l'axe I du DSM IV.

Il contient 120 questions réparties en 16 modules, et a été utilisé dans l'étude pour dépister les troubles psychiatriques suivants : épisode dépressif majeur (EDM) actuel et passé, dysthymie, épisode maniaque passé, trouble panique (avec ou sans agoraphobie), agoraphobie, phobie sociale, trouble obsessionnel-compulsif (TOC), état de stress post-traumatique (PTSD), abus d'alcool, dépendance ou abus à une substance, anxiété généralisée, trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention antérieur.

Selon les modules, l'évaluation porte sur la vie entière ou la situation actuelle ; les réponses sont dichotomiques.

Ce test a l'intérêt de faire l'inventaire des principaux troubles psychiatriques, en un minimum de temps, comparativement aux autres échelles, aux dépens pour certains auteurs d'une plus faible spécificité. Cependant le MINI reste un bon outil de dépistage.

2.8. Barratt Impulsiveness Scale-11 (BIS 11)

La BIS-11 (64) représente une version abrégée de la BIS-10, et améliorée sur le plan de ses qualités psychométriques.

Elle comprend 30 items cotés sur une échelle en quatre points, de « rarement ou jamais » = 1, à « presque toujours ou toujours » = 4. Trois dimensions sont recherchées : l'impulsivité attentionnelle, l'impulsivité motrice et la difficulté de planification.

La moyenne obtenue dans l'étude de Patton pour les sujets ayant des troubles addictifs est de 69,26 (écart-type : 10,28).

L'objectif de cet auto-questionnaire est d'évaluer une dimension impulsive postulée comme étant indépendante de l'anxiété. Pour autant, certaines dimensions de la personnalité proches de l'impulsivité, telles que la recherche de sensations, la prise de risque et l'extraversion, n'ont pas été évaluées.

2.9. Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) (Annexe 6 A)

C'est une échelle d'auto-évaluation en 14 items de la symptomatologie anxieuse et dépressive (65). Cette échelle évalue la symptomatologie actuelle du sujet. A chacune des affirmations, 4 réponses sont proposées, les scores variant de 0 à 3 pour chaque question.

L'intérêt de cette échelle réside dans le fait qu'elle procure un indice de sévérité symptomatique et mesure des variables d'état et non de trait. Les propriétés psychométriques de l'échelle HAD ont montré son intérêt en tant qu'instrument de dépistage ainsi qu'en tant qu'outil de suivi de l'évolution sous traitement (66).

2.10. Toronto Alexithymia Scale (TAS 20)

Ce questionnaire à 20 items évalue l'alexithymie selon trois dimensions (67) :

- difficulté à identifier les sentiments,
- difficulté à décrire ses sentiments aux autres,
- pensée orientée vers l'extérieur (mode de pensée centré sur le concret, tendance à décrire les évènements sans intégrer une connotation affective)

Il s'agit d'un questionnaire à 20 items. Les réponses sont cotées sur une échelle de Likert en 5 points. Les études de validation (68) retrouvent des qualités psychométriques correctes et l'étude française a permis de déterminer des notes seuils (69) : les sujets alexithymiques auraient des notes supérieures ou égales à 56 et les sujets non alexithymiques des notes inférieures ou égales à 44.

2.11. Dimensions fondamentales de la personnalité selon le modèle de Cloninger : Temperament and Character Inventory (TCI-R version révisée)

Le modèle de Cloninger (70) comprend quatre variables de tempérament (aspect génétique de la personnalité) et trois variables de caractère (part apprise de la personnalité, susceptible de se modeler continuellement en fonction des évènements).

Parmi les quatre variables de tempérament on distingue :

- la dimension « recherche de nouveauté » serait sous l'influence de l'activité dopaminergique et serait liée au système de récompense (71). Elle correspond à l'extraversion d'Eysenck ou à la recherche de sensations de Zuckerman.

- « L'évitement du danger » serait sous la dépendance du système sérotoninergique et correspond au névrosisme d'Eysenck.

- La « dépendance à la récompense » serait sous l'influence de l'activité noradrénergique centrale et impliquerait l'attachement social.

- La 4^{ème} dimension de tempérament correspond à la « persistance ».

Parmi les 3 dimensions de caractère, on retrouve « la détermination » (maturité individuelle), « la coopération » (maturité sociale) et « la transcendance » (maturité spirituelle).

Ce questionnaire évalue la personnalité en lien avec le modèle biopsychosocial et a d'ailleurs été particulièrement utilisé pour rechercher des facteurs prédictifs de l'alcoolisme et de la toxicomanie. La version révisée de cet auto-questionnaire a permis d'améliorer les qualités psychométriques du TCI (72). Il comporte 240 items, l'échelle de cotation se faisant en 5 points.

2.12. Echelle de qualité de vie (Annexe 6 B)

Nous avons utilisé une échelle adaptée de I. Marks (73) qui évalue cinq domaines de la vie quotidienne (travail, loisirs en commun, loisirs individuels, vie familiale, vie sexuelle) auxquels nous avons ajouté « l'appétit ».

L'objectif était d'évaluer dans quelle mesure les compulsions alimentaires affectent ces différents domaines de la vie quotidienne. Un score de sévérité de 0 à 8 indique à quel point chacun de ces domaines est altéré par le trouble. L'évolution est mesurée sur un score total de 0 à 48 correspondant à la somme des 6 items. Plus le score est élevé et plus la qualité de vie est mauvaise.

3. Recueil des données

Une évaluation sociodémographique, biologique, psychiatrique et psychométrique des CA a été réalisée avant de débiter le baclofène et certains paramètres ont été réévalués à 6 mois de traitement. Dans un souci d'organisation, nous avons créé un tableau de suivi (Annexe 7) pour la passation des différents questionnaires et le recueil des données de chaque patient.

3.1. Informations socio-démographiques

L'ensemble des données sociodémographiques a été évalué à l'aide du questionnaire anamnestique.

3.2. Caractéristiques psychiatriques

Les paramètres évalués à l'inclusion et à 6 mois étaient les scores d'anxiété et de dépression à l'échelle HAD, l'impulsivité (BIS-11), l'alexithymie (TAS-20), et la prise d'un traitement psychotrope.

Ont été évalués uniquement à l'inclusion : les troubles psychiatriques actuels et antérieurs de l'axe I du DSM-IV-TR avec le MINI 5.0.0, les dimensions fondamentales de la personnalité avec le TCI-R et l'existence d'autres addictions avec et sans produit.

3.3. Caractéristiques des compulsions alimentaires

Les paramètres évalués à l'inclusion et à 6 mois étaient: le type de CA, le nombre de crises par jour et par semaine, le nombre d'heures de grignotage cumulées par semaine, l'intensité quotidienne du craving à l'échelle ETIAM, le poids et l'existence d'un effet « yo-yo » (> 3 fluctuations de poids de plus de 3 kg, ou > 2 fluctuations de poids de plus de 5 kg), l'Indice de Masse Corporelle (IMC), les modifications spontanées d'appétence pour certains types d'aliments (diminution pour les aliments salés/sucrés, augmentation pour les fruits et les légumes), les scores aux échelles d'Edinburgh, EDI2, DEBQ et TFEQ.

D'autres informations étaient collectées : l'âge de début des CA, l'âge de prise de conscience du trouble, les antécédents de prise en charge, l'appétence pour des boissons sucrées, aliments salés, sucrés ou gras.

3.4. Données biologiques

Un bilan biologique standard était réalisé à l'inclusion et à 6 mois de traitement : bilan hématologique, hépatique, pancréatique, rénal, lipidique et glycémique.

3.5. Modalités de prescription du baclofène

Les patients ayant signé un consentement éclairé, ont été informés que la prescription de baclofène dans les compulsions alimentaires entrainait dans le cadre d'un protocole de recherche et que l'efficacité n'était donc pas garantie ; que par ailleurs des effets indésirables pourraient survenir du fait de l'utilisation de doses supérieures à celles autorisées. Les patients ont également été informés du non remboursement par la sécurité sociale du baclofène dans le cadre d'une prescription hors AMM.

Nous demandions aux patients de nous informer de l'introduction d'autres traitements parallèlement au baclofène. Une adresse mail leur a été transmise afin qu'ils puissent nous contacter en permanence en cas d'effets indésirables, de la nécessité d'introduction d'un autre traitement ou de toute autre question sur la molécule ou le protocole. Le médecin généraliste de chaque patient était informé par courrier (Annexe 8) de leur inclusion dans l'étude et de l'introduction du baclofène dans le cadre d'une étude compassionnelle sur les compulsions alimentaires.

La prescription du baclofène (posologie et horaires des prises) a été progressivement adaptée en fonction du craving, qui était évalué toutes les 2 heures à l'aide de l'échelle ETIAM, et en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques (pic plasmatique et demi-vie plasmatique) de la molécule.

Les modalités de prescription étaient réévaluées à chaque entretien et réadaptées en fonction de la tolérance et de l'efficacité de la molécule sur les compulsions alimentaires.

A noter qu'au début de la prise en charge un travail de psychoéducation était effectué auprès du patient, notamment vis à vis des caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule et des conséquences sur le plan de prises, dans l'objectif d'optimiser l'efficacité du baclofène :

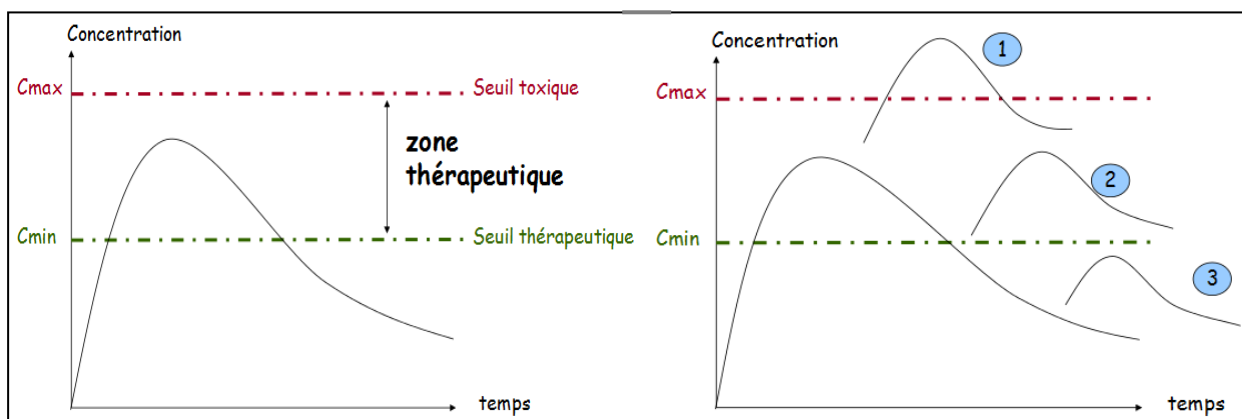
- la nécessité de prendre le baclofène par voie orale au moins 30 minutes avant les pics de craving, en raison du délai d'action d'au moins 30 minutes correspondant au pic de concentration maximale situé entre 30 min et 1h30,

- la nécessité d'observer un intervalle thérapeutique de 3 à 4 heures entre deux prises, correspondant à la demi-vie plasmatique du baclofène (figure 2 ci-après),

- la contre-indication absolue de l'arrêt brutal des prises ou de l'augmentation brutale d'un jour à l'autre, en raison des risques de syndrome confusionnel et de syndrome de sevrage,

- la contre-indication relative (mise en garde) de l'association avec d'autres molécules ou produits potentiellement confusiogènes.

Figure 2 : Détermination de l'intervalle thérapeutique selon les variations de concentration du médicament en fonction du temps



D'après les propriétés pharmacocinétiques du baclofène, un intervalle thérapeutique de 4 heures entre deux prises devait être observé chez les patients présentant des compulsions tout au long de la journée afin de rester dans la zone thérapeutique du médicament (zone 2 schéma ci-dessus). Un délai trop long induirait un passage sous la dose seuil thérapeutique et donc une efficacité moindre (zone 3 schéma ci-dessus). Un délai plus court induirait une accumulation de dose avec un risque de passage au dessus du seuil de toxicité du médicament (zone 1 schéma ci-dessus).

Le traitement par baclofène doit être adapté individuellement et mis en place de façon progressive afin de réduire les effets indésirables et améliorer la tolérance. Il n'existe qu'un seul dosage à 10 mg par comprimé pour le baclofène par voie orale.

Le schéma posologique que nous avons appliqué dans cette étude peut se décomposer en trois phases :

- Une première phase de titration rapide le premier mois, durant laquelle le patient débutait avec un comprimé par jour puis augmentait d'un comprimé tous les trois jours.

Comme expliqué précédemment un délai de 4 heures devait être observé entre deux prises en cas d'indication de prises multiples. La répartition des prises pouvait se faire sur l'ensemble de la journée si le trouble était présent de manière continue tout au long de celle-ci (à chaque repas), ou de manière plus ciblée si les compulsions avaient lieu majoritairement en fin de journée par exemple. Ainsi, le plan de prise s'adaptait à chaque patient en fonction du type de CA, mais pour la plupart la dose journalière de baclofène se répartissait en trois à quatre prises.

- Une deuxième phase de tolérance s'amorçait ensuite avec l'apparition des premiers effets indésirables. A ce stade, un ralentissement de l'augmentation de la posologie devait être fait en fonction de la tolérance des patients. Comme décrit dans le RCP du baclofène (30) (abordé dans la partie précédente), les effets indésirables surviennent le plus souvent en début de traitement lors d'une augmentation trop rapide de la posologie ou d'utilisation de doses trop élevées, ils sont le plus souvent transitoires et peuvent être atténués ou supprimés par une réduction de la posologie. Ainsi, les patients avaient pour consigne d'observer un palier à posologie constante dès qu'un effet indésirable survenait et ce jusqu'à ce qu'il disparaisse, avant toute reprise d'ascension posologique.

De manière générale, l'augmentation des doses de baclofène était réduite à un comprimé par semaine et cela jusqu'à atteindre des doses journalières d'environ 100mg de baclofène. Les horaires des prises et la posologie étaient en permanence réadaptés en fonction des modifications du craving tout au long de la journée.

- Enfin, une troisième phase était mise en place après deux à trois mois de traitement, lorsque la dose journalière atteinte par le patient lui permettait de contrôler ses compulsions alimentaires sans aucun effet indésirable gênant, gage d'une bonne tolérance.

A ce stade, la posologie du baclofène était nettement supérieure à celle autorisée par l'AMM du médicament, ainsi, l'augmentation des doses se faisait tous les dix à quinze jours voire plus, toujours en se basant sur la tolérance du patient.

Cette dernière phase était par ailleurs axée sur la psychoéducation, l'objectif étant d'assurer une éducation thérapeutique du patient afin de lui donner les moyens de gérer de la façon la plus autonome possible ses compulsions alimentaires et leurs conséquences sociales. Ainsi, on proposait au patient un comprimé de baclofène de secours qu'il pouvait utiliser, s'il en ressentait le besoin, à l'approche d'un moment stressant par exemple, de manière à anticiper et éviter une éventuelle rechute (crise compulsive).

Dans ce protocole, le patient était responsabilisé vis-à-vis de son traitement puisqu'il gérait l'augmentation des doses en fonction de sa tolérance, cependant nous avons mis en place des règles à respecter obligatoirement pour sécuriser le protocole.

Tout d'abord, ne jamais interrompre ou arrêter brutalement le traitement sous peine d'entraîner un syndrome confusionnel et un risque de syndrome de sevrage.

A l'inverse, ne pas augmenter brutalement la posologie sous peine de voir apparaître de nombreux effets indésirables pouvant être graves et notamment à nouveau un syndrome confusionnel.

D'autre part pour limiter les effets indésirables et optimiser l'efficacité, la dose totale de baclofène par jour devait être fixe. Il était donc primordial que les patients aient une bonne observance car le nombre de comprimés par prise étant souvent important, l'oubli d'une seule prise risquait de se répercuter directement sur la tolérance. C'est pourquoi il était fortement conseillé aux patients de mettre une alarme sur leur téléphone pour prendre leurs comprimés à heure fixe chaque jour afin d'éviter les oublis et de respecter l'intervalle thérapeutique entre deux prises.

3.6. Tolérance biologique du baclofène

Une liste (figure 3 ci-dessous) de tous les effets indésirables imputables au baclofène était présentée, à chaque entretien, aux patients afin de relever ces derniers de manière exhaustive. De plus la notification de tout effet indésirable nouveau était faite et transmise auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV).

L'évolution de ces effets (diminution voire disparition) après une période de stabilisation ou de diminution de la posologie a été précisée à chaque visite. Un comportement d'inobservance était signalé en cas d'oubli d'au moins 2 prises de baclofène par semaine. Les motifs d'arrêt et de sortie de l'étude ont été de même mentionnés.

Figure 3 : Liste des effets indésirables pouvant survenir au cours d'un traitement par baclofène

- EFFETS INDESIRABLES DU BACLOFENE			
<input type="checkbox"/> somnolence	<input type="checkbox"/> troubles sensitifs	<input type="checkbox"/> tremblement	<input type="checkbox"/> vomissements
<input type="checkbox"/> fatigue	<input type="checkbox"/> difficultés pour parler	<input type="checkbox"/> impatience des jambes	<input type="checkbox"/> constipation
<input type="checkbox"/> faiblesse musculaire	<input type="checkbox"/> modifications du goût	<input type="checkbox"/> hypotension artérielle	<input type="checkbox"/> diarrhée
<input type="checkbox"/> difficulté respiratoire	<input type="checkbox"/> bouche sèche	<input type="checkbox"/> fréquence cardiaque + lente	<input type="checkbox"/> transpiration
<input type="checkbox"/> confusion	<input type="checkbox"/> bourdonnement d'oreille	<input type="checkbox"/> baisse de température	<input type="checkbox"/> rougeurs cutanées
<input type="checkbox"/> hallucinations	<input type="checkbox"/> troubles visuels	<input type="checkbox"/> baisse de l'appétit	<input type="checkbox"/> éruptions, boutons
<input type="checkbox"/> vertiges	<input type="checkbox"/> insomnie	<input type="checkbox"/> douleurs abdominales	<input type="checkbox"/> perte connaissance
<input type="checkbox"/> troubles de l'équilibre	<input type="checkbox"/> dépression	<input type="checkbox"/> difficultés pour uriner	<input type="checkbox"/> crise d'épilepsie
<input type="checkbox"/> maux de tête	<input type="checkbox"/> euphorie	<input type="checkbox"/> nausées	<input type="checkbox"/> convulsions
<input type="checkbox"/> trouble de la concentration	<input type="checkbox"/> troubles mnésiques	<input type="checkbox"/> troubles de la libido	

4. Analyse statistique

Les données ont été décrites en termes d'effectifs et pourcentages pour les paramètres catégoriels et par la moyenne et l'écart-type pour les données quantitatives continues.

Compte tenu des effectifs réduits, des tests non paramétriques ont été utilisés :

- La comparaison des variables entre M0 et M6 a été réalisée par un test de Wilcoxon pour les données continues et de MacNemar pour les données nominales.

- La comparaison des groupes avec et sans perte de poids a été réalisée à l'aide d'un test de Khi2 remplacé par la probabilité exacte de Fisher en cas d'effectif théorique inférieur à 5.

- Les comparaisons de moyennes ont été effectuées par un test de Mann-Whitney.

Le seuil alpha de 5 % a été retenu pour conclure à la significativité des tests statistiques.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS version 20.

RESULTATS

1. Description de la population de l'étude

1.1. Données socio-démographiques (Tableau I)

Au total, 27 patients ont été inclus, dont 22 femmes, l'âge moyen était de 41ans. Plus de la moitié des patients avait un emploi et un sur cinq était en arrêt maladie ou invalidité.

Données socio-démographiques				
Age (m, e-t, min, max)	41,63	13,2	21	67
Sexe (femme) (N, %)	22	82%		
Vit seul (N, %)	11	41%		
Enfants (N, %)	15	56%		
Activité professionnelle (N, %)				
Emploi	15	56%		
Etudiant	2	7%		
Retraité	3	11%		
recherche d'emploi	2	7%		
arrêt maladie/invalidité	5	19%		

Tableau I : Données socio-démographiques concernant la population de l'étude

1.2. Caractéristiques des compulsions alimentaires (CA) (Tableau II)

Au sein de la population étudiée, on distinguait 5 types de troubles avec une grande majorité d'hyperphagie prandiale, mais aussi une part importante de BED et de grignotages et enfin quelques cas de boulimie et d'hyperphagie nocturne. Par ailleurs, deux patients sur trois présentaient au moins deux types de compulsion alimentaire parmi les cinq.

Les valeurs de poids et d'IMC montraient qu'une grande partie de la population étudiée était en situation d'obésité. A l'inclusion, l'IMC moyen de l'ensemble de la population était de 38,3 kg/m², avec un minimum de 17,2 kg/m² et un maximum de 59,9 kg/m².

Cependant quatre patientes présentaient un IMC normal, voire bas (IMC moyen à 19,6 kg/m²). En effet ces patientes étaient principalement boulimiques avec des comportements purgatoires envahissants, principalement par vomissement. Elles ont donc fait l'objet d'une analyse séparée de celle des patients en surcharge pondérale.

L'âge de début des troubles correspondait en général à l'entrée dans l'adolescence (en moyenne 13 ans), cependant la prise de conscience d'un rapport pathologique à l'alimentation était souvent plus tardive (en moyenne vers 29 ans).

On note que tous les patients ont eu un suivi en psychothérapie, environ un sur deux avait déjà été hospitalisé pour ces problèmes de compulsions alimentaires, plus d'un sur deux avait également déjà suivi un traitement pharmacologique par antidépresseurs pour ces troubles et enfin trois patients avaient eu recours à la chirurgie bariatrique. En outre, malgré ces antécédents de prise en charge multiple, on remarque que pour la population étudiée, l'évolution des troubles se faisait depuis plus de dix ans.

La quasi totalité de ces patients présentait une autre addiction avec ou sans produit parallèlement aux compulsions alimentaires. Notamment pour 10 patients une addiction à un produit (alcool ou tabac) et pour 22 patients une addiction sans produit tels que les achats compulsifs, internet, la télévision ou encore les jeux pathologiques.

L'intensité du craving par jour était évaluée selon l'échelle ETIAM, au début de l'étude la valeur moyenne du craving était de 20 avec un maximum à 43 et un minimum à 5.

Caractéristiques des compulsions alimentaires (CA)				
Types de CA (N, %)				
Boulimie	7	26%		
HPP	16	59%		
HPN	6	22%		
Grignotage	12	44%		
BED	12	44%		
Coexistence de plusieurs CA (N, %)	18	67%		
Poids M0 (m, e-t, min, max)	106,4	33,5	47	178
IMC M0 (m, e-t, min, max)	38,3	11,9	17,2	59,9
Patient normopondéral (N, %)	4	15%		
Age de début des troubles (m, e-t, min, max)	13,52	9,1	1	40
Age de prise de conscience des troubles (m, e-t, min, max)	29	13,3	7	57
Durée des troubles (N, %)				
entre 5 et 10 ans	1	4%		
>10 ans	26	96%		
ATCD de prise en charge des CA (N, %)				
Hospitalisation	13	48%		
Psychothérapie	27	100%		
Pharmacologie	15	56%		
Chirurgie	3	11%		
Addiction à un produit (N, %)	10	37%		
Addiction sans produit autre que les CA (N, %)	22	82%		
Craving par jour M0 (m, e-t, min, max)	20,3	8,8	5	43

Tableau II : Caractéristiques des compulsions alimentaires de la population étudiée

1.3. Evolution sur les 6 mois d'étude (Tableau III)

On note tout d'abord une perte de poids chez plus d'un patient sur deux. L'évolution a permis de distinguer 3 groupes de patients :

- un groupe de 15 patients qui a perdu du poids durant l'étude (en moyenne 6,8 kg),
- un groupe de 4 patients qui a pris du poids durant l'étude (en moyenne 3,2 kg),
- un groupe de 4 patientes avec un IMC normal voire bas présentant des compulsions alimentaires restrictives de type boulimie avec des comportements purgatoires envahissant, caractérisé par une prise de poids durant l'étude (en moyenne de 2,3kg).

Pour rappel, tout type de régime alimentaire était proscrit et la seule consigne était l'absence de restriction cognitive (patients autorisés à manger quand ils voulaient, ce qu'ils voulaient, quand ils en ressentaient le besoin ou l'envie, mais en recherchant la sensation de faim, de satiété et de plaisir ainsi que le goût et la consistance des aliments).

La posologie de baclofène à six mois de traitement était en moyenne de 150mg par jour avec un minimum à 70mg et un maximum à 270mg. Concernant le plan de prise, les patients ont bien perçu l'existence d'un délai d'action d'une demi heure suivant la prise du médicament, ainsi qu'une durée d'action de 4 heures qu'il était important de prendre en compte afin d'anticiper le craving et d'encadrer de manière optimale la compulsions. Ces observations rapportées par les patients confirment bien les données pharmacocinétiques (délai et durée d'action) du RCP du baclofène (30).

Au vu du schéma posologique que nous avons proposé dans cette étude, on remarque que le plan de prise, la dose journalière et l'ascension progressive de la posologie était différente pour chaque patient en fonction du type et de l'intensité des compulsions alimentaires et de la tolérance de chacun au baclofène. C'est pourquoi la tolérance, l'efficacité et la posologie du baclofène ont été réévaluées toutes les semaines le premier mois, puis au minimum une fois par mois.

Au cours des visites de suivi, le patient livrait ses ressentis sur la semaine ou le mois écoulé (évolution des compulsions alimentaires, répartition des doses au cours de la journée en adéquation avec les compulsions, apparition/persistence/disparition d'effets indésirables), et expliquait comment il avait procédé à l'augmentation des doses (nombre de comprimés ajoutés

par semaine, nécessité d'observer un palier à dose fixe à cause de l'apparition d'effets indésirables).

L'observance du traitement était basée sur les affirmations des patients concernant les oublis de prises de baclofène. Le patient était considéré comme observant si le nombre d'oubli était inférieur à deux par semaine : ici l'observance à six mois était correcte pour 9 patients sur 10.

Deux patientes ont été hospitalisées durant l'étude, l'une du groupe normopondéral, pour un épuisement professionnel, et l'autre du groupe sans perte de poids, dans le cadre d'hospitalisations régulières programmées dans une clinique spécialisée pour les troubles des conduites alimentaires.

Durant les six mois de l'étude, sur les 27 patients inclus, 4 sont sortis prématurément du protocole en évoquant deux raisons principales. D'une part les contraintes liées aux prises multiples quotidiennes de baclofène (la patiente en question avait un travail lui imposant des roulements de jour et de nuit chaque semaine, ainsi le schéma thérapeutique de ce protocole s'est montré impossible à adapter à son mode de vie), et d'autre part les effets indésirables (en particulier l'asthénie et les troubles cognitifs) trop invalidants vis-à-vis de leur activité professionnelle.

Evolution sur les 6 mois			
Perte de poids (N, %)	15	56%	
Posologie de baclofène M6 (N=23) (m, e-t, min, max)	150,2	49,8	70 270
Observance correcte M6 (N, %)	24	89%	
Hospitalisation durant l'étude (N, %)	2	7%	
Sortie avant 6 mois (N, %)	4	15%	

Tableau III : Evolution des paramètres au cours des 6 mois d'étude

1.4. Tolérance biologique du baclofène (Tableau IV)

Concernant la tolérance du baclofène, à 6 mois de traitement, les effets indésirables les plus fréquents étaient l'asthénie pour 70% des patients, la somnolence pour 39%, la sécheresse buccale pour 35% et l'insomnie dans 30% des cas. D'autres effets indésirables ont également été rapportés de manière assez fréquente (chez environ 15% des patients) tels que les troubles visuels, la dépression, les vertiges et les troubles sensitifs.

Il est important de noter que tous les effets secondaires étaient transitoires et dépendants de la rapidité d'augmentation des doses. Ils ont tous disparu après une période de stabilisation de la posologie.

Sur le plan biologique, un cas de diabète insipide a été identifié chez un des patients qui est sorti de l'étude avant 6 mois, ce cas a été notifié au CRPV de Grenoble.

Effets indésirables du baclofène à 6 mois de traitement sur 23 patients					
	N	%		N	%
Somnolence	9	39	Acouphènes	2	9
Asthénie	16	70	Troubles visuels	4	17
Faiblesse musculaire	2	9	Insomnie	7	30
Dyspnée	0	0	Dépression	4	17
Confusion	1	4	Euphorie	0	0
Hallucination	0	0	Troubles mnésiques	1	4
Vertiges	3	13	Tremblements	1	4
Troubles de l'équilibre	0	0	Impatience des jambes	0	0
Céphalées	1	4	Hypotension orthostatique	1	4
Troubles de la concentration	3	13	Bradycardie	0	0
Troubles sensitifs	3	13	Baisse de la température	1	4
Dysarthrie	2	9	Douleurs abdominales	2	9
Dysgueusie	1	4	Dysurie	1	4
Sècheresse buccale	8	35			
			Nausées	1	4
			Troubles de la libido	2	9
			Vomissements	0	0
			Constipation	2	9
			Diarrhée	1	4
			Sueurs	2	9
			Rougeurs	0	0
			Eruptions cutanées	2	9
			Syncope	0	0
			Crise d'épilepsie	0	0
			Convulsions	0	0
			Troubles anxieux	2	9
			Diabète insipide	1	4

Tableau IV : Répartition des effets indésirables à 6 mois de traitement par baclofène sur 23 patients

2. Comparaison des patients à l'inclusion et à 6 mois de traitement par baclofène (Tableaux complets Annexe 9)

2.1. Caractéristiques des patients ayant perdu du poids

Les résultats significatifs ($p < 0.05$) et les tendances ($0.05 < p < 0.1$) de la comparaison avant (M0) et après (M6) le traitement par baclofène dans le groupe **avec** perte de poids sont réunis dans les tableaux suivants.

D'après le Tableau V, on note une baisse significative du poids (perte en moyenne de 6,8kg) et de l'IMC ainsi qu'une diminution d'un facteur 5 de l'intensité du craving par jour après les six mois de traitement par baclofène.

Comparaison AVANT-APRES du groupe AVEC perte de poids (N=15)						
	M0 (m, e-t)		M6 (m, e-t)		Z	p
Poids	113,7	29,5	106,9	30,1	-3,422	0,001
IMC	40,6	9,8	38,1	10	-3,408	0,001
Intensité du craving par jour	20,2	10,1	4,7	4,6	-3,412	0,001

Tableau V : Comparaison des paramètres liés au poids et au craving avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe AVEC perte de poids.

Les patients de ce groupe présentaient principalement des CA de type HPP, grignotage et BED. L'évolution des compulsions alimentaires (Tableau VI) a montré que le grignotage avait quasiment disparu, le nombre de crises par semaine de BED a été divisé par 3 et celles de l'HPP quasiment par 2 après six mois de traitement.

Les moyennes des scores à l'échelle d'Edinburgh ont été diminuées par 2, le nombre de symptômes de boulimie et de frénésie alimentaire passant en dessous du score seuil (< 20), et le score de sévérité (< 5) indiquant que le trouble était devenu cliniquement non significatif.

Parmi les dimensions psychopathologiques évaluées l'EDI-2, les scores d'insatisfaction par rapport à son corps, d'inefficacité, de conscience intéroceptive et de contrôle des pulsions ont diminué de manière significative mais l'aspect boulimique du comportement alimentaire des patients en chutant d'un facteur 5 apparaît comme un indicateur phare. De plus, des tendances ont montré une diminution de la recherche de minceur et d'insécurité sociale.

Les facteurs d'émotivité et d'externalité alimentaire du DEBQ ainsi que l'alimentation incontrôlée et émotionnelle du TFEQ ont baissé significativement au bout de six mois de traitement.

Evolution des compulsions alimentaires (CA)						
	M0 (m, e-t)		M6 (m, e-t)		Z	p
Type de CA						
HPP (nombre de crises par semaine)	10,3	9,1	5,7	6,9	-1,643	0,100
grignotage (nombre d'heures par semaine)	31,7	36,4	0,3	1	-2,547	0,011
BED (nombre de crises par semaine)	5,6	6,6	1,7	2,9	-2,01	0,044
Edinburgh						
Edinburgh symptômes	22,7	2,8	12,8	8,1	-3,045	0,002
Edinburgh sévérité	5,8	4,8	2,7	3,9	-3,072	0,002
EDI						
EDI recherche de la minceur	9,1	6	6,8	5,5	-1,927	0,054
EDI boulimie	8,7	4,5	1,7	2,7	-3,307	0,001
EDI insatisfaction par rapport à son corps	20,7	5,6	17,1	7,9	-2,046	0,041
EDI inefficacité	11,7	7,3	7	5,7	-2,833	0,005
EDI conscience intéroceptive	7,8	5,8	4,2	4,7	-2,559	0,010
EDI contrôle des pulsions	3,1	3,4	2,2	2,5	-2,069	0,039
EDI insécurité sociale	6,3	3	5,1	2,9	-1,657	0,098
DEBQ						
DEBQ émotivité	4,1	0,6	3,0	1	-3,236	0,001
DEBQ externalité	3,6	0,7	2,9	0,6	-2,768	0,006
TFEQ						
TFEQ alimentation incontrôlée	62,5	20,8	36,2	22,9	-3,048	0,002
TFEQ alimentation émotionnelle	79,3	12,5	51,6	29,8	-2,833	0,005

Tableau VI : Comparaison des caractéristiques des compulsions alimentaires avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe AVEC perte de poids.

Concernant l'évolution des caractéristiques psychopathologiques (Tableau VII), l'intensité de l'anxiété et de la dépression a significativement diminué, en sachant qu'un traitement antidépresseur a été introduit chez seulement 2 patients sur 15. L'échelle d'altération de la qualité de vie a également diminué de manière significative ce qui traduit une amélioration de cette dernière.

Concernant l'impulsivité, seule la dimension attentionnelle a été significativement diminuée. Enfin, l'évaluation de l'alexithymie a montré une amélioration significative de la capacité à décrire ses sentiments.

Evolution des caractéristiques psychopathologiques						
	M0 (m, e-t)		M6 (m, e-t)		Z	p
Intensité de l'anxiété et de la dépression (HAD)						
anxiété HAD	10,8	4,1	7,7	4,2	-2,804	0,005
dépression HAD	9,4	5,1	5,5	3,9	-3,305	0,001
Qualité de vie	25,3	10,4	14,5	11	-3,3	0,001
Impulsivité (BIS-11)						
impulsivité attentionnelle	19,8	4,9	17,4	3,3	-2,21	0,027
score total	70,9	11,7	67,1	10,4	-1,729	0,084
Alexithymie (TAS-20)						
difficulté à identifier les sentiments	19,3	4	15,5	5,1	-2,489	0,013
difficulté à décrire les sentiments	15,1	3,5	12,9	3,8	-1,803	0,071
score total	54	8,8	47,4	9	-3,193	0,001

Tableau VII : Comparaison des caractéristiques psychopathologiques avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe AVEC perte de poids.

2.2. Caractéristiques des patients du groupe normopondéral

Du fait de la petite taille de l'échantillon, les résultats de la comparaison avant (M0) et après (M6) le traitement par baclofène dans le groupe **normopondéral** ne sont pas significatifs mais certaines tendances se dégagent et sont présentées dans les tableaux suivants (Tableaux VIII, IX et X).

Comme décrit précédemment, les 4 patientes de ce groupe présentaient un IMC normal (pour deux d'entre elles à la limite de la maigreur) mais souffraient de compulsions alimentaires de type boulimie avec un recours massif aux vomissements témoignant d'une conduite restrictive majeure.

C'est pourquoi il est intéressant de noter la tendance de prise de poids chez ces patients après six mois de traitement par baclofène. En effet, une prise de poids d'environ 2 kg en moyenne s'est avérée possible et supportable chez ces patientes, notamment grâce à une diminution de presque un facteur 5 du nombre de crises de boulimie et donc de purges quotidiennes.

Parallèlement, une diminution de plus de 50% de l'intensité du craving par jour a été observée. On remarque par ailleurs que chez l'ensemble des patientes il y a eu introduction d'un traitement antidépresseur au cours de l'étude mais que trois d'entre elles avaient déjà un antécédent de traitement par antidépresseur pour ces mêmes troubles.

Comparaison AVANT-APRES du groupe NORMOPONDÉRAL (N=4)						
	M0 (m, e-t)		M6 (m, e-t)		Z	p
Poids	56	9,9	58,3	9	-1,732	0,083
IMC	19,6	2,7	20,3	2,4	-1,461	0,144
Intensité du craving par jour	20,5	4,4	8,5	2,6	-1,826	0,068
Introduction d'un ttt (AD) durant les 6 mois			4	100%		
Rq: ATCD de traitement par AD = 3 (75%)						

Tableau VIII : Comparaison des paramètres liés au poids et au craving avant et après 6 mois de traitement par baclofène ainsi que l'introduction d'un traitement antidépresseur dans le groupe NORMOPONDÉRAL.

Les dimensions recherche de la minceur et boulimie de l'EDI-2 ont également montré une diminution importante des scores après six mois de traitement par baclofène chez ces patientes. En revanche, une augmentation des scores pour les dimensions contrôle des pulsions et insécurité sociale était observée. Enfin le facteur d'externalité du DEBQ présentait une tendance à la baisse, de même que l'alexithymie indiquant une amélioration à ressentir les émotions.

Evolution des compulsions alimentaires (CA)						
	M0 (m, e-t)		M6 (m, e-t)		Z	p
Type de CA						
boulimie (nombre de crises par semaine)	23,8	27,5	5	3,7	-1,095	0,273
Edinburgh						
Edinburgh symptômes	26,5	1,7	20,3	8,8	-1,461	0,144
Edinburgh sévérité	14,8	5,3	9	4	-1,461	0,144
EDI						
EDI recherche de la minceur	14,5	2,4	8,3	4,8	-1,841	0,066
EDI boulimie	15,3	4,3	9,3	9,6	-1,604	0,109
EDI insatisfaction par rapport à son corps	15,5	8,1	12	7,1	-0,921	0,357
EDI contrôle des pulsions	3,3	2,9	6,0	2,2	-1,289	0,197
EDI insécurité sociale	3,3	1,9	4,5	3	-1,633	0,102
DEBQ						
DEBQ restriction	3,9	1	3,3	0,9	-1,069	0,285
DEBQ émotivité	4,2	0,8	3,4	1,2	-0,73	0,465
DEBQ externalité	3,6	0,9	2,9	0,7	-1,826	0,068
TEFQ						
TEFQ restriction cognitive	58,3	29,2	45,8	12,3	-1,069	0,285
TEFQ alimentation incontrôlée	72,2	33,4	50,9	23,1	-1,461	0,144
TEFQ alimentation émotionnelle	86,1	16,7	66,7	27,2	-1,342	0,180

Tableau IX : Comparaison des caractéristiques des compulsions alimentaires avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe NORMOPONDÉRAL.

Malgré l'absence de significativité, certains résultats sont intéressants à considérer, notamment une diminution du nombre de symptômes et une atténuation de la sévérité sur l'Inventaire de la Boulimie d'Edinburg. Mais aussi, une diminution des scores d'insatisfaction par rapport à son corps à l'EDI-2, et des scores de restriction cognitive, d'alimentation incontrôlée et d'alimentation émotionnelle au TFEQ. En outre, l'évolution des caractéristiques psychopathologiques a montré que les scores d'intensité de l'anxiété et de la dépression ainsi que ceux de la qualité de vie variaient également dans le même sens.

Evolution des caractéristiques psychopathologiques						
	M0 (m, e-t)		M6 (m, e-t)		Z	p
Intensité de l'anxiété et de la dépression (HAD)						
anxiété HAD	11,5	6,5	9,5	4	-0,184	0,854
dépression HAD	12,5	4,7	8,5	5,3	-0,73	0,465
Qualité de vie	24,8	8,4	19,8	12,5	-0,365	0,715
Alexithymie (TAS-20)						
difficulté à décrire les sentiments	19,5	1,3	16,8	1,5	-1,841	0,066

Tableau X : Comparaison des caractéristiques psychopathologiques avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe NORMOPONDÉRAL.

2.3. Caractéristiques des patients n'ayant pas perdu de poids

Du fait de la petite taille de l'échantillon, les résultats de la comparaison avant (M0) et après (M6) le traitement par baclofène dans le groupe **sans** perte de poids ne sont pas significatifs mais certaines tendances se dégagent et sont présentées dans les tableaux suivants.

D'après le Tableau XI, on remarque tout d'abord que malgré une prise de poids de 3,2kg en moyenne ainsi qu'une légère augmentation de l'IMC après les six mois de traitement par baclofène, les patients ont mentionné une diminution moyenne d'un tiers de l'intensité du craving par jour.

Comparaison AVANT-APRES du groupe SANS PERTE DE POIDS (N=4)						
	M0 (m, e-t)		M6 (m, e-t)		Z	p
Poids	132,3	28,2	135,5	30	-1,6	0,102
IMC	49,1	10,2	50,3	10,8	-1,826	0,068
Intensité du craving par jour	15,3	7,6	10,5	6,7	-1,6	0,109

Tableau XI : Comparaison des paramètres liés au poids et au craving avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe SANS perte de poids.

Concernant l'évolution des compulsions alimentaires (Tableau XII), on peut tout d'abord noter que les patients de ce groupe souffraient majoritairement d'hyperphagie nocturne et que le nombre de crises par semaine diminuait d'un facteur 7,5 après six mois de traitement. Dans le même temps, le grignotage avait disparu et le nombre de crises par semaine pour le BED avait diminué de moitié.

Par ailleurs, des tendances ont été mises en évidence concernant la diminution des scores de boulimie, d'inefficacité et de conscience intéroceptive à l'EDI-2, seul le score de perfectionnisme a augmenté. La sensibilité aux caractéristiques sensorielles des aliments (externalité) a légèrement diminué au DEBQ.

Enfin, une nette diminution des scores de restriction cognitive et d'alimentation émotionnelle a été observée pour le TFEQ.

Evolution des compulsions alimentaires (CA)						
	M0 (m, e-t)		M6 (m, e-t)		Z	p
Type de CA						
HPN (nombre de crises par semaine)	11,3	11,3	1,5	1,7	-1,633	0,102
grignotage (nombre d'heures par semaine)	7,0	14	0	0	-1	0,317
BED (nombre de crises par semaine)	7,0	9,9	3,5	7	-1,414	0,157
EDI						
EDI boulimie	10,0	6,3	6,3	3	-1,841	0,066
EDI inefficacité	15,5	7,5	11,5	8,5	-1,826	0,068
EDI perfectionnisme	4,8	3,9	6,5	4,7	-1,841	0,066
EDI conscience intéroceptive	11,0	6,9	8,5	4,7	-1,604	0,109
DEBQ						
DEBQ externalité	3,3	0,7	3,0	0,5	-1,633	0,102
TEFQ						
TEFQ restriction cognitive	44,5	27,9	33,4	33,6	-1,604	0,109
TEFQ alimentation incontrôlée	60,2	20,4	50	12,3	-1,069	0,285
TEFQ alimentation émotionnelle	69,5	27,8	50	21,3	-1,633	0,102

Tableau XII : Comparaison des caractéristiques des compulsions alimentaires avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe SANS perte de poids.

Concernant l'évolution des caractéristiques psychopathologiques (Tableau XIII), on remarque une légère diminution de l'intensité de l'anxiété et de la dépression ainsi que de l'impulsivité motrice après le traitement par baclofène. En revanche les scores de qualité de vie et d'alexithymie n'évoluent presque pas voire même se détériorent pour cette dernière.

Evolution des caractéristiques psychopathologiques						
	M0 (m, e-t)		M6 (m, e-t)		Z	p
Intensité de l'anxiété et de la dépression (HAD)						
anxiété HAD	10,3	2,5	7,8	2,2	-1,473	0,141
dépression HAD	12,5	3,1	10,8	2,2	-0,73	0,465
Qualité de vie	27,8	9,5	26,3	3,3	-0,184	0,854
Impulsivité (BIS-11)						
impulsivité motrice	20,8	1,7	18,7	2,1	-1,633	0,102
Alexithymie (TAS-20)						
difficulté à identifier les sentiments	22,8	6,2	24	3	-1,089	0,276
difficulté à décrire les sentiments	15,3	4,6	16,3	5,5	-0,447	0,655

Tableau XIII : Comparaison des caractéristiques psychopathologiques avant et après 6 mois de traitement par baclofène dans le groupe SANS perte de poids.

3. Comparaison des patients ayant perdu du poids et des patients sans perte de poids

Nous avons comparé ici les résultats de l'ensemble des paramètres de l'étude entre les deux groupes de patients **avec** (groupe 1) et **sans** (groupe 2) perte de poids afin de mettre en évidence les différences majeures qui les distinguaient et d'essayer de voir s'il existait des facteurs prédictifs d'efficacité du baclofène afin d'établir un profil de patients auxquels le baclofène pourrait être prescrit dans le cadre d'un traitement des compulsions alimentaires.

Concernant les données socio-démographiques (Tableau XIV), les paramètres étudiés étaient globalement similaires dans les deux groupes, la seule remarque que l'on pourrait faire concerne l'activité professionnelle. En effet, pour le groupe sans perte de poids on constate que 50% des patients étaient en arrêt maladie ou invalidité.

Comparaison des groupes AVEC versus SANS perte de poids					
	PERTE de poids (N=15)		ABSENCE de perte de poids (N=4)		p
Données sociodémographiques					
Age (m, e-t)	44,4	14,4	36,5	12,79	0,357
Sexe (femme) (N, %)	12	80%	3	75%	1,0
Vit seul (N, %)	7	46,7%	0	0%	0,245
Enfants (N, %)	9	60%	3	75%	1
Activité professionnelle (N, %)					
emploi	7	46,7%	1	25%	
étudiant	2	13,3%	0	0%	
retraité	3	20%	0	0%	
recherche d'emploi	1	6,7%	1	25%	
arrêt maladie/invalidité	2	13,3%	2	50%	

Tableau XIV : Comparaison des données sociodémographiques entre les deux groupes de patients AVEC et SANS perte de poids.

Penchons-nous à présent sur les caractéristiques des compulsions alimentaires (Tableau XV) ; le seul élément significatif concerne l'hyperphagie nocturne qui était majoritairement présente chez trois quart des patients du second groupe contre moins de 10% chez les patients du premier groupe. Par ailleurs, pour ce dernier, c'est l'hyperphagie prandiale qui était prépondérante, alors qu'elle n'était présente que chez un quart des patients du groupe 2.

Concernant les antécédents de prise en charge des compulsions, le paramètre à prendre en compte est le recours à la chirurgie bariatrique qui s’observait chez la moitié des patients du groupe n’ayant pas perdu de poids contre seulement un patient du groupe 1.

On remarque en outre que les trois quart des patients du groupe n’ayant pas perdu de poids avaient déjà été hospitalisés pour leurs troubles et avaient déjà suivi un traitement pharmacologique par antidépresseurs en vue de réduire leurs compulsions alimentaires.

Caractéristiques des compulsions alimentaires (CA) à M0					
	PERTE de poids (N=15)		ABSENCE de perte de poids (N=4)		p
Types de CA (N, %)					
boulimie	2	13,3%	0	0%	1
HPP	9	60%	1	25%	0,303
HPN	1	6,7%	3	75%	0,016
grignotage	8	53,3%	1	25%	0,582
BED	8	53,3%	2	50%	1
Coexistence de plusieurs CA (N, %)	10	66,7%	2	50%	0,603
Age de début des troubles (m, e-t)	13	8	13,5	17,90	0,307
Age de prise de conscience des troubles (m, e-t)	32	14	22,25	13,43	0,307
ATCD de prise en charge des CA (N, %)					
hospitalisation	5	33,3%	3	75%	0,262
psychothérapie	15	100%	4	100%	
pharmacologie	7	46,7%	3	75%	0,582
chirurgie	1	6,7%	2	50%	0,097
Addiction à un produit (N, %)	5	33,3%	2	50%	0,603
Addiction sans produit autre que les CA (N, %)	12	80%	3	75%	1

Tableau XV : Comparaison des caractéristiques des compulsions alimentaires au début de l’étude entre les deux groupes de patients AVEC et SANS perte de poids.

Concernant l’évolution des compulsions alimentaires (Tableau XVI), la posologie de baclofène à six mois de traitement était en moyenne 40% plus élevée pour le groupe sans perte de poids que pour celui avec perte de poids. Par ailleurs, à six mois de traitement, 14 patients sur 15 étaient observants dans le premier groupe, alors que seulement 50% l’étaient dans le deuxième groupe.

Si l’on s’intéresse au différentiel de poids après les six mois de traitement par baclofène, les résultats sont significatifs avec une perte de poids d’environ 7kg en moyenne pour le premier groupe ; alors qu’à l’inverse une prise de plus de 3kg était observée chez les patients du deuxième groupe.

Ces variations se répercutaient ainsi sur l'IMC à six mois avec une moyenne de 38 pour le groupe 1 correspondant à une obésité sévère et une moyenne de plus de 50 pour le groupe 2 correspondant à une obésité morbide.

En outre, on remarque que le phénomène de « yo-yo » au niveau du poids était présent chez trois quart des patients du groupe 2 contre 20% des patients du groupe 1.

Concernant le craving par jour, on remarque qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes au début de l'étude, avec paradoxalement chez les patients sans perte de poids un craving plus faible alors qu'ils présentaient un IMC beaucoup plus élevé que le groupe ayant perdu du poids. Cependant après six mois de traitement par baclofène, la différence devenait significative avec un craving plus de deux fois supérieur chez les patients du groupe n'ayant pas perdu de poids par rapport à ceux en ayant perdu malgré une posologie de baclofène plus élevée (187mg vs 133mg par jour en moyenne).

Si l'on s'intéresse désormais à l'évolution des différents types de compulsions alimentaires entre les deux groupes, la seule différence significative que l'on note concerne l'hyperphagie nocturne (HPN). En effet, au début de l'étude, le nombre de crise d'hyperphagie nocturne par semaine était 22 fois plus élevé chez les patients du groupe 2 que ceux du groupe 1 ; ce résultat est concordant avec le nombre de patient souffrant d'HPN dans chaque groupe comme décrit précédemment.

Concernant la modification des habitudes alimentaires après les six mois de traitement, on note une différence significative entre les deux groupes avec plus de 90% des patients déclarant avoir changé leurs habitudes alimentaires dans le groupe 1 contre seulement 25% dans le groupe 2. De la même manière, plus de 85% des patients du groupe 1 déclaraient manger moins d'aliments salés-sucrés contre seulement 25% des patients du groupe 2.

On note également qu'un traitement antidépresseur a plus souvent été introduit durant les six mois de l'étude dans le groupe n'ayant pas perdu de poids.

Evolution des compulsions alimentaires (CA)						
		PERTE de poids (N=15)		ABSENCE de perte de poids (N=4)		p
Posologie de baclofène (mg/J) (m,e-t)	M6	133,3	35	187,5	78,9	0,1
Observance (N, %)	M6	14	93,3%	2	50%	0,097
Poids kg (m, e-t)	M0	113,7	29,5	132,3	28,2	0,307
Différentiel de perte de poids kg (m, e-t)		6,8	3,2	-3,3	2,4	0,001
Phénomène de yoyo (N, %)		3	20%	3	75%	0,071
IMC (m, e-t)	M0	40,6	9,8	49,1	10,2	0,152
	M6	38,1	10	50,3	10,8	0,062
Craving par jour (m, e-t)	M0	20,2	10,129	15,3	7,6	0,53
	M6	4,7	4,6	10,5	6,7	0,049
HPP nombre de crises par semaine (m, e-t)	M0	10,3	9,1	3,5	7	0,221
	M6	5,7	6,9	2,3	4,5	0,221
HPN nombre de crises par semaine (m, e-t)	M0	0,5	1,8	11,3	11,325	0,037
	M6	0,5	1,8	1,5	1,732	0,262
Grignotage nombre d'heures par semaine (m, e-t)	M0	31,7	36,4	7	14	0,307
	M6	0,3	1,0	0	0	0,885
BED nombre de crises par semaine (m, e-t)	M0	5,6	6,6	7	9,899	1
	M6	1,7	2,9	3,5	7	0,885
Boulimie nombre de crises par semaine (m, e-t)	M0	0,9	3,6	0	0	0,885
	M6	0		0		1
Modification des habitudes alimentaires (N, %)	M6	14	93,3%	1	25%	0,016
Moins d'aliments salés-sucrés (N, %)	M6	13	86,7%	1	25%	0,037
Boissons majoritairement sucrées (N, %)	M0	2	13,3%	0	0%	1
	M6	2	13,3%	0	0%	1
Appétence spontanée pour les fruits et légumes (N, %)	M6	10	66,7%	1	25%	0,262
Préparation spontanée des repas (N, %)	M6	8	53,3%	1	25%	0,582
Sport (N, %)	M0	1	6,7%	0	0%	1
	M6	4	26,7%	0	0%	0,53
Hospitalisation durant l'étude (N, %)		0	0,0%	1	25%	0,211
Introduction d'un traitement (AD) durant les 6 mois (N, %)		2	13,3%	2	50%	0,178

Tableau XVI : Comparaison de l'évolution des compulsions alimentaires au cours de l'étude entre les deux groupes de patients AVEC et SANS perte de poids.

Concernant les caractéristiques psychopathologiques (Tableau XVII), on ne note pas de différence significative entre les deux groupes concernant les antécédents psychiatriques et les dimensions de la personnalité. Cependant, on peut remarquer que le groupe ayant perdu du poids présentait une tendance à l'anxiété avec une part importante de patients dans les catégories agoraphobie, phobie sociale, TOC et anxiété généralisée.

De plus, on peut noter que la dimension de tempérament « recherche de nouveauté » était plus marquée chez les patients de ce même groupe que chez les patients du groupe sans perte de poids.

Caractéristiques psychopathologiques					
	PERTE de poids (N=15)		ABSENCE de perte de poids (N=4)		p
ATCD psychiatriques (N, %)					
épisode dépressif majeur actuel	3	20,0%	1	25%	1
épisode dépressif majeur passé	11	73,3%	2	50%	0,557
dysthymie	4	26,7%	2	50%	0,557
épisode maniaque passé	0	0,0%	0	0%	
trouble panique (avec ou sans agoraphobie)	0	0,0%	0	0%	
agoraphobie	2	13,3%	1	25%	0,53
phobie sociale	5	33,3%	0	0%	0,53
TOC	1	6,7%	1	25%	0,386
PTSD	0		0		
abus d'alcool	1	6,7%	0	0%	
dépendance ou abus à une substance	0		0		
anxiété généralisée	6	40%	2	50%	1
TDAH antérieur	1		0		
Dimensions de la personnalité (m, e-t)					
TCI tempérament recherche de nouveauté	104,9	19,6	93,8	4,9	0,357
TCI tempérament évitement du danger	113,9	24,0	116,3	18,9	0,885
TCI tempérament dépendance à la récompense	98,2	17,2	102,8	7,6	0,736
TCI tempérament persistance	106	15,8	104,5	4,5	0,736
TCI caractère détermination	121,5	19,8	124	8,4	0,81
TCI caractère coopération	128,4	14,7	125,3	12,0	0,53
TCI caractère transcendance	61,67	14,6	59,8	6,2	0,665

Tableau XVII : Comparaison des caractéristiques psychopathologiques au début de l'étude entre les deux groupes de patients AVEC et SANS perte de poids.

Concernant l'évolution des caractéristiques psychopathologiques (Tableau XVIII), il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour l'anxiété, cependant après six mois de traitement par baclofène les scores de dépression et d'altération de la qualité de vie étaient presque deux fois plus élevés chez les patients n'ayant pas perdu de poids que chez ceux en ayant perdu. De la même manière, le groupe n'ayant pas perdu de poids présentait des différences significatives par rapport au groupe 1 avec des scores beaucoup plus élevés après six mois de traitement au niveau de l'alexithymie (notamment la difficulté à identifier les sentiments), de la sévérité des frénésies alimentaires sur l'échelle d'Edinburgh et des paramètres d'insatisfaction par rapport à son corps et de boulimie de l'EDI-2.

Evolution des caractéristiques psychopathologiques (m, e-t)						
		PERTE de poids (N=15)		ABSENCE de perte de poids (N=4)		p
Anxiété	M0	10,8	4,1	10,3	2,5	0,885
	M6	7,7	4,2	7,8	2,2	0,665
Dépression	M0	9,4	5,1	12,5	3,1	0,307
	M6	5,5	3,9	10,8	2,2	0,02
Qualité de vie	M0	25,3	10,4	27,8	9,5	0,53
	M6	14,5	11,0	26,3	3,3	0,02
Alexithymie (TAS-20)						
Difficulté à identifier les sentiments	M6	15,5	5,1	24,0	3	0,004
Edinburgh						
Edinburgh sévérité	M6	2,7	3,9	5,5	2,4	0,037
EDI						
EDI-Insatisfaction	M0	20,7	5,6	26,5	0,6	0,037
	M6	17,1	7,9	26,0	1,4	0,014
EDI boulimie	M6	1,7	2,7	6,3	3,0	0,02

Tableau XVIII : Comparaison de l'évolution des caractéristiques psychopathologiques au cours de l'étude entre les deux groupes de patients AVEC et SANS perte de poids.

DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude compassionnelle était d'évaluer l'efficacité d'un traitement par baclofène sur les compulsions alimentaires résistantes. Les objectifs secondaires étaient d'une part d'identifier des critères prédictifs d'une réponse thérapeutique, et d'autre part d'évaluer la tolérance et de caractériser les modalités de prescription de ce médicament.

Nous parlons ici de compulsions alimentaires afin de traiter le sujet sous l'angle de l'addictologie et non sous celui de la psychiatrie qui définit quant à lui les troubles des conduites alimentaires (TCA) (2). En effet, on ne s'intéresse pas ici aux différents types de troubles et à leurs caractéristiques propres, mais à l'aspect compulsif qui est le dénominateur commun et dont le processus est identique dans tous ces troubles.

Sur les 6 mois de traitement, 15 patients en surcharge pondérale ont perdu du poids sans restriction alimentaire. Par ailleurs quelle que soit la variation pondérale, tous les types de compulsions alimentaires ont diminué parallèlement à la diminution du craving. Ainsi, le baclofène semble avoir une action sur tous les troubles sans distinction, en agissant notamment sur l'aspect obsessionnel et compulsif.

Tous les patients ont présenté une amélioration des scores d'anxiété, de dépression, de qualité de vie ainsi que de certaines dimensions d'impulsivité et d'alexithymie. Les patients ayant perdu du poids ont manifesté spontanément une nette diminution de l'appétence pour les aliments salés et sucrés. Les patientes boulimiques avec purges dont l'IMC était faible ont repris du poids. Les patients qui n'ont pas perdu de poids sur les 6 premiers mois présentaient un profil psychopathologique et anamnestique particulier (IMC plus élevé, recours plus fréquent à la chirurgie bariatrique, HPN prédominante, fluctuations pondérales et inobservance thérapeutique plus fréquentes, alexithymie et dépression plus élevées avec une moins bonne qualité de vie).

Nous avons choisi de présenter les résultats et de les comparer selon le critère du poids, car il s'agit finalement d'un critère objectif et visible de l'atténuation des compulsions contrairement au craving ou à l'Inventaire de la Boulimie d'Edinburgh qui se basent sur des critères subjectifs. Par ailleurs, pour ces patients en situation d'échec thérapeutique, l'objectif principal en rentrant dans cette étude était la perte de poids car cela correspondait de manière indiscutable à l'efficacité du traitement qu'on allait leur proposer.

1. Comparaison de l'évolution entre M0 et M6

1.1. Population de l'étude

Sur le plan épidémiologique, les caractéristiques de notre échantillon sont comparables à d'autres populations considérées en échec thérapeutique à long terme vis à vis d'une prise en charge standard de l'obésité, que ce soit sur le plan de l'âge, du sexe, de l'existence d'une addiction à un autre produit et du score d'anxiété à l'HAD (74). Par contre, notre population présentait un IMC moyen plus sévère à l'inclusion.

Les données socio-démographiques de la population de l'étude, ainsi que les principaux type de compulsions alimentaires (hyperphagie, BED, grignotage) et leurs caractéristiques (évolution depuis plus de 10 ans, âge moyen de début des trouble vers 13 ans) sont comparables avec de précédentes études menées sur les TCA (40,75).

On constate également que la notion de compulsion s'intègre dans un cadre plus vaste que les compulsions alimentaires, avec parallèlement pour la plupart des patients, une polyaddiction à un produit (alcool ou tabac le plus souvent) ou sans produit (achats compulsifs, jeux pathologiques, internet, télévision). De la même manière, Grucza et al. ont montré dans leur étude que les patients souffrant de BED avaient plus de chance de développer une addiction à l'alcool que les patients obèses sans BED (76).

1.2. Antécédents de prise en charge des CA

Concernant les antécédents de prise en charge des compulsions alimentaires, la totalité des patients de l'étude a bénéficié d'une psychothérapie d'inspiration cognitivo-comportementale. Cette dernière constitue à ce jour le meilleur traitement établi pour les compulsions alimentaires d'après les recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (15).

Par ailleurs, deux études (77,78) ont testé une stratégie additive en combinant l'utilisation de médicaments connus pour induire une perte de poids et la thérapie cognitivo-comportementale. Ces deux études ont montré que la combinaison d'un traitement pharmacologique spécifique avec la TCC pour induire une perte de poids chez des patients obèses souffrant de BED apportait de manière significative un bénéfice à court terme. Dans notre étude, l'ensemble des patients avaient déjà un suivi antérieur en psychothérapie avec le médecin spécialisé dans les troubles alimentaires, qui s'était révélé sans résultats satisfaisant au long court.

Dans ce cadre, le baclofène était présenté comme un traitement complémentaire. En effet les troubles addictifs répondent à une prise en charge globale (psychothérapique, pharmacologique) et cette étude semble confirmer les études précédentes sur le fait que la combinaison des deux stratégies apparaît donner de meilleurs résultats que chaque prise en charge utilisée seule. Certes dans le cadre de cette étude l'efficacité sur les CA ne peut pas être attribuée uniquement au baclofène en raison de la prise en charge psychothérapique concomitante mais le caractère résistant des CA dans cette étude et leur ancienneté nous ont incités à privilégier une prise en charge globale pour augmenter les chances de réussite.

1.3. Lien entre CA et obésité

Au regard des moyennes de poids et d'IMC, une majorité des patients de l'étude se trouve à un stade d'obésité sévère. Les patients souffrant de boulimie (quatre dans cette étude), sont quant à eux normopondéraux du fait que leurs troubles alimentaires les poussent à avoir recours à des comportements compensatoires (vomissements provoqués, abus de laxatifs ou de diurétiques, périodes de jeûne ou exercice physique excessif) afin de prévenir la prise de poids liée à l'excès de nourriture absorbée (2).

Les autres patients souffrant d'hyperphagie prandiale, de BED, de grignotage ou d'hyperphagie nocturne n'ont pas recours à ces comportements compensatoires suite à leurs excès alimentaires ce qui peut expliquer en partie l'IMC élevé et le lien avec l'obésité (18).

Or, vraisemblablement, l'obésité serait en lien avec des modifications neurobiologiques similaires à celles présentées dans les troubles addictifs et donc compulsifs. En effet, Wang et al a montré que l'obésité était liée à une réduction des récepteurs D2 à la dopamine comme c'est le cas chez les personnes souffrant d'addiction (20). Ainsi ce déficit en récepteurs D2 à la dopamine pourrait entraîner une diminution de la fixation de cette dernière et donc une sensation de manque qui serait soulagée par une prise d'aliments savoureux. Ces derniers sont associés à une libération de dopamine dans la région mésolimbique du cerveau correspondant au circuit de la récompense ce qui permettrait de pallier à la diminution de la fixation de dopamine décrite précédemment (23).

1.4. Notion de craving alimentaire

La notion de craving alimentaire est étudiée depuis de nombreuses années et acceptée dans le monde scientifique ce qui en fait aujourd'hui un élément essentiel dans le suivi des patients souffrant de compulsions alimentaires.

Ainsi, Robinson et Berridge ont montré que concernant les récompenses naturelles telles que la nourriture, le fait d'aimer certains aliments et le craving pour ces mêmes aliments sont deux notions finalement très proches. De ce fait, la plupart des aliments faisant l'objet de craving chez l'homme sont également fortement savoureux (chocolat, bonbons, pizza) et l'appétence des aliments est susceptible d'être une condition importante pour le développement du craving envers la nourriture (79).

1.5. Utilisation de doses élevées de baclofène

La posologie moyenne de baclofène est 2,5 fois plus élevée (150mg/jour à six mois de traitement) que dans les études précédemment réalisées qui ne dépassaient pas 60mg par jour pendant de courtes durées (49–51).

Les données de pharmacovigilance et de la littérature concernant des études où le baclofène est utilisé à fortes doses sont rassurantes. On note tout d'abord que des études neurologiques ont utilisé le baclofène à fortes doses (jusqu'à 300mg/jour) pour le traitement de la spasticité chez des patients souffrant de sclérose en plaques et de dystonie (80,81). Par la suite, l'utilisation de fortes doses de baclofène quotidiennes (jusqu'à 270mg/j) a aussi été décrites par le Dr Ameisen lors de son propre traitement contre l'alcoolodépendance (82).

Ainsi, la dose de 200mg/jour paraît actuellement constituer un seuil assez fiable, en dessous duquel le risque de toxicité par surdosage serait peu probable, sous réserve d'une augmentation progressive et adaptée à la tolérance (83). Il manque toutefois une validation définitive de cette bonne tolérance par un essai clinique sur un large échantillon de population afin de déterminer une dose maximale acceptable.

Par ailleurs bien que cette étude révèle une posologie moyenne de 150 mg par jour, on ne peut pas conclure sur une dose standard d'efficacité. En effet on remarque qu'il existe une amplitude de 200mg entre la dose minimale et la dose maximale de baclofène après six mois de traitement, ce qui traduit une grande variabilité interindividuelle en fonction de la nature et de l'intensité des compulsions alimentaires.

1.6. Modalités de prescription du baclofène

Concernant le schéma thérapeutique, cette étude nous a permis d'identifier des paliers de modification de la posologie que l'on peut séparer en trois phases :

- Une première phase orientée principalement sur la tolérance durant laquelle l'efficacité du traitement n'est pas recherchée en première intention mais plutôt la gestion des effets indésirables survenant au cours des premiers mois. Durant cette phase l'augmentation de la posologie se fait très progressivement, uniquement lorsque les effets indésirables éventuels disparaissent après un palier à dose fixe.

- Une deuxième phase dans laquelle les patients n'identifient quasiment plus de compulsions alimentaires, correspond à un palier de la posologie. Durant cette phase le suivi parallèle en psychothérapie prend toute son importance puisque c'est à partir de ce moment là que les patients réussissent pleinement le travail psychologique sur les émotions et les sensations alimentaires. Durant cette phase, on observe une nette diminution de l'envahissement par les obsessions alimentaires, laissant place à une disponibilité psychique vis-à-vis d'un travail d'introspection sur les sensations, les émotions...

- Une troisième phase enfin de réadaptation et de modification des repères alimentaires obtenues grâce à la psychoéducation et la psychothérapie, où le patient retrouve les sensations de faim, de plaisir et déplaisir des aliments. De plus, on constate durant cette phase, de nouvelles exigences alimentaires venant des patients : quantitativement avec une volonté de réduire les portions alimentaires, mais aussi qualitativement avec une diminution de la consommation des aliments gras/sucrés au profit des fruits et légumes. Les patients ont un regard critique sur la situation et leurs nouvelles exigences impliquent une phase de ré-augmentation des doses journalières de baclofène pour y parvenir ainsi qu'une éventuelle modification de la répartition au cours de la journée.

A travers cette observation basée sur le ressenti des patients lors de chaque visite de suivi, on comprend que la posologie de baclofène doit suivre l'évolution des compulsions alimentaires tant d'un point de vue clinique que d'un point de vue psychique. C'est pourquoi le prescripteur devra tenir compte de ces différents temps tout au long de la prise en charge du patient afin d'adapter ses prescriptions de baclofène de manière personnalisée.

Concernant les effets indésirables apparus durant l'étude, ceux que nous avons observés le plus fréquemment (asthénie, somnolence, sécheresse buccale, insomnie) correspondent à ceux décrits dans les RCP du baclofène. Il a été difficile de mesurer de manière précise les fréquences d'apparitions des effets indésirables en début de traitement en raison de fluctuations très importantes chez les patients. En effet, la perception de ces derniers quant à ces effets était diffuse et imprécise, ils avaient des difficultés à exprimer leurs maux et il était parfois complexe de savoir ce qui relevait du baclofène ou non, du fait de nombreux effets ressentis de manière assez vague.

A partir de doses plus importantes de baclofène, les patients arrivaient davantage à déterminer et à décrire les événements. Ainsi, certains effets indésirables disparaissaient suite à des paliers de stabilisation, alors que d'autres se maintenaient plus longtemps et devenaient davantage perceptibles par le patient. Cependant tous ont disparu après une période de palier de posologie.

C'est pour cela que nous avons choisi de ne présenter que la répartition des effets indésirables à six mois de traitement. Les pourcentages des effets indésirables les plus fréquents sont élevés, notamment pour l'asthénie, mais cela peut s'expliquer par le fait que les doses utilisées sont très importantes (deux fois la dose maximale autorisée par l'AMM) d'où la nécessité d'observer un palier de stabilisation de posologie plus long afin de faire disparaître ces symptômes. C'est pourquoi à six mois de traitement on note encore des fréquences importantes d'effets indésirables, les patients n'étant pas tous stabilisés au niveau posologique à cette période d'évaluation.

Cette étude montre que l'apparition d'effets indésirables, lors d'un traitement à fortes doses de baclofène, est extrêmement variable d'un patient à l'autre et qu'il existe un profil de tolérance propre à chacun pour lequel il faudra adapter le schéma thérapeutique. De manière générale cependant, plus les doses journalières de baclofène augmentent, plus le palier de stabilisation à observer pour faire disparaître les effets indésirables sera long. Sachant que la durée de ce palier varie également beaucoup d'un patient à l'autre. On peut donc supposer que la totalité des effets indésirables sont amenés à disparaître après avoir observé un palier suffisant propre à chacun.

Par ailleurs l'aspect majoritairement bénin des effets indésirables les plus fréquents laisse supposer que le profil du baclofène est bon, compte tenu des posologies importantes utilisées dans cette étude.

1.7. Groupe de patients ayant perdu du poids sous baclofène

Concernant le groupe de patients ayant perdu du poids sous baclofène, il est intéressant de constater que tous les types de compulsions alimentaires ont été nettement améliorés, ce qui serait en faveur d'un processus commun à l'ensemble de ces troubles des conduites alimentaires. Par ailleurs l'association avec une diminution du craving, une amélioration du contrôle des pulsions et une plus faible influence des facteurs émotionnels et des qualités « appétissantes » des aliments sont en faveur de processus communs avec les addictions (84). Il en est de même concernant l'amélioration de facteurs considérés comme étant des facteurs de vulnérabilité des conduites addictives, tels que l'alexithymie, l'impulsivité, l'anxiété et la dépression (85). D'autres études ont montré de la même manière une efficacité du baclofène sur la diminution des phénomènes de BED et de craving (24), ainsi qu'une action sur la perte de poids (51).

Les variations des scores de restriction cognitive, d'alimentation incontrôlée et émotionnelle, et d'insatisfaction par rapport à son corps sont concordantes avec une étude sur les facteurs psychopathologiques associés à la perte de poids chez des patients obèses pris en charge de façon globale (traitement pharmacologique, thérapie cognitivo-comportementale et diététique). En effet, dans cette étude, la perte de poids était associée à une augmentation de la dimension de restriction cognitive. A noter que cette étude s'adressait à une population dont l'IMC et les caractéristiques psychopathologiques étaient nettement moins sévères au début de la prise en charge (86). Dans notre étude, il en est de même : lorsque la restriction cognitive alimentaire est plus forte, l'alimentation incontrôlée et émotionnelle ainsi que l'insatisfaction par rapport au corps baissent.

Cependant, l'augmentation de la restriction cognitive apparaît paradoxale car l'accompagnement psychothérapique des patients de notre étude était principalement ciblé sur l'atténuation de cette composante. En effet le fait de penser à se restreindre sur le plan alimentaire est considéré comme étant le principal déterminant psychopathologique de l'hyperphagie (87,88).

Mais d'autres études ont aussi retrouvé une augmentation de la dimension de restriction lors des pertes de poids (89,90). Dans notre étude, nous pouvons faire l'hypothèse que la restriction cognitive, c'est à dire l'impression des patients à retrouver une capacité à se restreindre, ne serait pas une cause de la perte de poids mais plutôt une conséquence de la reprise du contrôle sur l'alimentation (diminution dans notre étude de la dimension d'alimentation incontrôlée). Cette reprise de contrôle serait elle-même liée à l'atténuation de l'anxiété, de la dépression et, pour certains auteurs, à l'influence de l'amélioration de la qualité de vie (74).

Par ailleurs, la dimension d'alimentation incontrôlée constituerait un facteur prédictif de reprise de poids lorsqu'elle s'aggrave (91,92), et un facteur prédictif de perte de poids lorsqu'elle s'améliore (93).

1.8. Groupe de patientes boulimiques avec un IMC normal à faible

Parmi le groupe de patientes boulimiques avec un IMC normal à faible et qui ont repris du poids, l'évolution des compulsions alimentaires et du profil psychopathologique présente les mêmes améliorations que les patients en surcharge et ayant perdu du poids.

Deux éléments les différencient du groupe de patients en surcharge pondérale : la diminution beaucoup plus marquée de la recherche de la minceur (scores initiaux plus élevés) et la diminution de la restriction cognitive.

L'évolution sous baclofène de ces patientes boulimiques normopondérales, c'est à dire anorexiques-boulimiques, se traduit par une diminution du contrôle, que l'on retrouve aussi à travers la variation de la dimension « contrôle des pulsions » de l'EDI.

1.9. Groupe de patients n'ayant pas perdu de poids sous baclofène

Dans le groupe où le baclofène n'a pas permis, dans les 6 premiers mois, une amélioration du poids des patients en surcharge, on retrouve cependant une amélioration du craving et de la sévérité des compulsions alimentaires. De même des tendances ont mis en évidence une amélioration des scores d'alimentation émotionnelle, d'impulsivité et du sentiment d'inefficacité. Par contre, les scores de restriction cognitive ont diminué ce qui est concordant avec les résultats des autres groupes où la variation de cette dimension est inversée par rapport à la variation du poids.

Dans ce groupe de patients souffrant majoritairement d'hyperphagie nocturne, on constate également des troubles du sommeil importants qui pourraient contribuer à entretenir les compulsions alimentaires et pour lesquels il faudrait envisager un traitement. En effet, on peut supposer que l'amélioration de la qualité du sommeil dans ce type de troubles permettrait de limiter les crises compulsives. Il faudrait donc traiter les problèmes de sommeil avant d'entreprendre un traitement par baclofène chez les patients souffrant d'hyperphagie nocturne.

Par ailleurs, compte tenu de l'amélioration de l'ensemble des caractéristiques des compulsions alimentaires et des dimensions psychopathologiques, on peut supposer que 6 mois n'est pas une durée suffisante pour pouvoir constater un impact sur le poids chez ces patients dont l'IMC est plus élevé à l'inclusion. Il sera intéressant de réévaluer ces patients à plus long terme.

Parallèlement à une amélioration des scores d'anxiété, de dépression et de qualité de vie, on observe en définitive que sous baclofène, les patientes dont la psychopathologie était marquée par un hyper contrôle à l'origine de purges auraient tendance à moins contrôler. Par opposition les patients hyperphages obèses auraient tendance à retrouver une capacité de contrôle, que ce soit à travers la capacité à se restreindre ou l'amélioration des scores de contrôle des pulsions à l'EDI, accompagnée aussi par une amélioration des scores d'anxiété, de dépression et de qualité de vie.

2. Comparaison des patients avec et sans perte de poids

Enfin, lorsque l'on compare les patients obèses qui ne perdent pas de poids sur les 6 premiers mois de traitement par baclofène, à ceux qui perdent du poids, on constate qu'ils ont une surcharge pondérale plus sévère à l'inclusion et vraisemblablement plus résistante compte tenu du recours plus fréquent dans ce groupe à la chirurgie bariatrique.

L'hyperphagie nocturne plus fréquente peut expliquer l'absence de perte de poids : d'une part car les propriétés pharmacocinétiques du baclofène ne permettent pas de couvrir la nuit entière avec une prise unique le soir, mais surtout parce que cette HPN traduit des troubles du sommeil pour lesquels une exploration était nécessaire, en sachant que les examens complémentaires et la prise en charge en centre spécialisé comportait un certain délai.

Par ailleurs, un traitement symptomatique hypnotique est souvent insuffisant et ne permet pas d'améliorer de façon durable certains troubles du sommeil, ces derniers constituant un facteur de risque de rechute des conduites addictives (94).

On peut donc faire l'hypothèse que ces troubles du sommeil sont en partie à l'origine de la persistance d'un craving plus important la journée, comparé aux patients qui ont perdu du poids et qui n'ont pas ces troubles du sommeil.

Les patients de cette étude étant majoritairement en surpoids ou obésité, et en échec thérapeutique après de nombreux antécédents de prise en charge de leurs compulsions alimentaires, leur objectif principal en entrant dans cette étude était la perte de poids.

Les résultats montrent que 15 patients sur 27 ont réussi à perdre du poids au cours de l'étude grâce à la prise de baclofène avec une observance à plus de 90%. Cependant pour le groupe de quatre patients souffrant principalement d'hyperphagie nocturne et n'ayant pas perdu de poids, on remarque que la moitié d'entre eux n'étaient pas observants (oubli de plus de deux prises de baclofène par semaine).

Ainsi, on peut se demander si le manque d'observance interviendrait comme une cause de la non perte de poids en raison des contraintes de prise chez ses patients dont les troubles surviennent principalement la nuit ; or comme nous l'avons expliqué dans les modalités de prescription, il est primordial d'avoir des doses fixes de baclofène par jour et que les prises soient faites à heures fixes également afin de respecter le schéma thérapeutique pour optimiser l'efficacité du traitement. De ce point de vue, l'inobservance thérapeutique pourrait également être un facteur explicatif du phénomène de « yo-yo », nettement plus fréquent dans ce sous groupe de patients. A l'inverse, l'inobservance pourrait être présentée comme étant une conséquence de l'absence de résultat quant à l'objectif principal de perte de poids et de la désillusion des patients quant à l'efficacité du traitement (18).

Ces patients présentaient en outre un profil psychopathologique plus sévère, notamment au niveau des scores de dépression et d'alexithymie, et une qualité de vie nettement moins bonne, ce qui peut contribuer à la résistance au baclofène.

Par ailleurs la comparaison de ces deux groupes permet de mettre en évidence une moindre diminution spontanée de l'appétence pour les aliments salés et sucrés chez les patients résistants. Chez l'animal, le baclofène entraînerait une réduction de l'appétence pour les aliments gras (95,96). Pour les aliments sucrés, les études sont plus partagées (95,97).

De plus, il est intéressant de souligner que les scores de recherche de nouveauté sont plus faibles dans le groupe résistant, même si la différence n'est pas significative. Or cette dimension de recherche de nouveauté est spécifique du système de récompense et constituerait un facteur de vulnérabilité des conduites addictives.

Ce score de recherche de nouveauté plus faible, associé au craving également plus faible à l'inclusion, ainsi que la moindre diminution d'appétence pour le sucré-salé à 6 mois, posent la question de l'importance de la composante addictive chez ces patients, par comparaison à ceux qui répondent au baclofène.

En résumé, cette comparaison sur les six premiers mois permet d'identifier des caractéristiques qui pourraient constituer des facteurs de résistance au traitement par baclofène: un IMC élevé (49kg/m²), un recours plus fréquent à la chirurgie bariatrique, une HPN prédominante, une alexithymie et des scores de dépression plus élevés, une moins bonne qualité de vie, des fluctuations pondérales et enfin une inobservance thérapeutique. Une étude sur des effectifs plus importants permettrait de confirmer ces résultats.

3. Limites et biais de l'étude

3.1. Limites générales

La principale limite de cette étude est due à l'absence de groupe contrôle, puisque tous les patients ont été traités par baclofène. Ces résultats devront être confirmés sur des études contrôlées randomisées afin de pouvoir conclure à l'efficacité du baclofène mais aussi de voir l'incidence de l'effet placebo dans ce type de troubles (98). Cependant une étude contrôlée du baclofène versus placebo a déjà mis en évidence une efficacité significative sur le BED (50).

Une autre limite de cette étude est le faible effectif initial de notre échantillon. Cependant seulement 15% des patients ont abandonné ce qui est relativement faible par rapport à d'autres études où on retrouve des taux de 39% dans le cadre d'une prise en charge essentiellement nutritionnelle de l'obésité (74), ou de 33% lors de prises en charge associant thérapie cognitivo-comportementale, diététique et traitements pharmacologiques (86).

3.2. Biais de sélection

La totalité des patients inclus dans cette étude souffraient de compulsions alimentaires résistantes évoluant depuis plus de 5 ans et en échec thérapeutique de toute prise en charge conventionnelle (nutritionnelle, psychothérapique ou pharmacologique). Il s'agit donc d'un groupe particulier pour lequel il est possible que des déterminants psychopathologiques et addictifs soient surreprésentés et donc que notre échantillon réponde particulièrement à un traitement addictolytique.

3.3. Biais méthodologique

D'autre part, sur le plan méthodologique, la prescription de baclofène s'intègre à une prise en charge personnalisée addictologique. Il sera nécessaire par la suite de pouvoir distinguer les effets du baclofène indépendamment d'une prise en charge addictologique globale qui constitue déjà une originalité thérapeutique parmi les prises en charge habituelles des troubles des conduites alimentaires.

D'autre part, le fait que la prescription de baclofène ne soit pas standardisée dans cette étude pourrait apparaître comme un biais. En effet la variation des doses journalières et du plan de prise pour chaque patient peut induire une perte de comparabilité.

Cependant, dans le cadre de cette étude, les patients présentaient des troubles avec de multiples facettes (différence d'intensité du craving, moment des crises dans la journée) pour lesquels la prescription se devait d'être personnalisée dans la mesure où les besoins de chacun étaient différents.

Tous les patients ont ainsi bénéficié d'une prescription individualisée répondant au mieux au profil de leurs troubles, de plus, tous les éléments intercurrents au traitement ont été notifiés et comparés.

Par ailleurs, la nécessité d'adaptation de la prescription est due également aux propriétés pharmacocinétiques de la molécule (délai et durée d'action) ainsi que la galénique (une forme à libération prolongée serait d'un grand intérêt dans ce type de prise en charge).

3.4. Biais statistique

La taille relativement faible de l'échantillon peut induire quelques biais statistiques notamment pour les résultats des sous groupes ne comptant que quatre patients malgré l'utilisation de tests non paramétriques. Ces résultats sont à confirmer sur des effectifs plus larges, notamment concernant le groupe de patientes boulimiques.

4. Perspectives

Le baclofène a démontré dans cette étude son action sur les capacités de contrôle des patients face à leurs troubles. En effet chez les patients en surpoids et obèses, le baclofène favoriserait l'augmentation du contrôle sur l'alimentation ce qui permettrait ainsi de diminuer les crises compulsives d'hyperphagies, de BED ou de grignotages et de ce fait une perte de poids.

A l'inverse, chez les patientes normopondérales boulimiques restrictives le baclofène a montré une tendance à diminuer l'hypercontrôle alimentaire induisant une diminution du nombre de crises compulsives de purges permettant de ce fait une prise de poids chez ces patientes. Au vu de l'effectif très réduit de ce sous groupe il s'agit là d'une hypothèse qu'il serait intéressant de confirmer sur un échantillon plus important.

Si le baclofène confirme avoir une action sur la capacité de contrôle, on pourrait même envisager cela chez des patientes souffrant d'anorexie pure.

Grâce à tous les éléments recueillis au cours de cette étude, nous serions par ailleurs en mesure de proposer un protocole d'aide à la prescription de baclofène dans le domaine des compulsions alimentaires. En effet nous avons pu constater qu'il n'existe pas de dose efficace consensuelle en raison de la variété des types de CA et de leurs intensités.

Ce protocole serait basé sur deux notions : la tolérance et la psychoéducation du patient. Il pourrait se décomposer en trois phases :

- Phase 1 : augmentation progressive des doses journalière en fonction de la tolérance du patient avec une gestion des éventuels effets indésirables par instauration de pallier à posologie constante.

- Phase 2 : rendre autonome le patient vis-à-vis de son traitement pour gérer ses crises compulsives et organiser son plan de prise en tenant compte du délai d'action du baclofène d'une demi heure et de l'intervalle thérapeutique moyen de 4 heures entre deux prises.

- Phase 3 : ajuster le schéma de traitement en fonction des nouvelles exigences du patient suite à la modification des repères alimentaires. Les critères de réévaluation dépendent du craving de chaque patient, c'est lui qui exprime si la dose atteinte permet un soulagement suffisant ou s'il est nécessaire de continuer l'augmentation de la posologie.

Il est donc indispensable de pouvoir proposer une prescription personnalisée à chaque patient en fonction du profil de ses compulsions, qui pourra ensuite être adaptée selon la tolérance de chacun. Dans tous les cas la prescription de baclofène devra obligatoirement être associée à une psychothérapie afin d'obtenir un effet synergique de ces deux types de prises en charge qui sont complémentaires.

S'agissant d'un médicament utilisé hors AMM dans ce contexte, l'idéal serait de mettre en place un système multidisciplinaire à l'instar du dispositif collégial CAMTEA (Consultations d'Avis Multidisciplinaires de Traitements d'Exception en Addictologie) initié au CHU de Lille (99). Ainsi, un système regroupant les disciplines d'addictologie, de psychothérapie, de diététique, de pharmacologie et de pharmacovigilance permettrait une prise en charge optimale et sécurisée des patients.

TITRE

**ÉTUDE DU BACLOFÈNE DANS LES COMPULSIONS ALIMENTAIRES
RÉSISTANTES : EFFICACITÉ, TOLÉRANCE ET MODALITÉS DE PRESCRIPTION**

CONCLUSION

Les troubles des conduites alimentaires représentent un ensemble d'entités cliniques possédant chacune des caractéristiques particulières. Cependant, l'aspect compulsif de ces troubles apparaît comme étant le dénominateur commun, et de plus en plus d'arguments mettent en évidence des mécanismes neurobiologiques similaires entre les compulsions alimentaires et les addictions.

L'arsenal thérapeutique habituel pour ce type de troubles comprend une prise en charge nutritionnelle et psychothérapique éventuellement associée à un traitement pharmacologique. Cependant l'efficacité reste modérée à long terme et de nombreux patients se trouvent en échec thérapeutique. C'est dans ce contexte que le baclofène, qui a déjà montré des résultats prometteurs dans le domaine des addictions, semble être une alternative intéressante pour le traitement des compulsions alimentaires.

Cette étude compassionnelle prospective évaluait l'efficacité du baclofène sur une cohorte de 27 patients présentant des compulsions alimentaires résistantes et bénéficiant déjà d'une prise en charge globale (psychothérapique, diététique et pharmacologique).

Les résultats ont montré que sous baclofène, 15 patients en surcharge pondérale ont perdu du poids sans consigne restrictive et les patientes boulimiques avec comportement purgatoire, dont l'IMC était faible, ont repris du poids. Quels que soient l'IMC à l'inclusion et la variation pondérale, tous les types de compulsions alimentaires ont diminué parallèlement à la diminution du craving, et la majorité des dimensions psychopathologiques se sont améliorées, que ce soit l'intensité de l'anxiété, de la dépression, la qualité de vie, l'impulsivité ou l'alexithymie.

D'après l'étude des dimensions psychopathologiques de l'alimentation, le baclofène entraînerait une atténuation du contrôle chez les patients restrictifs et une augmentation de ce contrôle chez les patients obèses.

En revanche, les patients qui n'ont pas perdu de poids sur les 6 premiers mois présentaient un profil psychopathologique et anamnestique particulier (IMC plus élevé, recours plus fréquent à la chirurgie bariatrique, hyperphagie nocturne prédominante, fluctuations pondérales et inobservance thérapeutique plus fréquentes, alexithymie et dépression plus élevées avec une moins bonne qualité de vie).

A 6 mois les effets secondaires les plus fréquents étaient par ordre décroissant l'asthénie, la somnolence, la sécheresse buccale, et l'insomnie. Tous les effets secondaires s'atténaient voire disparaissaient après une période de stabilisation de la posologie. Sur le plan biologique, un cas de diabète insipide a été signalé.

Cette étude renforce l'hypothèse de l'existence de processus addictifs sous-jacents aux troubles des conduites alimentaires, que les patients présentent un hyper contrôle ou une perte de contrôle sur l'alimentation. Ce travail a permis d'identifier l'importance d'adapter la prescription au profil clinique ainsi qu'à l'efficacité et à la tolérance de chaque patient, et donc de la nécessité d'une prescription individualisée.

Ces résultats nécessitent bien sûr d'être confirmés sur des échantillons plus larges, dans des études contrôlées et randomisées.

Cependant, la prescription du baclofène semble être un outil intéressant qui pourrait s'intégrer à une prise en charge pluridisciplinaire, globale et personnalisée, mais qui en l'absence d'AMM, doit rester encadrée et sécurisée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 21/12/2014

LE DOYEN

A circular blue stamp from the University of Grenoble Alpes, Faculty of Pharmacy. The text around the stamp reads "UNIVERSITE JOSEPH FOURRIER" at the top and "FACULTE DE PHARMACIE GRENOBLE" at the bottom. A handwritten signature in blue ink is written across the stamp.

Pr. Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to Pr. Christophe RIBUOT.

Pr. Christophe RIBUOT

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Basdevant A, Laville M, Lerebours E. *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Paris, France: Flammarion médecine-sciences; 2001.723 p.
2. American psychiatric association, éditeur. *DSM-5: diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington (D. C.), Etats-Unis, Royaume-Uni; 2013.947 p.
3. Fairburn CG, Bohn K. Eating disorder NOS (EDNOS): an example of the troublesome « not otherwise specified » (NOS) category in DSM-IV. *Behav Res Ther.* juin 2005; 43(6): 691-701.
4. American Psychiatric Association. *Feeding and Eating Disorders, Fact sheet*, [Internet]. www.dsm5.org. 2013 [consulté le 28 sept 2014]
5. Fairburn CG, Cooper Z, Bohn K, O'Connor ME, Doll HA, Palmer RL. The severity and status of eating disorder NOS: implications for DSM-V. *Behav Res Ther.* août 2007; 45(8): 1705-15.
6. Smink FRE, van Hoeken D, Oldehinkel AJ, Hoek HW. Prevalence and severity of DSM-5 eating disorders in a community cohort of adolescents. *Int J Eat Disord.* sept 2014;47(6): 610-9.
7. Fairburn CG, Harrison PJ. Eating disorders. *Lancet.* 1 févr 2003;361(9355):407-16.
8. Mitchell JE, Devlin MJ, de Zwaan M, Crow SJ, Peterson CB. *Binge-Eating Disorder: Clinical Foundations and Treatment - Diagnosis and Epidemiology of Binge-Eating Disorder*. Cambridge Univ Press; 2008
9. Fairburn CG, Welch SL, Hay PJ. The classification of recurrent overeating: the « binge eating disorder » proposal. *Int J Eat Disord.* mars 1993;13(2):155-9.
10. Wilfley DE, Wilson GT, Agras WS. The clinical significance of binge eating disorder. *Int J Eat Disord.* 2003;34 Suppl:S96-106.
11. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253.
12. Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, Bowman BA. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet.* 5 juill 2014;384(9937):45-52.
13. National Center for Health Statistics (US). *Health, United States, 2012: With Special Feature on Emergency Care*. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics (US); 2013
14. Jeffery RW, Drewnowski A, Epstein LH, Stunkard AJ, Wilson GT, Wing RR, et al. Long-term maintenance of weight loss: current status. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc.* janv 2000;19(1 Suppl):5-16.

15. NICE. Eating Disorders: Core Interventions in the Treatment and Management of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders. Leicester (UK): British Psychological Society (UK); 2004
16. American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders, third edition. American Psychiatric Association. Am J Psychiatry. juill 2006;163(7 Suppl):4-54.
17. Grilo CM, Masheb RM, White MA, Gueorguieva R, Barnes RD, Walsh BT, et al. Treatment of binge eating disorder in racially and ethnically diverse obese patients in primary care: randomized placebo-controlled clinical trial of self-help and medication. Behav Res Ther. juill 2014;58:1-9.
18. Steffen KJ, Roerig JL, Mitchell JE, Uppala S. Emerging drugs for eating disorder treatment. Expert Opin Emerg Drugs. mai 2006;11(2):315-36.
19. Schienle A, Schäfer A, Hermann A, Vaitl D. Binge-eating disorder: reward sensitivity and brain activation to images of food. Biol Psychiatry. 15 avr 2009;65(8):654-61.
20. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. Lancet. 3 févr 2001;357(9253):354-7.
21. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD. Images of desire: food-craving activation during fMRI. NeuroImage. déc 2004;23(4):1486-93.
22. Pelchat ML. Of human bondage: food craving, obsession, compulsion, and addiction. Physiol Behav. juill 2002;76(3):347-52.
23. Volkow ND, Wise RA. How can drug addiction help us understand obesity? Nat Neurosci. mai 2005;8(5):555-60.
24. Guardia D, Rolland B, Karila L, Cottencin O. GABAergic and glutamatergic modulation in binge eating: therapeutic approach. Curr Pharm Des. 2011;17(14):1396-409.
25. Landry Y, Gies J-P. Pharmacologie: des cibles à la thérapeutique. Paris, France: Dunod, DL 2014; 2014.499 p.
26. Bowery NG. GABAB receptor: a site of therapeutic benefit. Curr Opin Pharmacol. févr 2006;6(1):37-43.
27. Bowery NG. GABAB receptor pharmacology. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1993;33:109-47.
28. Koob GF, Sanna PP, Bloom FE. Neuroscience of Addiction. Neuron. sept 1998;21(3):467-76.
29. Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. Trends Neurosci. 1 nov 1999;22(11):521-7.
30. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit : Baclofène Zentiva 10mg comprimés. 2013 [consulté le 14 oct 2014]. Disponible sur: agence-prd.ansm.sante.fr

31. Falch E, Hedegaard A, Nielsen L, Jensen BR, Hjeds H, Krogsgaard-Larsen P. Comparative stereostructure-activity studies on GABAA and GABAB receptor sites and GABA uptake using rat brain membrane preparations. *J Neurochem.* sept 1986;47(3):898-903.
32. Costantino G, Macchiarulo A, Entrena Guadix A, Pellicciari R. QSAR and molecular modeling studies of baclofen analogues as GABA(B) agonists. Insights into the role of the aromatic moiety in GABA(B) binding and activation. *J Med Chem.* 24 mai 2001;44(11):1827-32.
33. 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.
34. 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 Oxf Oxfs.* oct 2002;37(5):504-8.
35. Ameisen O. Le dernier verre. *DENOEL*; 2008. 298 p.
36. ANSM. Recommandation Temporaire d'Utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance : Protocole de suivi des patients. 2014.
37. Holderness CC, Brooks-Gunn J, Warren MP. Co-morbidity of eating disorders and substance abuse review of the literature. *Int J Eat Disord.* juill 1994;16(1):1-34.
38. Bulik CM, Klump KL, Thornton L, Kaplan AS, Devlin B, Fichter MM, et al. Alcohol use disorder comorbidity in eating disorders: a multicenter study. *J Clin Psychiatry.* juill 2004;65(7):1000-6.
39. Herzog DB, Franko DL, Dorer DJ, Keel PK, Jackson S, Manzo MP. Drug abuse in women with eating disorders. *Int J Eat Disord.* juill 2006;39(5):364-8.
40. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry.* 1 févr 2007;61(3):348-58.
41. Corwin RL, Avena NM, Boggiano MM. Feeding and reward: perspectives from three rat models of binge eating. *Physiol Behav.* 25 juill 2011;104(1):87-97.
42. Corwin RLW, Babbs RK. Rodent models of binge eating: are they models of addiction? *ILAR J Natl Res Counc Inst Lab Anim Resour.* 2012;53(1):23-34.
43. Filip M, Frankowska M, Sadakierska-Chudy A, Suder A, Szumiec L, Mierzejewski P, et al. GABAB receptors as a therapeutic strategy in substance use disorders: Focus on positive allosteric modulators. *Neuropharmacology.* 24 juin 2014;
44. Brebner K, Childress AR, Roberts DCS. A potential role for GABA(B) agonists in the treatment of psychostimulant addiction. *Alcohol Alcohol Oxf Oxfs.* oct 2002;37(5):478-84.

45. Ling W, Shoptaw S, Majewska D. Baclofen as a cocaine anti-craving medication: a preliminary clinical study. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* mai 1998;18(5):403-4.
46. Stromberg MF. The effect of baclofen alone and in combination with naltrexone on ethanol consumption in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* août 2004;78(4):743-50.
47. Assadi SM, Radgoodarzi R, Ahmadi-Abhari SA. Baclofen for maintenance treatment of opioid dependence: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *BMC Psychiatry.* 18 nov 2003;3:16.
48. Buda-Levin A, Wojnicki FHE, Corwin RL. Baclofen reduces fat intake under binge-type conditions. *Physiol Behav.* 15 sept 2005;86(1-2):176-84.
49. Broft AI, Spanos A, Corwin RL, Mayer L, Steinglass J, Devlin MJ, et al. Baclofen for binge eating: an open-label trial. *Int J Eat Disord.* déc 2007;40(8):687-91.
50. Corwin RL, Boan J, Peters KF, Ulbrecht JS. Baclofen reduces binge eating in a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Behav Pharmacol.* sept 2012;23(5-6):616-25.
51. Arima H, Oiso Y. Positive effect of baclofen on body weight reduction in obese subjects: a pilot study. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2010;49(19):2043-7.
52. Aigner M, Treasure J, Kaye W, Kasper S, WFSBP Task Force On Eating Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* sept 2011;12(6):400-43.
53. Carraz J, Perroud A. *Anorexie et boulimie: approche dialectique.* Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2009.235 p.
54. Michaud P. Mesurer l'appétence avec l'échelle ETIAM en recherche et en clinique quotidienne. *Courr Addict.* 2004;6:80-4.
55. Van Strien T, Frijters JER, van Staveren WA, Defares PB, Deurenberg P. The predictive validity of the Dutch Restrained Eating Scale. *Int J Eat Disord.* 1 mai 1986;5(4):747-55.
56. Lluch A. *Identification des conduites alimentaires par approches nutritionnelles et psychométriques : implications thérapeutiques et préventives dans l'obésité humaine [Thèse].* Nancy 1; 1995.
57. De Lauzon B, Romon M, Deschamps V, Lafay L, Borys J-M, Karlsson J, et al. The Three-Factor Eating Questionnaire-R18 is able to distinguish among different eating patterns in a general population. *J Nutr.* sept 2004;134(9):2372-80.
58. Garner DM. *Eating disorder inventory-2. Professional manual.* Odessa, FL : Psychological Assessment Resources. 1991.
59. Henderson M, Freeman CP. A self-rating scale for bulimia. The « BITE ». *Br J Psychiatry J Ment Sci.* janv 1987;150:18-24.

60. Bouvard M. Questionnaires et échelles d'évaluation de la personnalité. Paris, France: Elsevier-Masson, impr. 2009; 2009.329 p.
61. Guelfi J. Questionnaire anamnestique expérimental [Internet]. Evaluation clinique standardisée en psychiatrie. 1993. Disponible sur: <http://www.ecsp.fr>
62. Hermann U. AMDP anamnestic data: foundations, structure and functions. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1983;20:35-45.
63. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
64. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. nov 1995;51(6):768-74.
65. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. juin 1983;67(6):361-70.
66. Friedman S, Samuelian JC, Lancrenon S, Even C, Chiarelli P. Three-dimensional structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in a large French primary care population suffering from major depression. *Psychiatry Res*. 30 nov 2001;104(3):247-57.
67. Zech E, Luminet O, Rimé B, Wagner H. Alexithymia and its measurement. Confirmatory factor analyses of the twenty-item Toronto Alexithymia Scale and the Bermond-Vorst alexithymia questionnaire. *Eur J Personal*. 1999;(13):511-32.
68. Loas G, Otmani O, Fremaux D, Lecercle C, Dufлот M, Delahousse J. [External validity, reliability and basic score determination of the Toronto Alexithymia Scales (TAS and TAS-20) in a group of alcoholic patients]. *L'Encéphale*. févr 1996;22(1):35-40.
69. Loas G, Otmani O, Verrier A, Fremaux D, Marchand MP. Factor analysis of the French version of the 20-Item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). *Psychopathology*. 1996; 29(2):139-44.
70. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*. juin 1987;44(6):573-88.
71. Pelissolo A, Notides C, Pezous A, Lepine J. Le modèle de Cloninger appliqué aux toxicomanies. *Neuro-Psy*. 1998;(13):24-31.
72. Pelissolo A, Mallet L, Baleyte J-M, Michel G, Cloninger CR, Allilaire J-F, et al. The Temperament and Character Inventory-Revised (TCI-R): psychometric characteristics of the French version. *Acta Psychiatr Scand*. août 2005;112(2):126-33.
73. Cottraux J, Blackburn IM. *Thérapies cognitives des troubles de la personnalité*. Paris, France; 1995.244 p.

74. Buscemi S, Castellini G, Batsis JA, Ricca V, Sprini D, Galvano F, et al. Psychological and behavioural factors associated with long-term weight maintenance after a multidisciplinary treatment of uncomplicated obesity. *Eat Weight Disord EWD*. déc 2013;18(4):351-8.
75. Hay P. Quality of life and bulimic eating disorder behaviors: findings from a community-based sample. *Int J Eat Disord*. mai 2003;33(4):434-42.
76. Gruzca RA, Przybeck TR, Cloninger CR. Prevalence and correlates of binge eating disorder in a community sample. *Compr Psychiatry*. avr 2007;48(2):124-31.
77. Claudino AM, de Oliveira IR, Appolinario JC, Cordás TA, Duchesne M, Sichieri R, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topiramate plus cognitive-behavior therapy in binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry*. sept 2007;68(9):1324-32.
78. Grilo CM, Masheb RM, Salant SL. Cognitive behavioral therapy guided self-help and orlistat for the treatment of binge eating disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 15 mai 2005;57(10):1193-201.
79. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*. déc 1993;18(3):247-91.
80. Greene P. Baclofen in the treatment of dystonia. *Clin Neuropharmacol*. août 1992;15(4):276-88.
81. 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.
82. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. avr 2005;40(2):147-50.
83. Leung NY, Whyte IM, Isbister GK. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas EMA*. févr 2006;18(1):77-82.
84. Volkow ND, Wang G-J, Tomasi D, Baler RD. Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. janv 2013;14(1):2-18.
85. Corcos M, Flament M, Jeammet P. Les conduites de dépendance: dimensions psychopathologiques communes. Paris, France: Masson; 2003.424 p.
86. Dalle Grave R, Calugi S, Corica F, Di Domizio S, Marchesini G, QUOVADIS Study Group. Psychological variables associated with weight loss in obese patients seeking treatment at medical centers. *J Am Diet Assoc*. déc 2009;109(12):2010-6.
87. Polivy J, Herman CP. Dieting and binging. A causal analysis. *Am Psychol*. févr 1985;40(2):193-201.
88. Lowe MR, Levine AS. Eating motives and the controversy over dieting: eating less than needed versus less than wanted. *Obes Res*. mai 2005;13(5):797-806.

89. Foster GD, Wadden TA, Swain RM, Stunkard AJ, Platte P, Vogt RA. The Eating Inventory in obese women: clinical correlates and relationship to weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* août 1998;22(8):778-85.
90. Vogels N, Westerterp-Plantenga MS. Successful long-term weight maintenance: a 2-year follow-up. *Obes Silver Spring Md.* mai 2007;15(5):1258-66.
91. McGuire MT, Wing RR, Klem ML, Lang W, Hill JO. What predicts weight regain in a group of successful weight losers? *J Consult Clin Psychol.* avr 1999;67(2):177-85.
92. Cuntz U, Leibbrand R, Ehrig C, Shaw R, Fichter MM. Predictors of post-treatment weight reduction after in-patient behavioral therapy. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* mai 2001;25 Suppl 1:S99-101.
93. Hainer V, Kunesova M, Bellisle F, Hill M, Braunerova R, Wagenknecht M. Psychobehavioral and nutritional predictors of weight loss in obese women treated with sibutramine. *Int J Obes* 2005. févr 2005;29(2):208-16.
94. Brower KJ, Perron BE. Sleep disturbance as a universal risk factor for relapse in addictions to psychoactive substances. *Med Hypotheses.* mai 2010;74(5):928-33.
95. Corwin RL, Wojnicki FH. Baclofen, raclopride, and naltrexone differentially affect intake of fat and sucrose under limited access conditions. *Behav Pharmacol.* sept 2009;20(5-6):537-48.
96. Berner LA, Bocarsly ME, Hoebel BG, Avena NM. Baclofen suppresses binge eating of pure fat but not a sugar-rich or sweet-fat diet. *Behav Pharmacol.* oct 2009;20(7):631-4.
97. Anstrom KK, Cromwell HC, Markowski T, Woodward DJ. Effect of baclofen on alcohol and sucrose self-administration in rats. *Alcohol Clin Exp Res.* juin 2003;27(6):900-8.
98. Blom TJ, Mingione CJ, Guerdjikova AI, Keck PE, Welge JA, McElroy SL. Placebo response in binge eating disorder: a pooled analysis of 10 clinical trials from one research group. *Eur Eat Disord Rev J Eat Disord Assoc.* mars 2014;22(2):140-6.
99. Rolland B, Deheul S, Danel T, Bordet R, Cottencin O. [A system of prescriptions without drug approval: example of baclofen]. *Thérapie.* déc 2010;65(6):511-8.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Echelle Temporelle d'Intensité de l'Appétence Moyenne (ETIAM)

2 - Quantification du Craving (ETIAM) : Décrire l'envie de consommer des aliments aux différents moments de la journée à l'aide des valeurs 0 à 5, et pour chaque type de TCA

- 0 = absente
- 1 = légère et facile à repousser
- 2 = modérée, demandant un effort pour être repoussée, mais pas permanente
- 3 = insistante, provoquant une tension anxieuse
- 4 = obsédante, mais encore contrôlée au prix d'une tension presque douloureuse
- 5 = incontrôlable, provoquant nécessairement la prise alimentaire

B	HP	G	BED	AUTRES

- au lever ?
- dans la matinée, entre le lever et le repas de midi ?
- au repas de midi ?
- dans l'après-midi, avant 17h ?
- après 17h et avant le repas du soir ?
- au repas du soir ?
- dans la soirée, après le repas du soir ?

ANNEXE 2 : Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ)

Vous trouverez dans les pages qui suivent un certain nombre de questions concernant vos habitudes alimentaires. Lisez attentivement chaque question et marquez d'une croix la case correspondant à la réponse que vous considérez comme la meilleure. Vous ne devez donner qu'une réponse par question. Votre première impression est souvent la meilleure, ne vous attardez donc pas trop longtemps sur chaque question.

1. Quand vous êtes irrité (e), avez-vous envie de manger?

- Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent
 Je ne suis jamais irrité (e)

2. Si vous trouvez un plat savoureux, en mangez-vous plus que d'habitude?

- Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

3. Avez-vous envie de manger lorsque vous n'avez rien à faire?

- Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent
 J'ai toujours quelque chose à faire

4. Quand vous avez pris un peu de poids, mangez-vous moins que d'habitude?

- Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent
 Je ne perds jamais de poids

5. Avez-vous envie de manger lorsque vous êtes déprimé (e) ou découragé (e)?

- Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent
 Je ne suis jamais déprimé (e) ou découragé (e)

6. Si un plat paraît appétissant par son odeur ou son aspect, en mangez-vous plus que d'habitude?

- Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

7. Vous arrive-t-il de refuser de la nourriture ou des boissons que l'on vous offre parce que vous voulez faire attention à votre poids?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

8. Avez-vous envie de manger lorsque vous vous sentez seul (e)?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

Je ne me sens jamais seul (e)

9. Quand vous voyez ou vous sentez quelque chose d'appétissant, l'envie vous prend-elle de manger?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

Je ne me sens jamais abandonné (e)

10. Quand vous vous sentez abandonné (e), avez-vous envie de manger?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

11. Aux repas, essayez-vous de manger moins que ce que vous auriez envie de manger?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

12. Si vous disposez de quelque chose d'appétissant, le mangez-vous immédiatement?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

13. Quand vous êtes fâché (e), avez-vous envie de manger?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

Je ne suis jamais fâché (e)

14. Surveillez-vous exactement ce que vous mangez?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

15. Lorsque vous passez devant une boulangerie, l'envie vous prend-elle d'acheter quelque chose d'appétissant?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

16. Lorsque quelque chose de désagréable vous attend, avez-vous envie de manger?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

17. Mangez-vous volontairement des nourritures peu caloriques?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

18. Lorsque vous voyez d'autres personnes manger, l'envie vous prend-elle également de manger?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

19. Quand vous avez trop mangé, mangez-vous moins le lendemain que d'habitude?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

Je ne mange jamais trop

20. Avez-vous envie de manger lorsque vous êtes inquiet (e), soucieux (euse) ou tendu (e)?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

Je ne suis jamais inquiet (e), soucieux (euse) ou tendu (e)

21. Pouvez-vous résister à des nourritures délicieuses?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

22. Mangez-vous volontairement un peu moins pour ne pas grossir?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

23. Quand quelque chose vous contrarie ou ne se déroule pas comme vous le souhaitiez, avez-vous envie de manger?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

24. Si vous passez devant un snack-bar ou un café, avez-vous envie de d'entrer prendre quelque chose de bon?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

25. Lorsque vous êtes énervé (e), avez-vous envie de manger?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

Je ne suis jamais énervé (e)

26. Essayez-vous de ne pas manger entre les repas parce que vous surveillez votre poids?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

27. Mangez-vous plus que d'habitude en voyant d'autres gens manger?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

28. Avez-vous envie de manger quand vous vous ennuyez ou quand vous ne tenez pas en place?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

Je ne m'ennuie jamais ou je suis toujours calme

29. Pendant la soirée, essayez-vous de ne pas manger parce que vous surveillez votre poids?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

30. Quand vous êtes anxieux (euse), avez-vous envie de manger?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

Je ne suis jamais anxieux (euse)

31. Lorsque vous mangez, tenez-vous compte de votre poids?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

32. Lorsque vous êtes déçu (e), avez-vous envie de manger?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

Je ne suis jamais déçu (e)

33. Quand vous préparez un repas, avez-vous tendance à manger quelque chose?

Jamais Rarement Parfois Souvent Très souvent

ANNEXE 3 : Three Factor Eating Questionnaire -Revised 18 (TFEQ-R18)

	4	3	2	1
	Entièrement vrai	Assez vrai	Assez faux	Complètement faux
Q1	Quand je sens une odeur de grillade ou que je vois un morceau de viande juteux, je trouve très difficile de me retenir de manger même si je viens de terminer un repas.			
Q2	A table, je prends délibérément de petites parts comme moyen de contrôler mon poids.			
Q3	Quand je me sens anxieux (se), je me surprends à manger.			
Q4	Parfois, lorsque je commence à manger, j'ai l'impression que je ne vais pas pouvoir m'arrêter.			
Q5	Lorsque je suis avec quelqu'un qui mange, cela me donne souvent assez faim pour manger aussi.			
Q6	Quand j'ai le cafard, il m'arrive souvent de manger trop.			
Q7	La vue d'un aliment appétissant me donne souvent tellement faim que je suis obligé de manger tout de suite.			
Q8	J'ai si faim que j'ai souvent l'impression que mon estomac est un puit sans fond.			
Q9	Comme j'ai toujours faim, il m'est difficile d'arrêter de manger avant d'avoir terminé mon assiette.			
Q10	Lorsque je me sens seul (e), je me console en mangeant.			
Q11	A table, je me retiens volontairement de manger pour ne pas prendre du poids.			
Q12	J'évite de manger certains aliments car ils me font grossir.			
Q13	J'ai toujours assez faim pour manger à n'importe quelle heure.			

14. À quels moments avez-vous une sensation de faim ?

Uniquement à l'heure des repas	1
Parfois entre les repas	2
Souvent entre les repas	3
Presque tout le temps	4

15. Vous arrive-t-il d'éviter de « faire des provisions » d'aliments qui vous tentent ?

Jamais ou presque	1
Rarement	2
Souvent	3
Presque toujours	4

16. Avez-vous tendance à manger volontairement moins que vous n'en avez envie ?

Pas du tout	1
Un peu	2
Modérément	3
Fortement	4

17. Vous arrive-t-il de vous « empiffrer » bien que vous n'ayez pas faim ?

Jamais	1
Rarement	2
Parfois	3
Fortement	4

18. Sur une échelle allant de 1 à 8, où

1. 1 signifie « pas de restriction du tout sur l'alimentation » (c'est-à-dire que vous mangez ce que vous voulez, quand vous voulez)

2. et 8 « une restriction importante » (c'est-à-dire que vous limitez en permanence la prise alimentaire sans jamais craquer), quel chiffre donnez-vous ? Entourez le chiffre qui correspond le mieux à votre cas.

1 2 3 4 5 6 7 8

ANNEXE 4 : Eating Disorder Inventory version 2

M.P. OLMSTED et J. POLIVY (1984)

ED12 : D.M. GARNER 1991

Traduction française :

S. CRIQUILLION-DOUBLET, J.D. GUELFY, P. GORWOOD, C. FOULON

Outil d'évaluation

NOM :

PRENOM :

SEXE : AGE : DATE :

N° DOSSIER :

POIDS ACTUEL : , Kg. TAILLE : , m.

	Toujours	Habituellement	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
1 Je mange des sucreries ou des aliments riches en sucre ou féculents sans me sentir tendu(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Je trouve que mon estomac est trop gros.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 J'aimerais pouvoir retrouver la sécurité de mon enfance.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 J'ai tendance à manger lorsque je suis contrarié(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Je me gave de nourriture.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 J'aimerais pouvoir être plus jeune.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Je pense à faire un régime.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 J'ai peur lorsque mes sentiments sont trop forts.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Je trouve que mes cuisses sont trop grosses.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Je me sens inefficace.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Je me sens extrêmement coupable après avoir trop mangé.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 Je pense que mon estomac est juste à la bonne taille.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13 Seule une réussite extraordinaire a de l'importance pour ma famille.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 La période la plus heureuse de la vie, c'est l'enfance.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15 J'exprime mes sentiments ouvertement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Toujours	Habituellement	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
16 Je suis terrifié(e) par l'idée de prendre du poids.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17 Je fais confiance aux autres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18 Je me sens seul(e) au monde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19 Je suis satisfait(e) de ma silhouette.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20 En général, dans la vie courante, je maîtrise les choses.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21 Je n'arrive pas à savoir quelle émotion je ressens.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22 Je préfère être adulte plutôt qu'enfant.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23 Je communique facilement avec les autres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24 J'aimerais être quelqu'un d'autre.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25 J'exagère ou je donne trop d'importance au poids.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26 J'arrive à identifier clairement les émotions que je ressens.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27 Je ne me sens pas à la hauteur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28 Il m'est arrivé de continuer à « bouffer » en sentant que je ne pouvais pas m'arrêter.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29 Quand j'étais enfant, je faisais tout pour éviter de décevoir mes parents et mes professeurs.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30 J'ai d'étroites relations avec les gens.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31 J'aime la forme de mes fesses.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32 Je suis préoccupé(e) par le désir d'être plus mince.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33 Je ne sais pas ce qui se passe en moi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34 J'ai du mal à exprimer mes émotions aux autres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35 Les exigences de l'âge adulte sont trop fortes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36 Je déteste ne pas être le (la) meilleur(e) en quelque chose.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37 Je me sens sûr(e) de moi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38 Je pense à me gaver de nourriture.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Toujours	Habituellement	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
39 Je suis heureux(e) de ne plus être enfant.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40 Je n'arrive pas à savoir si j'ai faim ou non.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41 J'ai une piètre opinion de moi-même.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42 Je sens que je suis à la hauteur (de mes ambitions).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43 Mes parents se sont toujours attendus à ce que je sois excellent(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44 J'ai peur de ne pas contrôler mes sentiments.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45 J'ai l'impression d'avoir des hanches trop fortes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46 Je mange modérément devant les autres et je me gave quand ils sont partis.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47 Je me sens ballonné(e) après avoir mangé un repas normal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48 Je trouve que les gens sont plus heureux quand ils sont enfants.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49 Si je prends un kilo, j'ai peur de continuer à prendre du poids.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50 Je trouve que je suis quelqu'un de valable.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51 Quand je suis contrarié(e), je ne sais plus si je suis triste, si j'ai peur ou si je suis en colère.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52 Je pense que je dois faire les choses parfaitement ou ne pas les faire du tout.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53 J'ai dans la tête qu'il faut que je vomisse pour perdre du poids.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
54 J'ai besoin de garder une certaine distance avec les gens (je me sens mal à l'aise si quelqu'un essaie de trop se rapprocher de moi).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55 Je trouve que mes cuisses sont juste à la bonne taille.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56 Je me sens vide intérieurement (sur le plan émotionnel).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
57 J'arrive à parler de mes pensées ou de mes sentiments.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58 Les meilleures années de votre vie viennent à l'âge adulte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59 Je trouve que mes fesses sont trop grosses.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60 J'ai des sentiments que je n'arrive pas à identifier clairement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Toujours	Habituellement	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
61 Il m'arrive de manger ou de boire en cachette.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
62 Je trouve que mes hanches sont tout à fait à la bonne taille.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
63 J'ai des objectifs extrêmement ambitieux.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
64 Quand je suis contrarié(e), j'ai peur de commencer à manger.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
65 Les gens que j'aime vraiment finissent par me décevoir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
66 J'ai honte de mes faiblesses.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
67 Les autres diraient de moi que je suis émotionnellement instable.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
68 Je voudrais avoir le contrôle absolu des besoins de mon corps.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
69 Je me sens détendu(e) dans la plupart des situations de groupe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
70 Je dis les choses de manière impulsive, et regrette aussitôt de les avoir dites.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
71 Je cherche par tous les moyens à éprouver du plaisir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
72 Je dois faire attention à ma tendance à abuser des drogues.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
73 Je suis « à l'aise » avec la plupart des gens.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
74 Je me sens piégé(e) dans les relations.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
75 L'abnégation (le renoncement de moi-même) me rend plus fort(e) spirituellement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
76 Les gens comprennent mes vrais problèmes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
77 J'ai des idées bizarres que je ne peux m'ôter de la tête.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
78 Manger pour le plaisir est un signe de faiblesse morale.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
79 J'ai tendance à faire des accès de colère ou de rage.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
80 J'ai l'impression que les gens m'accordent la confiance que je mérite.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
81 Je dois faire attention à ma tendance à abuser de l'alcool.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
82 Je pense que se détendre est tout simplement une perte de temps.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
83 Les autres diraient que je m'irrite facilement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANNEXE 5 : Bulimic Investigatory test of Edinburgh

Nom : Date :

Entourez la réponse correcte. Répondre en considérant les quatre dernières semaines.

1. Mangez-vous quotidiennement selon un schéma régulier ? OUI NON
2. Faites-vous un régime strict ? OUI NON
3. Si vous abandonnez une fois votre régime, est-ce un échec ? OUI NON
4. Calculez-vous les calories de tout ce que vous mangez, même lorsque vous ne suivez pas de régime ? OUI NON
5. Vous arrive-t-il de jeûner pendant toute une journée ? OUI NON
6. Si oui, à quelle fréquence ? (encerclez le chiffre approprié)

- 1) une fois seulement
- 2) de temps en temps
- 3) une fois par semaine
- 4) deux à trois fois par semaine
- 5) tous les deux jours

7. Avez-vous recours aux moyens suivants pour perdre du poids ? (pour chaque moyen, répondez en fonction de l'échelle suivante)

Jamais	Occasionnellement	1 fois/sem.	2-3 fois/sem.
0	2	3	4
	Quotidiennement	2-3 fois/jour	5 fois/jour ou plus
	5	6	7

Coupe-faim : Laxatifs :
Diurétiques : Vomissements provoqués :

8. Votre schéma d'alimentation perturbe-t-il sévèrement votre vie ? OUI NON
9. Diriez-vous que la nourriture domine votre vie ? OUI NON
10. Vous arrive-t-il de manger sans arrêt et de ne cesser que lorsque vous ressentez un malaise physique ? OUI NON
11. Y a-t-il des moments où vous ne pouvez plus penser à rien d'autre qu'à la nourriture ? OUI NON
12. Mangez-vous raisonnablement quand vous êtes en compagnie tout en vous rattrapant quand vous êtes seul(e) ? OUI NON
13. Pouvez-vous toujours vous arrêter de manger quand vous le voulez ? OUI NON
14. Vous est-il arrivé d'éprouver un besoin irrésistible de manger d'énormes quantités de nourriture ? OUI NON

15. Avez-vous tendance à beaucoup manger lorsque vous êtes angoissé(e) ? OUI NON
16. Êtes-vous terrifié(e) à l'idée de devenir gros(se) ? OUI NON
17. Vous est-il arrivé de manger de grandes quantités de nourriture rapidement (en dehors des repas) ? OUI NON
18. Avez-vous honte de vos habitudes alimentaires ? OUI NON
19. Craignez-vous de ne plus avoir le contrôle sur la quantité de nourriture que vous mangez ? OUI NON
20. Vous raccrochez-vous à la nourriture pour vous réconforter ? OUI NON
21. Pouvez-vous laisser des restes sur votre assiette à la fin des repas ? OUI NON
22. Cachez-vous aux autres combien vous mangez ? OUI NON
23. La faim détermine-t-elle la quantité de ce que vous mangez ? OUI NON
24. Vous est-il arrivé de dévorer irrésistiblement d'énormes quantités de nourriture ? OUI NON
25. Si oui, cela vous rend-il très malheureux(-se) ? OUI NON
26. Lorsque vous dévorer d'énormes quantités de nourriture, le faites-vous uniquement en cachette ? OUI NON
27. A quelle fréquence moyenne le faites-vous ? (encerclez le chiffre approprié)
- 1) presque jamais
 - 2) une fois par mois
 - 3) une fois par semaine
 - 4) deux à trois fois par semaine
 - 5) quotidiennement
 - 6) deux à trois fois par jour
28. Seriez-vous capable de faire des démarches considérables pour satisfaire ce besoin irrésistible de manger ? OUI NON
29. Vous sentez-vous très coupable quand vous mangez trop ? OUI NON
30. Vous arrive-t-il de manger en cachette ? OUI NON
31. Considérez-vous vos habitudes alimentaires comme normales ? OUI NON
32. Vous considérez-vous comme un(e) mangeur(-se) impulsif(-ve) ? OUI NON
33. Votre poids fluctue-t-il de plus de 2 kg par semaine ? OUI NON

ANNEXE 6 A et 6 B : Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) et Qualité de vie

6 A ANXIETE - DEPRESSION

Je me sens tendu ou énervé

- Jamais
- De temps en temps
- Souvent
- La plupart du temps

J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- Pas du tout
- Un peu mais cela ne m'inquiète pas
- Oui mais ce n'est pas trop grave
- Oui, très nettement

Je me fais du souci

- Très occasionnellement
- Occasionnellement
- Assez souvent
- Très souvent

Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté

- Oui, quoi qu'il arrive
- Oui, en général
- Rarement
- Jamais

J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- Jamais
- Parfois
- Assez souvent
- Très souvent

J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- Pas du tout
- Pas tellement
- Un peu
- Oui, c'est tout à fait le cas

J'éprouve des sensations soudaines de panique

- Jamais
- Pas très souvent
- Assez souvent
- Vraiment très souvent

Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- Oui, tout autant
- Pas autant
- Un peu seulement
- Presque plus

Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- Autant que par le passé
- Plus autant qu'avant
- Vraiment moins qu'avant
- Plus du tout

Je suis de bonne humeur

- La plupart du temps
- Assez souvent
- Rarement
- Jamais

J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- Jamais
- Parfois
- Très souvent
- Presque toujours

Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- J'y prête autant d'attention qu'avant
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais
- Plus du tout

Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- Autant qu'avant
- Un peu moins qu'avant
- Bien moins qu'avant
- Presque jamais

Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou télé

- Souvent
- Parfois
- Rarement
- Très rarement

6 B QUALITE DE VIE

Indiquer la sévérité (de 0 à 8) pour chacune des 6 questions : 0 (pas du tout) ; 2 (légèrement) ; 4 (nettement) ; 6 (sévèrement) ; 8 (très sévèrement, activité impossible) ; chiffres impairs (1, 3, 5, 7) pour des sévérités intermédiaires.

- 1 - Travail (ou tâches ménagères) : à quel point est-il perturbé ?
- 2 - Loisirs en commun (sorties, voir des amis, cafés, clubs...) : à quel point sont-ils perturbés ?
- 3 - Loisirs individuels (lire, jardiner, couture, promenade...) : à quel point sont-ils perturbés ?
- 4 - Vie familiale : à quel point est-elle perturbée ?
- 5 - Vie sexuelle : à quel point est-elle perturbée ?
- 6 - Appétit : à quel point est-il perturbé ?

ANNEXE 7 : Tableau de suivi des patients

	Inclusion (Dr Carraz) Date de début de prescription:	V1 Sem pres: Date:	V2 Sem pres: Date:	V3 Sem pres: Date:	V4 Sem pres: Date:	V5 Sem pres: Date:	V6 Sem pres: Date:
Critères d'inclusion	X						
Critères de non inclusion	X						
Recueil du consentement écrit	X						
Bilan biologique* (M0+M6)	X						
Livret de prescription du Baclofène							
Poids		X	X	X	X	X	X
Craving (Echelle ETIAM)		X	X	X	X	X	X
Effets secondaires		X	X	X	X	X	X
Qualité de vie (M0+M6)		X					X
Echelle d'Edinburgh (M0+M6)		X					X
Autres questionnaires							
MINI 5.0		X					
Questionnaire anamnestique expérimental		X					
TCI-R		X					
TAS-20 (M0+M6)		X					X
BIS 11 (M0+M6)		X					X
EDI-2 (M0+M6)		X					X
HAD (M0+M6)		X					X
DEBQ (M0+M6)		X					X
TFEQ-R18 (M0+M6)		X					X
Posologie							

* γGT, PAL, ASAT, ASAT, Lipase, Bilirubine, TP, NFS, CRP, Ionogramme, Urée, Créatinine, HbA1C, Cholesterol, HDL, LDL, Triglycérides

ETIAM : Echelle Temporelle d'Intensité et d'Appétence Moyenne

MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview

TCI-R : Temperament and Character Inventory-Revised (1999)

TAS-20 : Toronto Alexithymia Scale

BIS 11 : Barratt Impulsiveness Scale

EDI-2 : Eating Disorder Inventory

HAD : Hospital Anxiety and Depression Scale

DEBQ: the Dutch Eating Behaviour Questionnaire

TFEQ-R 18 ITEMS: Three Factor Eating Questionnaire-Revised 18 items

ANNEXE 8 : Lettre d'information au médecin traitant

**PÔLE PLURIDISCIPLINAIRE
DE MEDECINE**



**CLINIQUE UNIVERSITAIRE
D'ADDICTOLOGIE**

Responsable : **Pr M. Dematteis**
RPPS 10002996352
Cadre de Santé : I. Séries
Tél. 04 76 76 87 72

La Tronche, le

**Consultations Hospitalières
d'Addictologie**
Hôpital A. Michallon
RDC Haut - Hall Vercors
Tél. 04 76 54 24 29

Pr M. Dematteis
RPPS 10002996352
Dr L. Pennel
RPPS 10100177525
Dr A. Jean-Samain
RPPS 1000310653010003106530
Dr M. Mallaret
RPPS 10002983723

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

Centre Hauquelin
1, rue Hauquelin
38000 Grenoble
Tél. 04 76 54 24 29
Fax 04 76 44 18 19

Dr A. Godefroy
RPPS 10002979176
Dr J. Lebaud
RPPS 10003102828

**Unité de Soins Externes
d'Addictologie**
Hôpital de La Tronche
Tél. 04 76 76 52 84
Fax 04 76 76 59 97

Dr L. Pennel
RPPS 10100177525
Dr A. Jean-Samain
RPPS 10003106530
Dr M. Mallaret
RPPS 10002983723

Cher confrère,

Je vous informe que votre patient(e)

Monsieur, Madame

né(e) le

a été inclus(e) dans un protocole de recherche qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité du Baclofène sur les troubles des conduites alimentaires.

Il s'agit d'une prescription compassionnelle de Baclofène, c'est-à-dire une prescription indiquée chez des patients souffrant de compulsions alimentaires et en impasse thérapeutique.

Les patients sont inclus suite à une consultation avec le Docteur CARRAZ puis ils sont reçus par le Docteur PENNEL au CHU de Grenoble pour une évaluation clinique complète.

Tout au long du protocole les patients doivent poursuivre la psychothérapie avec le Docteur CARRAZ et se rendre au moins tous les mois au CHU pour une réévaluation du schéma thérapeutique, de la tolérance et de l'efficacité du traitement.

La prescription est individualisée car il n'existe pas de posologie standard. Les patients ne doivent en aucun cas diminuer ou augmenter fortement leur traitement, et surtout l'arrêter brutalement. En cas de nécessité d'adaptation des traitements concomitants, nous nous mettrons en lien avec vous.

Veillez agréer l'expression de nos salutations confraternelles,

**Professeur DEMATTEIS Maurice,
Addictologue**

**Dr PENNEL Lucie,
Psychiatre**

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE

CS 10217 - 38043 Grenoble Cedex 9 - Standard 04 76 76 75 75
www.chu-grenoble.fr - N°SIREN : 263 800 302 - N° FINESS : 38 07800 80

ANNEXE 9 : Tableaux complets des résultats

Comparaison AVANT-APRES du groupe AVEC perte de poids (N=15)						
	M0 (m, e-t)		M6 (m, e-t)		Z	p
poids	113,7	29,5	106,9	30,1	-3,422	0,001
IMC	40,6	9,8	38,1	10	-3,408	0,001
intensité du craving par jour	20,2	10,1	4,7	4,6	-3,412	0,001
boissons majoritairement sucrées (N, %)	2	13,3%	0	0%		1,000
sport (N,%)	1	6,60%	4	26,7%		0,375
Evolution des compulsions alimentaires (CA)						
type de CA						
HPP (nombre de crises par semaine)	10,3	9,1	5,7	6,9	-1,643	0,100
HPN (nombre de crises par semaine)	0,5	1,8	0,5	1,8	0	1,000
Grignotage (nombre d'heures par semaine)	31,7	36,4	0,3	1	-2,547	0,011
BED (nombre de crises par semaine)	5,6	6,6	1,7	2,9	-2,01	0,044
Boulimie (nombre de crises par semaine)	0,9	3,6	0	0	-1	0,317
Edinburgh						
Edinburgh symptômes	22,7	2,8	12,8	8,1	-3,045	0,002
Edinburgh sévérité	5,8	4,8	2,7	3,9	-3,072	0,002
EDI						
EDI recherche de la minceur	9,1	6	6,8	5,5	-1,927	0,054
EDI boulimie	8,7	4,5	1,7	2,7	-3,307	0,001
EDI insatisfaction par rapport à son corps	20,7	5,6	17,1	7,9	-2,046	0,041
EDI inefficacité	11,7	7,3	7	5,7	-2,833	0,005
EDI perfectionnisme	5	2,8	4,7	3,8	-0,581	0,562
EDI méfiance interpersonnelle	6,1	4,5	5,4	4,2	-0,81	0,418
EDI conscience intéroceptive	7,8	5,8	4,2	4,7	-2,559	0,010
EDI peur de la maturité	2,3	3,1	1,5	1,7	-1,011	0,312
EDI ascétisme	5,3	3,9	4,4	3,6	-1,114	0,265
EDI contrôle des pulsions	3,1	3,4	2,2	2,5	-2,069	0,039
EDI insécurité sociale	6,3	3	5,1	2,9	-1,657	0,098
DEBQ						
DEBQ restriction	2,4	0,9	2,7	0,9	-0,817	0,414
DEBQ émotivité	4,1	0,6	3,0	1	-3,236	0,001
DEBQ externalité	3,6	0,7	2,9	0,6	-2,768	0,006
TEFQ						
TEFQ restriction cognitive	34,1	23,5	37,0	25,8	-0,724	0,469
TEFQ alimentation incontrôlée	62,5	20,8	36,2	22,9	-3,048	0,002
TEFQ alimentation émotionnelle	79,3	12,5	51,6	29,8	-2,833	0,005
Evolution des caractéristiques psychopathologiques						
intensité de l'anxiété et de la dépression (HAD)						
anxiété HAD	10,8	4,1	7,7	4,2	-2,804	0,005
dépression HAD	9,4	5,1	5,5	3,9	-3,305	0,001

qualité de vie	25,3	10,4	14,5	11	-3,3	0,001
impulsivité (BIS-11)						
impulsivité attentionnelle	19,8	4,9	17,4	3,3	-2,21	0,027
impulsivité motrice	23	4,6	22,4	5,3	-0,871	0,384
difficulté de planification	28,1	4,4	27,2	3,8	-1,079	0,281
score total	70,9	11,7	67,1	10,4	-1,729	0,084
alexithymie (TAS-20)						
difficulté à identifier les sentiments	19,3	4	15,5	5,1	-2,489	0,013
difficulté à décrire les sentiments	15,1	3,5	12,9	3,8	-1,803	0,071
pensées tournées vers l'extérieur	19,6	4,4	18,1	5	-1,465	0,143
score total	54	8,8	47,4	9	-3,193	0,001

Comparaison AVANT-APRES du groupe NORMOPONDÉRAL (N=4)						
	M0 (m, e-t)		M6 (m, e-t)		Z	p
poids	56	9,9	58,3	9	-1,732	0,083
IMC	19,6	2,7	20,3	2,4	-1,461	0,144
intensité du craving par jour	20,5	4,4	8,5	2,6	-1,826	0,068
boissons majoritairement sucrées (N, %)	0	0%	0,0	0%		
sport (N,%)	1	25%	3,0	75%	4	0,500
introduction d'un tt (AD) durant les 6 mois			4	100%		
Rq: ATCD de traitement par AD = 3 (75%)						

Evolution des compulsions alimentaires (CA)						
type de CA						
HPP (nombre de crises par semaine)	1,8	3,5	1,8	3,5	0	1,000
HPN (nombre de crises par semaine)	0	0	0	0	0	1,000
Grignotage (nombre d'heures par semaine)	0	0	0	0	0	1,000
BED (nombre de crises par semaine)	0	0	0	0	0	1,000
Boulimie (nombre de crises par semaine)	23,8	27,5	5,0	3,7	-1,095	0,273
Edinburgh						
Edinburgh symptômes	26,5	1,7	20,3	8,8	-1,461	0,144
Edinburgh sévérité	14,8	5,3	9	4	-1,461	0,144
EDI						
EDI recherche de la minceur	14,5	2,4	8,3	4,8	-1,841	0,066
EDI boulimie	15,3	4,3	9,3	9,6	-1,604	0,109
EDI insatisfaction par rapport à son corps	15,5	8,1	12,0	7,1	-0,921	0,357
EDI inefficacité	12,3	9,4	10,5	5,8	-0,365	0,715
EDI perfectionnisme	4,75	2,9	4,3	3	-0,816	0,414
EDI méfiance interpersonnelle	8,75	5,1	8,0	5,9	-1,342	0,180
EDI conscience intéroceptive	16	7,3	14,0	11,1	-0,552	0,581
EDI peur de la maturité	2,25	2,6	2,0	1,4	-0,184	0,854
EDI ascétisme	7	1,8	6,3	3,6	-0,378	0,705
EDI contrôle des pulsions	3,25	2,9	6	2,2	-1,289	0,197
EDI insécurité sociale	3,25	1,9	4,5	3	-1,633	0,102

DEBQ							
DEBQ restriction	3,93	1	3,3	0,9	-1,069	0,285	
DEBQ émotivité	4,15	0,8	3,4	1,2	-0,73	0,465	
DEBQ externalité	3,6	0,9	2,9	0,7	-1,826	0,068	
TEFQ							
TFEQ restriction cognitive	58,3	29,19	45,8	12,3	-1,069	0,285	
TFEQ alimentation incontrôlée	72,2	33,35	50,9	23,1	-1,461	0,144	
TFEQ alimentation émotionnelle	86,1	16,65	66,7	27,2	-1,342	0,180	
Evolution des caractéristiques psychopathologiques							
intensité de l'anxiété et de la dépression (HAD)							
anxiété HAD	11,5	6,5	9,5	4	-0,184	0,854	
dépression HAD	12,5	4,7	8,5	5,3	-0,73	0,465	
qualité de vie	24,8	8,4	19,8	12,5	-0,365	0,715	
impulsivité (BIS-11)							
impulsivité attentionnelle	21,8	5,9	21,5	2,6	-0,184	0,854	
impulsivité motrice	24,3	5,9	23,3	5	-0,921	0,357	
difficulté de planification	27,0	5,7	30,0	8,3	-1,461	0,144	
score total	73,0	15,6	74,8	15,3	-0,736	0,461	
alexithymie (TAS-20)							
difficulté à identifier les sentiments	24,5	6,6	26,0	6,6	-0,365	0,715	
difficulté à décrire les sentiments	19,5	1,3	16,8	1,5	-1,841	0,066	
pensées tournées vers l'extérieur	21,3	9,6	20,5	4,5	-0,368	0,713	
score total	65,3	11,9	63,0	9,2	-0,73	0,465	

Comparaison AVANT-APRES du groupe SANS PERTE DE POIDS (N=4)							
	M0 (m, e-t)		M6 (m, e-t)		Z	p	
poids	132,3	28,2	135,5	30	-1,6	0,102	
IMC	49,1	10,2	50,3	10,8	-1,826	0,068	
intensité du craving par jour	15,3	7,6	10,5	6,7	-1,6	0,109	
boissons majoritairement sucrées (N, %)	0	0%	0,0	0%			
sport (N,%)	0	0%	0,0	0%			
Evolution des compulsions alimentaires (CA)							
type de CA							
HPP (nombre de crises par semaine)	3,5	7	2,3	4,5	-1	0,317	
HPN (nombre de crises par semaine)	11,3	11,3	1,5	1,7	-1,633	0,102	
Grignotage (nombre d'heures par semaine)	7	14	0	0	-1	0,317	
BED (nombre de crises par semaine)	7	9,9	3,5	7	-1,414	0,157	
Boulimie (nombre de crises par semaine)	0	0	0	0	0	1,000	
Edinburgh							
Edinburgh symptômes	24	1,2	22	2,8	-0,736	0,461	
Edinburgh sévérité	6	1,2	5,5	2,4	-0,535	0,593	

EDI						
EDI recherche de la minceur	13	4,2	11,3	4,6	-0,816	0,414
EDI boulimie	10	6,3	6,3	3	-1,841	0,066
EDI insatisfaction par rapport à son corps	26,5	0,6	26,0	1,4	-0,447	0,655
EDI inefficacité	15,5	7,5	11,5	8,5	-1,826	0,068
EDI perfectionnisme	4,8	3,9	6,5	4,7	-1,841	0,066
EDI méfiance interpersonnelle	5,5	4,4	5,5	4,4	0	1,000
EDI conscience intéroceptive	11	6,9	8,5	4,7	-1,604	0,109
EDI peur de la maturité	7,3	9,4	8,3	8,8	-0,378	0,705
EDI ascétisme	6,3	2,9	6	2,3	-0,447	0,655
EDI contrôle des pulsions	4	2,4	3	2,4	-0,736	0,461
EDI insécurité sociale	5,3	2,6	4,8	1,9	-0,378	0,705
DEBQ						
DEBQ restriction	2,6	1,6	2,6	1	-0,368	0,713
DEBQ émotivité	3,6	1,1	3,1	0,6	-1,342	0,180
DEBQ externalité	3,3	0,7	3,0	0,5	-1,633	0,102
TEFQ						
TEFQ restriction cognitive	44,5	27,9	33,4	33,6	-1,604	0,109
TEFQ alimentation incontrôlée	60,2	20,4	50	12,3	-1,069	0,285
TEFQ alimentation émotionnelle	69,5	27,8	50	21,3	-1,633	0,102
Evolution des caractéristiques psychopathologiques						
intensité de l'anxiété et de la dépression (HAD)						
anxiété HAD	10,3	2,5	7,8	2,2	-1,473	0,141
dépression HAD	12,5	3,1	10,8	2,2	-0,73	0,465
qualité de vie	27,8	9,5	26,3	3,3	-0,184	0,854
impulsivité (BIS-11)						
impulsivité attentionnelle	18,3	2,9	19,7	1,5	-1,342	0,180
impulsivité motrice	20,8	1,7	18,7	2,1	-1,633	0,102
difficulté de planification	24	1,4	23,3	2,1	-0,816	0,414
score total	63	2,2	61,7	0,6	-1	0,317
alexithymie (TAS-20)						
difficulté à identifier les sentiments	22,8	6,2	24	3	-1,089	0,276
difficulté à décrire les sentiments	15,3	4,6	16,3	5,5	-0,447	0,655
pensées tournées vers l'extérieur	18	3,4	16,7	2,1	-0,535	0,593
score total	56	13,4	57	9,8	-1,069	0,285

*Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :



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



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



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



Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».



ÉTUDE DU BACLOFÈNE DANS LES COMPULSIONS ALIMENTAIRES RÉSISTANTES : EFFICACITÉ, TOLÉRANCE ET MODALITÉS DE PRESCRIPTION

Résumé

Introduction : L'obésité et les compulsions alimentaires semblent partager des mécanismes neurobiologiques communs avec les addictions pour lesquelles l'utilisation du baclofène depuis quelques années montre des résultats prometteurs.

Objectifs : Évaluer l'efficacité du baclofène dans les compulsions alimentaires (CA) chez des patients en impasse thérapeutique. Dans un second temps, identifier des critères cliniques et psychopathologiques prédictifs d'une réponse thérapeutique, évaluer la tolérance et caractériser les modalités de prescription du baclofène.

Méthode : Il s'agit d'une étude compassionnelle, prospective, non contrôlée, de l'efficacité d'un traitement par baclofène chez 27 patients présentant des CA qui évoluent depuis plus de 5 ans. Une évaluation de l'évolution de différents paramètres a été réalisée : le poids, l'intensité et la fréquence des CA, le craving, certaines caractéristiques psychopathologiques et la tolérance biologique.

Résultats : Sur les 6 mois de traitement, 56% des patients ont perdu du poids sans consigne restrictive. Par ailleurs quelle que soit la variation pondérale, tous les types de compulsions alimentaires ont diminué parallèlement à la diminution du craving. Une prédominance d'hyperphagie nocturne ne semble pas constituer une indication privilégiée pour un traitement par baclofène. Malgré une dose journalière moyenne de 150mg de baclofène, les effets indésirables sont principalement bénins et transitoires.

Conclusion : Cette étude a montré que le baclofène semble agir sur les capacités de contrôle des patients face à leurs troubles. Elle a permis de préciser la nécessité d'une prescription personnalisée.

Mots clés : obésité, compulsions alimentaires, baclofène, addiction, psychoéducation, tolérance