



HAL
open science

Les perspectives dans la prise en charge thérapeutique de l'alcool-dépendance

Leslie Bellec

► **To cite this version:**

Leslie Bellec. Les perspectives dans la prise en charge thérapeutique de l'alcool-dépendance. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01758776

HAL Id: dumas-01758776

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01758776>

Submitted on 5 Jun 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.

N° d'ordre :

ANNÉE 2016



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Leslie Bellec

**Les perspectives
dans la prise
en charge
thérapeutique de
l'alcool-dépendance**

**Thèse soutenue à Rennes
le 22 juin 2016**

devant le jury composé de :

Isabelle MOREL

Professeur à la faculté de Pharmacie de l'Université
de Rennes 1 / *président*

Damien PUISSANT

Docteur en Pharmacie, titulaire de la Pharmacie du
Pont de Chateaudun à Rennes / *examineur*

Nicolas MARIE

Docteur en Pharmacie, Praticien au Centre
Hospitalier Guillaume Régnier à Rennes / *directeur
de thèse*

N° d'ordre :

ANNÉE 2016



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Leslie Bellec

**Les perspectives
dans la prise
en charge
thérapeutique de
l'alcool-dépendance**

**Thèse soutenue à Rennes
le 22 juin 2016**

devant le jury composé de :

Isabelle MOREL

Professeur à la faculté de Pharmacie de l'Université
de Rennes 1 / *président*

Damien PUISSANT

Docteur en Pharmacie, titulaire de la Pharmacie du
Pont de Chateaudun à Rennes / *examineur*

Nicolas MARIE

Docteur en Pharmacie, Praticien au Centre
Hospitalier Guillaume Régnier à Rennes / *directeur
de thèse*

ANNEE 2015-2016
Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BOUSTIE Joël	X	HDR	
2	BURGOT Gwenola	X	HDR	X
3	DONNIO Pierre Yves	X	HDR	X
4	FAILI Ahmad		HDR	
5	FARDEL Olivier	X	HDR	X
6	FELDEN Brice	X	HDR	
7	GAMBAROTA Giulio		HDR	
8	GOUGEON Anne	X	HDR	
9	LAGENTE Vincent	X	HDR	
10	LE CORRE Pascal	X	HDR	X
11	LORANT (BOICHOT) Elisabeth		HDR	
12	MOREL Isabelle	X	HDR	X
13	SERGEANT Odile	X	HDR	
14	SPARFEL-BERLIVET Lydie	X	HDR	
15	TOMASI Sophie	X	HDR	
16	URIAC Philippe	X	HDR	
17	VAN DE WEGHE Pierre		HDR	
18	VERNHET Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BUREAU Loïc	X		
2	DAVOUST Noëlle	X	HDR	

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CILLARD Josiane	X	HDR	
2	GUILLOUZO André		HDR	

MAITRES DE CONFERENCES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	ABASQ-PAOFI	Marie-Laurence		
2	ANINAT	Caroline	X	HDR
3	AUGAGNEUR	Yoann		
4	BEGRICHE	Karima		
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn		
7	BRUYERE	Arnaud	X	
8	BUNETEL	Laurence	X	
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X	
10	COLLIN	Xavier	X	
11	CORBEL	Jean-Charles	X	HDR
12	DAVID	Michèle	X	HDR
13	DELALANDE	Olivier		
14	DELMAIL	David		
15	DION	Sarah		
16	DOLLO	Gilles	X	HDR X
17	GILOT	David		HDR
18	GOUAULT	Nicolas		HDR
19	HITTI	Eric		
20	JEAN	Mickaël		
21	LEUREUR	Valérie		HDR
22	LE FERREC	Eric	X	
23	LE PABIC	Hélène		
24	LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice		
25	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	
26	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR
27	MINET	Jacques	X	HDR
28	MOURET-PLEIBER	Liza		
29	NOURY	Fanny		
30	PINEL-MARIE	Marie-Laure		
31	PODECHARD	Normand		
32	POTIN	Sophie	X	X
33	RENAULT	Jacques	X	HDR
34	ROUILLON	Astrid		

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	ÉICQUEL	Thomas	X	X

ATER

1	SMIDA	Imen		
2	PASCREAU	Gaëtan		
3	SAVARY	Camille		
4	ALHARETH	Khairallah		

REMERCIEMENTS

Au Pr. Isabelle Morel, merci pour les cours que vous nous avez prodigués pendant notre cursus, pour votre disponibilité et vos compétences ; et surtout, pour avoir accepté de présider ma thèse.

Au Dr. Nicolas Marie, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. J'ai été particulièrement sensible à votre encadrement, à votre aide sur tous les plans, à votre gentillesse et à vos qualités de pharmacien.

Au Dr. Damien Puissant, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Plus important, merci pour tout ce que tu m'as appris au cours de l'année que j'ai passé dans ta pharmacie, pour ta bonne humeur, ton sérieux, ta compréhension ... Tout ce qui fait que tu es un pharmacien sur qui on veut prendre exemple, et pour qui c'est un plaisir de travailler. Et merci aussi à Lucile, avec qui j'ai compris et appris plein de choses, et beaucoup ri !

À toute l'équipe de la Pharmacie de Port Haliguen, un grand merci ! Vous m'avez accueillie, appris, et surtout donné le goût de l'officine pour tout ce qu'elle contient de formidable ! J'ai grandi à vos côtés ... Plus spécialement, merci à toi Nathalie. Te voir exercer ton métier avec tant d'envie est communicatif ; tu es capable de soulever des montagnes et tu me motives à faire de même ...

À toute l'équipe de la pharmacie de Bréquigny, merci pour ce stage au cours duquel vous m'avez accompagnée. Il m'a tant appris sur le plan professionnel, comme personnel. Merci à Mr et Mme Davoust pour leur humanité et leur professionnalisme.

Mme Davoust, je tiens à vous dire spécialement merci. D'une part, pour vos interventions à la faculté qui sont un réel plaisir, et pour votre passion de l'officine qui nous incite à nous dépasser toujours plus en termes de connaissances et de compétences. D'autre part, merci pour la gentillesse, la compréhension, voire l'affection, dont vous avez fait preuve à mon égard ...

Et un clin d'œil à Isabelle et Virginie en souvenir de leur bonne humeur et de nos moments thés-gâteaux ...

À mon noyau familial Merci n'est pas suffisant ! Sans votre soutien sans faille, vos éclats de rire, votre joie de vivre, vos petits mots doux, vos grandes marques d'affection, et tout le reste, je n'en serais pas là ! Papa, maman, frérot, Elise, les loulous, soeurette, Tiéfou, vous êtes ma cure de bien être !

À toute ma famille, vous êtes formidablement drôles, chaleureux, avenants, généreux, et j'en passe ! Merci pour tout ce que vous m'apportez ! Un merci spécial à JMi et Dom, aux frangins d'adoption, à Marionnette et Louissette pour ces derniers mois ...

Aux amis de la famille, merci d'être des tontons, des tatas, d'aimer la mer, les vagues sans trop de remous, les bananiers, les balades à vélo, la cuisine ... Merci pour votre affection et tous ces moments partagés !

À tous les copains et toutes les copines, merci pour tout le « fun » que vous m'avez offert avant et pendant les études, et de continuer après !

Merci pour toutes ces soirées (tisanes, bien sur), les bonnes résolutions non tenues, les week-ends à droite à gauche, les périodes de révisions, les crises de rire pré-exam, les crises de nerfs, les déménagements, les bonnes bouffes, le ski, la plage, le farniente, les phases « speedy gonzales », nos amours, nos envie, nos passions ... Merci d'être vous !

Les copines de fac, vous êtes toutes exceptionnelles ! On en aura passé de bons moments sur les bancs des amphis, ceux de la BU, et ceux des troquets, mais toujours en riant ! À toi bibi, pour ton esprit de chimiste qui me dépassera toujours ! Aux copains-copines qui ont fait que les « petits boulots étudiants » n'étaient pas tant que ça du travail, mais surtout des « petits moments de bonheur ». À ceux avec qui nous avons partagé la même maison, on se ferait bien une bonne raclette, non !? À tous ceux qui répondent présents, pour les bons et les mauvais moments, et auprès de qui la vie est toujours plus belle. Et aussi à ceux qui voulaient des noms ... non !

À tous ceux qui gravitent dans des sphères diverses et variées, vous êtes tous autant de petites bulles d'air qui me sont nécessaires ... D'ailleurs, merci à ceux qui m'ont oxygéné l'esprit ces derniers mois avec des idées de running, piscine, soleil, pluie ...

À vous tous, pour tous ces défis sportifs (au sens propre, comme au figuré) que nous nous sommes lancés, et surtout pour ceux qui ont aboutit, merci ! Nous passons une belle jeunesse !

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	p.19
I. La prise en charge actuelle de l'alcoolodépendance	p.20
A. L'alcoolodépendance, une pathologie biopsychosociale complexe	p.20
1) L'alcool	p.20
1.1. Aspects historiques	p.20
1.2. Aspects pharmacologiques	p.23
1.2.1. Formule chimique	p.23
1.2.2. Pharmacocinétique	p.23
1.2.2.1. Absorption.....	p.23
1.2.2.2. Distribution.....	p.24
1.2.2.3. Métabolisme.....	p.24
1.2.2.4. Élimination.....	p.29
1.2.3. Mécanisme d'action	p.29
1.2.3.1. Action sur le métabolisme.....	p.29
1.2.3.2. Action sur le système nerveux central.....	p.31
2) Aspects cliniques liés à la consommation d'alcool	p.35
2.1. L'ivresse	p.36
2.1.1. Définition	p.36
2.1.2. Symptomatologie	p.37
2.1.2.1. Effets psychiques.....	p.37
2.1.2.2. Effets somatiques.....	p.38
2.1.2.3. Symptômes de sevrage.....	p.39
2.1.2.4. Effets fœtaux de l'alcoolisation.....	p.39
2.1.3. Épidémiologie	p.39
2.2. Continuum entre alcoolisation à risque et alcoolodépendance	p.41
2.2.1. Non usage	p.42
2.2.2. Usage simple	p.42
2.2.3. Mésusage	p.42
2.2.3.1. Usage à risque.....	p.43
2.2.3.2. Usage nocif.....	p.43
2.2.3.3. Alcoolodépendance.....	p.44
2.3. L'alcoolodépendance	p.44
2.2.1. Définition	p.44

2.2.1.1.	Dépendance	p.44
2.2.1.2.	Dépendance psychique	p.47
2.2.1.3.	Dépendance physique	p.49
2.2.2.	Symptomatologie	p.50
2.2.2.1.	Atteintes du système nerveux	p.50
2.2.2.2.	Atteintes métaboliques	p.52
2.2.2.3.	Atteintes du système cardiovasculaire	p.55
2.2.2.4.	Atteintes du système digestif	p.56
2.2.2.5.	Atteintes cancéreuses	p.58
2.2.2.6.	Syndrome de sevrage	p.58
2.2.2.7.	Syndrome d'alcoolisation fœtale	p.59
2.2.3.	Épidémiologie	p.59
2.2.3.1.	Généralités	p.59
2.2.3.2.	Alcoolisation chronique et dépendance	p.60
2.2.3.3.	Description des profils d'alcoolodépendants	p.62
2.2.3.4.	Morbidité	p.65
2.2.3.5.	Mortalité	p.66
3)	Aspects économiques liés à la consommation d'alcool	p.67
B.	La prise en charge thérapeutique de l'alcoolodépendance	p.67
1)	Généralités	p.67
2)	Diagnostic et dépistage	p.68
2.1.	Populations cibles et troubles indicateurs	p.68
2.1.1.	Indicateurs sociaux	p.68
2.1.2.	Indicateurs comportementaux	p.69
2.1.3.	Indicateurs cliniques	p.70
2.1.4.	Résultats biologiques indicateurs	p.71
2.1.4.1.	Gamma-Glutamyl-Transférase (GGT)	p.71
2.1.4.2.	Carbohydre Deficient Transferrin (CDT)	p.71
2.1.4.3.	Volume Globulaire Moyen (VGM)	p.72
2.1.4.4.	Interprétation clinique	p.72
2.2.	Questions et outils de dépistage	p.73
2.2.1.	Mesure de la consommation d'alcool et de la sévérité du mésusage	p.73
2.2.2.	Outils de dépistage ou de repérage	p.74
2.2.2.1.	Test Audit (Alcohol Use Disorders Identification test)	p.74
2.2.2.2.	Test Audit-C	p.76

2.2.2.3.	Questionnaire Cage/Deta	p.77
3)	Modalités de prise en charge	p.77
3.1.	Généralités	p.77
3.2.	Manifestation aiguë	p.78
3.1.1.	Prévention du syndrome de sevrage	p.79
3.1.1.1.	Hydratation	p.80
3.1.1.2.	Apports vitaminiques	p.80
3.1.1.3.	Benzodiazépines	p.82
3.1.2.	Accidents de sevrage	p.85
3.1.2.1.	Pré-délirium tremens	p.85
3.1.2.2.	Délirium tremens	p.86
3.1.3.	Cas particuliers	p.87
3.1.3.1.	Comorbidités psychiatriques	p.87
3.1.3.2.	Comorbidités somatiques	p.89
3.3.	Prévention des rechutes	p.90
3.2.1.	Objectifs	p.90
3.2.1.1.	État des connaissances	p.90
3.2.1.2.	Abstinence	p.91
3.2.1.3.	Modération de la consommation	p.91
3.2.1.4.	Choix de l'objectif thérapeutique	p.92
3.2.2.	Prise en charge psychosociale	p.93
3.2.2.1.	Principes généraux	p.94
3.2.2.2.	Interventions brèves et repérage précoce	p.96
3.2.2.3.	Entretiens motivationnels	p.100
3.2.2.4.	Thérapies cognitivo-comportementales	p.101
3.2.2.5.	Mouvements d'anciens buveurs et d'entraide	p.103
3.2.2.6.	Autres types d'interventions	p.104
3.2.2.7.	Adaptation de la stratégie thérapeutique au profil du patient	p.105
3.2.3.	Prise en charge pharmacologique	p.106
3.2.3.1.	Médicament antabuse : le disulfirame, Espéral®	p.107
3.2.3.2.	Médicaments diminuant l'appétence	p.109
3.2.3.3.	Schéma général de prise en charge	p.119
3.2.4.	Rechutes	p.121
C.	Limites de la prise en charge actuelle	p.121

II.	Les perspectives dans la prise en charge de l'alcool-dépendance	p.123
A.	Évolution des connaissances scientifiques fondamentales et cliniques	p.123
1)	Mécanisme neurobiologique de l'alcool-dépendance	p.124
1.1.	La dopamine et le circuit de récompense	p.124
1.2.	Neuromodulation de l'alcool-dépendance	p.125
1.2.1.	Systèmes cholinergique, glutamatergique et GABAergique	p.126
1.2.1.1.	Acétylcholine	p.126
1.2.1.2.	Glutamate	p.126
1.2.1.3.	GABA	p.127
1.2.1.4.	Autres cibles thérapeutiques issues de l'étude des systèmes de neurotransmission	p.129
1.2.2.	Système noradrénergique	p.131
1.2.3.	Système sérotoninergique	p.133
1.2.3.1.	La sérotonine	p.133
1.2.3.2.	L'interaction entre les systèmes sérotoninergique et noradrénergique	p.134
1.2.4.	Système opioïdérique	p.136
1.2.4.1.	Enképhalines	p.137
1.2.4.2.	Endorphines	p.137
1.2.4.3.	Dynorphines	p.137
1.2.4.4.	« Pan-opioïd »	p.138
1.2.4.5.	Nociceptine	p.138
1.2.5.	Autres facteurs influençant le mécanisme neurobiologique de la dépendance à l'alcool	p.139
1.2.5.1.	Le système endocannabinoïde	p.139
1.2.5.2.	Le neuropeptide S	p.141
1.2.5.3.	L'histamine	p.141
1.2.5.4.	Les récepteurs prurinergeriques	p.141
1.2.5.5.	Le GDNF	p.142
2)	Facteurs de susceptibilité à l'alcool-dépendance	p.144
2.1.	Facteurs environnementaux, personnels et comportementaux	p.144
2.1.1.	Vulnérabilité environnementale	p.144
2.1.2.	Vulnérabilité personnelle	p.145
2.1.3.	Vulnérabilité comportementale	p.145

2.2. Facteurs cognitifs	p.146
2.2.1. Fonctionnalité des régions cérébrales	p.146
2.2.1.1. Les lobes frontaux et le système « réflexif-cognitif »	p.146
2.2.1.2. Les régions limbiques et le système « affectif-automatique »	p.148
2.2.1.3. Développement et maintien de la dépendance	p.149
2.2.2. Endophénotypes morphologiques cérébraux	p.150
2.2.2.1. Anomalies structurelles et volumétriques	p.150
2.2.2.2. Démembrement phénotypique	p.151
2.3. Facteurs génétiques	p.152
2.3.1. Vulnérabilité génétique relative au métabolisme de l'alcool	p.153
2.3.1.1. L'alcool déshydrogénase (ADH)	p.153
2.3.1.2. L'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH)	p.153
2.3.2. Vulnérabilité relative au mécanisme neurobiologique de l'alcool	p.156
2.3.2.1. Polymorphisme génétique au niveau du circuit dopaminergique	p.156
2.3.2.2. Polymorphisme génétique au niveau du circuit sérotoninergique	p.157
2.3.2.3. Polymorphisme génétique au niveau du circuit opioïdérique	p.160
2.3.2.4. Polymorphisme génétique au niveau du circuit glutamatergique	p.160
2.3.2.5. Polymorphisme génétique au niveau du circuit GABAergique	p.160
2.3.2.6. Influence du BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) et son polymorphisme génétique	p.161
2.3.2.7. Influence du CRH-R1 et son polymorphisme génétique	p.161
3) Développement de nouveaux axes de prise en charge en corrélation avec l'évolution de la connaissance de la dépendance à l'alcool	p.162
B. Les traitements en études	p.165
1) Allopathie	p.165
1.1. Pharmacothérapies utilisant le système GABAergique	p.165
1.1.1. Les antiépileptiques et anticonvulsivants	p.165
1.1.1.1. Topiramate	p.166
1.1.1.2. Zonisamide	p.168
1.1.1.3. Gabapentine	p.170
1.1.1.4. Les autres antipsychotiques et anticonvulsivants	p.175
1.1.2. Autres	p.176
1.1.2.1. Oxybate de sodium, Acide γ -hydroxybutyrique, GHB	p.176
1.1.2.2. L'ivermectine	p.183
1.1.2.3. Ganaxolone et Gaboxadol	p.185

1.2. Pharmacothérapies utilisant le système glutamatergique	p.187
1.2.1. Memantine	p.187
1.2.2. Autres : les bêta-lactames	p.191
1.3. Pharmacothérapies utilisant le système dopaminergique	p.194
1.3.1. Les neuroleptiques atypiques	p.194
1.3.1.1. Aripiprazole	p.194
1.3.1.2. Quetiapine	p.197
1.3.1.3. Olanzapine	p.201
1.3.2. Haloperidol	p.204
1.4. Pharmacothérapies utilisant les systèmes adrénergique et acétylcholinergique	p.205
1.4.1. Prazosine	p.205
1.4.2. Varenicline	p.208
1.5. Pharmacothérapies utilisant le système sérotoninergique	p.211
1.5.1. Ondansétron	p.212
1.5.2. Sertraline	p.215
1.5.3. Autres	p.217
1.5.3.1. Amitifadine	p.217
1.5.3.2. Fluoxétine	p.219
1.6. Autres voies d'action : la mifepristone	p.220
1.7. Synthèse des traitements en étude	p.222
1.8. Personnalisation des traitements	p.224
2) Phytothérapie	p.226
2.1. Kudzu	p.227
2.2. Hovenia	p.228
3) Homéopathie	p.230
3.1. Schéma général de la prise en charge homéopathique	p.230
3.2. Les différentes étapes de la prise en charge homéopathique	p.230
3.1.1. Première étape	p.230
3.1.1.1. Lachesis mutus	p.231
3.1.1.2. Nux vomica	p.231
3.1.1.3. Arsenicum album	p.231
3.1.1.4. Natrum muriaticum	p.232
3.1.1.5. Opium	p.232
3.1.2. Deuxième étape	p.233

3.1.2.1.	Phosphorus.....	p.233
3.1.2.2.	Staphysagria.....	p.233
3.1.2.3.	Stramonium.....	p.234
3.1.2.4.	Lachesis mutus.....	p.234
3.1.3.	Troisième étape.....	p.234
3.1.4.	Quatrième étape.....	p.235
3.1.5.	Cinquième étape.....	p.235
3.3.	La place de l'homéopathie au sein de l'arsenal thérapeutique.....	p.236
	CONCLUSION.....	p.237

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Formule semi-développée de l'éthanol	p.23
Figure 2 : Métabolisme de l'alcool. ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : acétaldéhyde déshydrogénase ; MEOS : microsomal ethanol oxidizing system.....	p.25
Figure 3 : Effet du métabolisme de l'alcool sur les autres métabolismes.....	p.30
Figure 4 : Représentation schématique des mécanismes essentiels impliquant les opioïdes endogènes dans la modulation du circuit de récompense.....	p.32
Figure 5 : Observation des ivresses et alcoolisations ponctuelles intensives chez les 15-75 ans en France. Évolution entre 2005 et 2010.....	p.40
Figure 6 : Critères diagnostiques de la dépendance selon la CIM-10« troubles mentaux et des troubles du comportement »	p.45
Figure 7 : Critères diagnostiques d'une addiction selon le DSM-5 « trouble de l'usage d'une substance ».....	p.46
Figure 8 : Effets protecteurs des différents constituants du vin rouge pour la diminution du risque cardiovasculaire.....	p.56
Figure 9 : Consommation quotidienne d'alcool déclarée chez les 20-25 ans et les plus de 65 ans. Différence de genre.....	p.60
Figure 10 : Test Audit. Format utilisé à destination des patients dans les hôpitaux de Paris.....	p.75
Figure 11 : Schéma posologique de prescription du diazépam avec dose de charge dans la prise en charge du pré-délirium tremens.	p.86
Figure 12 : Formule semi-développée du disulfirame.....	p.107
Figure 13 : Formule semi-développée de l'acamprosate.....	p.109
Figure 14 : Formule semi-développée du baclofène.....	p.111
Figure 15 : Formule semi-développée de la naltrexone.....	p.114

Figure 16 : Formule semi-développée du nalméfène.....	p.116
Figure 17 : Neurone dopaminergique de l'aire tegmentale ventrale projetant dans le noyau accumbens et sous le contrôle d'interneurones GABAergiques et opioïdiques.....	p.125
Figure 18 : Schéma des interactions entre les neurones monoaminergiques ascendants et les systèmes glutamatergiques descendants.....	p.132
Figure 19 : Le circuit cérébral de récompense et les neuromédiateurs impliqués. Organisation du système opioïdique.	p.136
Figure 20 : Interaction entre le produit, l'individu et son environnement : facteurs de risque.....	p.144
Figure 21 : Anatomie et zones fonctionnelles du cerveau.	p.147
Figure 22 : Illustration schématique des structures morphologiques du système limbique. Coupe coronale du cerveau.	p.148
Figure 23 : Schématisation de la structure du gène DRD2 codant pour le récepteur D2 de la dopamine.....	p.156
Figure 24 : Schématisation de la structure du gène codant pour le transporteur de la sérotonine. Polymorphisme génétique.....	p.158
Figure 25 : Schématisation des différentes étapes de l'approche translationnelle de la pathologie alcoolique pour le développement de nouvelles pharmacothérapies.....	p.163
Figure 26 : Les phases de développement d'un médicament.....	p.164
Figure 27 : Mécanisme neurobiologique de l'alcoolodépendance. Illustration schématique des différentes cibles de la pharmacothérapie existantes et envisageables.....	p.164
Figure 28 : Formule semi-développée du topiramate.....	p.166
Figure 29 : Formule semi-développée du zonisamide.....	p.168
Figure 30 : Formule semi-développée de la gabapentine.....	p.170
Figure 31 : Formule semi-développée de l'oxybate de sodium.....	p.176

Figure 32 : Formule semi-développée de l'ivermectine.....	p.184
Figure 33 : Formule semi-développée de la Ganaxolone.....	p.185
Figure 34 : Formule semi-développée du Gaboxadol.....	p.185
Figure 35 : Formule semi-développée de la mémantine.....	p.187
Figure 36 : Formule semi-développée de la ceftriaxone.....	p.191
Figure 37 : Formule semi-développée de l'aripiprazole.....	p.194
Figure 38 : Formule semi-développée de la quétiapine.....	p.197
Figure 39 : Formule semi-développée de l'olanzapine.....	p.201
Figure 40 : Formule semi-développée de l'halopéridol.....	p.204
Figure 41 : Formule semi-développée de la prazosine.....	p.205
Figure 42 : Formule semi-développée de la varenicline.....	p.208
Figure 43 : Formule semi-développée de l'ondansetron.....	p.213
Figure 44 : Formule semi-développée de la sertraline.....	p.216
Figure 45 : Formule semi-développée de l'amitifadine.....	p.217
Figure 46 : Formule semi-développée de la mifépristone.....	p.221
Figure 47 : Effets neurobiologiques de l'alcool suggérés par les études protéomiques.....	p.224

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Synthèse des traitements en études constituant de potentielles pharmacothérapies dans la prise en charge de l'alcool-dépendance.	p.223
---	--------------

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACH : Acétylcholine

ACTH : Adréno-Cortico-Trophic Hormone

ADH : Alcool DésHydrogénase

ALAT : Alanine AminoTransférase

ALD : Affection de Longue Durée

ALDH : Acétaldéhyde DésHydrogénase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPA : Alpha-Amino-3-hydroxy-5-Méthyl-4-isoxazole Propionic receptor

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique

ANKK1 : Ankyrin repeat and kinase domain containing

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

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ASAT : Aspartate AminoTransférase

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test

AUTS : Autism Susceptibility candidate gene

BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor

CB : Cannabinoid receptor

CDT : Transferrine désialylée

CFES : Comité Français d'Éducation pour la Santé

CIM : Classification Internationale des Maladies

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

C_{max} : Concentration maximale

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie pour les Travailleurs Salariés

COMT : CatécholOrthoMéthyl Transférase

CRF : Corticotropin Releasing Factor

CRH : Cortico-Releasing Hormone

CYP : Cytochrome P450

DA : Dopamine

DALY : Disability Adjusted Life Years

DAT : Dopamine Active Transporter

Dcd : Dopa DéCarboxylase
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders
EAAT : Excitatory Amino Acid Transporter
FDA : Food Drug Administration
GABA : Acide Gamma-AminoButyrique
GDNF : Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor
GGT : Gamma-Glutamyl-Transférase
GHB : Acide Gamma-HydroxyButyrique
GLT : Glutamate Transporter
Glu : Glutamate
Gly : Glycine
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
KA : Kainic Acid receptor
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
MoCA : Montréal Cognitive Assessment
NA : Noyau Accumbens
NA : Noradrénaline
NAD : Nicotinamide Adénine DiNucléotide
NIAAA : National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
NICE : National collaborating center for mental health
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate receptor
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : Opioid Receptor Like
PKC : Protéine kinase C
PHARES : Par delà le Handicap, Avancer et Réussir des Études Supérieures
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
SLC : Solute Carrier family
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Single-Nucleotide Polymorphism
TDM : Trouble Dépressif Majeur
TDO : Tryptophane-2,3-DiOxygénase
Tmax : Temps d'atteinte de la concentration maximale
TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif
Trp : Tryptophane

UGT : UDP-GlycosylTransferase

VGM : Volume Globulaire Moyen

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

5-HIAA : Acide 5-Hydroxy-Indole-Acétique

5-HT : Sérotonine

INTRODUCTION

L'alcool-dépendance est aujourd'hui considérée comme une pathologie chronique. C'est un problème majeur de santé publique au vu du nombre de personnes atteintes et des conséquences biologiques, psychologiques et sociales qui lui sont liées.

Elle touche 76 millions de personnes dans le monde, dont 23 millions en Europe. En France, l'alcool tient un rôle culturel et social. Selon les données de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), seuls 13,6% des Français ne consomment jamais d'alcool. Cette substance psychoactive concerne donc 86,4 % de la population dont 10% sont en difficulté.

Ces données révèlent que la pathologie ne se déclare pas de façon systématique au contact de l'alcool. Cette observation mène à se demander quels sont les critères de variabilité interindividuelle menant à l'expression, ou non, de la pathologie ; et quels sont les moyens disponibles pour la prise en charge des individus concernés ?

Aussi, moins d'un tiers des patients sont traités pour leur mésusage d'alcool et, parmi eux, plus de la moitié rechutent dans les six mois suivant l'initiation de la prise en charge. Il est donc légitime de s'interroger sur les éléments clé du succès thérapeutique, comme de ses failles, ainsi que sur les alternatives envisageables.

Pour répondre à ces questions, nous verrons l'usage de l'alcool et ses conséquences, ainsi que les différentes modalités de prise en charge actuelle. L'objectif est d'avoir une vision globale de la pathologie alcoolique et du phénomène de dépendance.

Puis, nous établirons l'évolution des connaissances scientifiques permettant de mieux maîtriser la déclaration de la pathologie par le patient, son évolution, son renforcement, et sa réponse à la pharmacothérapie entreprise.

Enfin, nous ferons l'état des lieux des leviers thérapeutiques envisageables, en nous concentrant sur les pharmacothérapies présentant la plus forte probabilité d'être intégrées aux protocoles thérapeutiques de demain.

I. La prise en charge actuelle de l'alcool-dépendance

A. L'alcool-dépendance, une pathologie biopsychosociale complexe

1) L'alcool

1.1. Aspects historiques

La consommation d'alcool est historiquement ancrée dans notre société. Le mot « alcool » apparaît au XVIème siècle, il est issu du terme arabe « koh'l » signifiant sulfure d'antimoine [1] ou « alcohol » signifiant liquide distillé [2].

Décrit comme l'un des plus anciens produits psychoactifs, l'alcool était utilisé dans des occasions rituelles et festives. Dans la Grèce antique, le culte du dieu du vin et de la vigne était synonyme de fantaisie, de fête, de joie et d'inspiration. Avec l'exportation des vins sous l'ère romaine, ces traditions se sont étendues à d'autres territoires. Sa consommation est d'une telle importance historique, que même les textes anciens relatent l'ivresse de Noé après la fin du déluge.

L'alcool était aussi utilisé à des fins médicales, comme dans la lutte contre les parasitoses en Egypte. La définition de l'alcool comme médicament était d'ailleurs toujours d'actualité au XIXème siècle en France.

Puis, au Moyen-âge, les colons répandent les « eaux ardentes » et les eaux de vie, fabriquées par les moines et les médecins, depuis la vieille Europe. Sont aussi exportés les alcools forts baptisés « eaux de feu » par les indigènes de l'époque ; et au travers des décennies, les whiskys deviennent une icône sociale forte et de bonne notoriété. [3]

La consommation du vin est courante en France depuis le XIXème siècle, comme celle du cidre en Bretagne. À cette époque, il était même destiné aux enfants. Le degré d'alcool du vin était peut être moins élevé mais aussi moins précis ; certains cépages se sont même avérés dangereux et ont disparu aujourd'hui.

Ce nectar, synonyme de convivialité, devient un vecteur de l'intégration sociale en France. Mais cet attrait pour le vin et autres breuvages a conduit à une dérive de la consommation avec l'émergence de l'alcoolisme à partir du XIXème siècle.

L'espérance de vie est faible jusqu'au XXème siècle. De fait, l'impact au long cours des conduites d'alcoolisation est difficilement observable. Les problèmes liés à une consommation excessive d'alcool sont néanmoins évoqués dès le XVIIIème siècle. Rush évoque en 1790 pour la première fois le phénomène de dépendance. Il est suivi par Trotter qui définit comme maladie le comportement alcoolique (1804)[4]. Dans la foulée, Sutton décrit le délirium tremens (1813) et Laënnec fait état de la cirrhose du foie ; constatations qui ne sont attribuées au sevrage et à l'abus d'alcool que des décennies plus tard.

Le terme d' « alcoolisme chronique » est utilisé pour la première fois par Magnus Huss en 1849. Il y parvient après avoir décrit les ravages de l'alcool sur le foie et la santé mentale.

La notion de dépendance met longtemps à se généraliser en France malgré la mise en place de différentes politiques de lutte contre l'alcoolisme. En 1850 sont débutés les traitements par rhododate de potassium, une substance à effet répulsif. En 1870, On a recours aux internements pour aliénation d'origine alcoolique. S'en suit la création des premiers quartiers spéciaux pour les alcooliques dans les services asilaires en 1894. Puis, l'assistance publique incite à la création de ces quartiers pour les aliénés alcooliques à partir de 1895.

Ces prémices de la prise en charge témoignent de l'importance du problème d'alcoolisation rencontré à l'époque. L'évolution de la perception de l'alcoolisme aboutit à la création des premiers « dispensaires antialcooliques et d'hygiène » en 1900 et à l'initiation des premières cures en 1934. On utilise alors l'apomorphine pour éliminer le besoin d'alcool chez les patients dépendants.

La mise en garde contre l'alcool est réalisée par les autorités qu'après la seconde guerre mondiale. Cette initiative entre alors en contradiction avec un courant de pensée qui accordait une valeur morale à l'alcoolisme, concept défendu jusqu'en 1950 par Paul Perrin.[5][6] Mais les nombreuses découvertes qui jalonnent le XXème mènent à un changement de regard sur l'alcoolisme.

Dès 1910, Lamy identifie l'alcoolisme comme facteur de risque : 80% des cancers de l'œsophage détectés le sont chez les alcooliques ; constatations confirmées par une équipe de recherche japonaise en 1955 [7]. En 1951, on montre que ceci vaut aussi pour les cancers du cardia et de l'estomac. [8] Des conclusions voisines issues d'études plus récentes, montrent que les risques sont fortement aggravés par le tabagisme.[9]

En 1960, Jellinek crée l'alcoologie moderne selon laquelle l'alcoolisme est une consommation causant un dommage à l'individu ou à la société, et décrit diverses catégories de buveurs excessifs en nuanciant la notion de dépendance.[10] L'alcoologie devient un thème enseigné à la faculté de

médecine, dans les formations paramédicales, juristes et sociales à partir de 1971. L'alcoolisme est finalement reconnu comme une maladie par l'Organisation Mondiale de la Santé (Classification Internationale des Maladies-10 ou CIM-10) en 1978.

L'évolution de la conception de l'alcoolisme sur le plan scientifique incite les instances gouvernementales à évoluer dans leurs démarches. Ainsi, grâce aux premières politiques de prévention, les boissons sans alcool comme le lait et la limonade sont vendues moins cher dans les bars. Mais il faut attendre 1954, avec la création du Haut Comité d'Études et d'Informations sur l'alcoolisme, pour que de véritables mesures soient instaurées. Elles permettent de prendre en charge le malade alcoolique que Pierre Fouquet décrit à l'époque comme « celui qui a perdu la liberté de s'abstenir de boire », et de lutter contre l'alcoolisme. Ce tournant mène rapidement, dès 1955, à l'établissement de psychothérapies de groupes faisant participer d'anciens buveurs.

Sous l'impulsion du gouvernement, l'offre d'alcool et l'incitation à sa consommation sont réduites : réglementation des points de vente, suppression du privilège des bouilleurs de cru (1960), interdiction de son association au sport et à la conduite automobile. Les campagnes de prévention de la fin des années soixante s'axent sur les risques sanitaires et sociaux liés à une consommation excessive d'alcool ; et les peines pour conduites en état d'ivresse sont aggravées en 1985. L'État développe la prévention scolaire et routière et est même prêt à choquer l'opinion publique par la diffusion de campagnes publicitaires contre l'alcool.

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, les conséquences d'une alcoolisation au long cours deviennent de plus en plus importantes jusqu'à devenir la deuxième cause de mortalité évitable en France après la consommation de tabac.[11] Les découvertes et les initiatives individuelles, comme celles de groupes, donnent une autre dimension à la lutte contre l'alcoolisme qui devient enfin une mission d'intérêt public.

1.2. Aspects pharmacologiques

1.2.1. Formule chimique

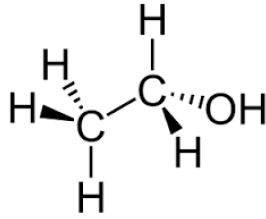


Figure 1 : Formule semi-développée de l'éthanol

1.2.2. Pharmacocinétique

1.2.2.1. Absorption

L'absorption de l'éthanol se fait par voie digestive via un mécanisme de diffusion simple.

La plus grande proportion de l'éthanol (70 à 80%) est absorbée au niveau de l'intestin grêle (duodénum, jéjunum).

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) est élevée et atteinte environ 30 minutes (T_{max}) après ingestion d'alcool à jeun. [12]

L'absorption de l'éthanol au niveau de l'estomac est plus lente. De fait, elle concerne une faible proportion de la quantité ingérée.

Une prise concomitante de nourriture ralentit la vidange gastrique. Il y a fermeture du verrou pylorique et réduction de la motricité gastrique. Ce mécanisme aboutit à une C_{max} moindre et plus tardive. [13] L'allongement du délai de vidange gastrique associé aux repas est d'autant plus important chez les femmes que chez les hommes. [14]

Aussi, les alcools concentrés à plus de 20% d'éthanol ralentissent la vidange gastrique via un spasme pylorique. L'absorption de l'éthanol est ainsi ralentie. [15]

1.2.2.2. Distribution

Après absorption, l'éthanol gagne le foie par la veine porte. Il emprunte ensuite la veine sus-hépatique pour rejoindre la circulation générale. Étant une petite molécule très diffusible, il peut atteindre l'ensemble des tissus.

Il peut, entre autres, franchir la barrière placentaire. Ainsi, les concentrations en éthanol chez le fœtus sont proches de celles de la mère.

L'éthanol a une demi-vie de distribution de 7 à 8 minutes aux organes très vascularisés (cerveau, poumons, foie). [16]

Il est distribué dans l'eau libre, sans liaison aux protéines plasmatiques. Son volume de distribution est donc celui de l'eau libre (solubilité dans les graisses et os négligeable). Il en découle une influence de la répartition entre masse grasse et masse maigre de l'individu sur le volume de distribution.

Cette observation constitue une des explications de la différence d'éthanolémie entre hommes et femmes. Les femmes, ayant une proportion plus importante de masse grasse par rapport à la masse maigre, ont un volume de distribution moyen de 0,5 L/kg ; il est de 0,6 L/kg chez l'homme. [17]
[18]

Aussi, la masse grasse double chez l'homme, et augmente de 50% chez la femme, entre 25 et 60 ans. Il en résulte une évolution du volume de distribution avec l'âge. [19]

1.2.2.3. Métabolisme

L'élimination de l'éthanol implique une étape préliminaire de métabolisation. Elle peut être réalisée avant que l'éthanol ne rejoigne la circulation générale : c'est l'effet de premier passage (gastro-intestinal, hépatique et pulmonaire). Il concerne 5 à 20 % de l'éthanol ingéré.

La suite du métabolisme est majoritairement hépatique. Il concerne plus de 80 % de l'éthanol ingéré.

1.2.2.3.1. Métabolisme oxydatif

Le métabolisme hépatique permet l'élimination de 90 à 95 % de l'éthanol absorbé. Il fait intervenir deux oxydations successives. (Figure 2)

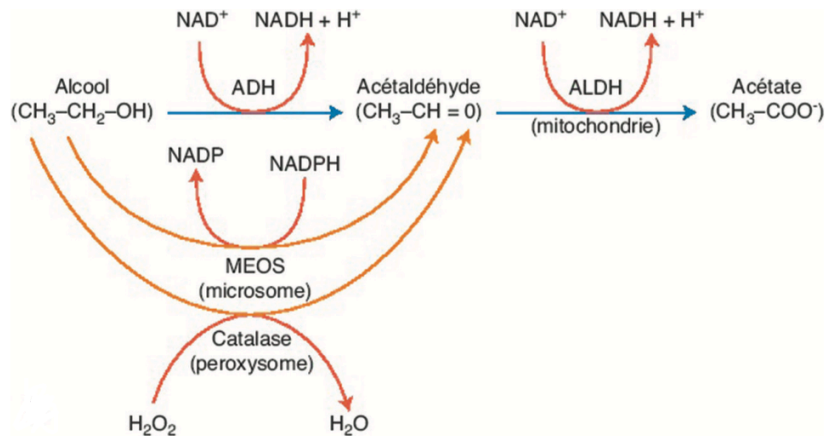


Figure 2 : Métabolisme de l'alcool. ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : acétaldéhyde déshydrogénase ; MEOS : microsomal ethanol oxidizing system. [20]

La première oxydation permet la transformation de l'éthanol en éthanal. Il existe trois voies enzymatiques différentes, chacune située dans un compartiment cellulaire défini.

L'éthanal est ensuite métabolisé en son acide carboxylique. À la suite de cette étape enzymatique, l'acétate peut être incorporé au cycle de Krebs.

a. Transformation de l'alcool en acétaldéhyde

a.1. Voie de l'alcool déshydrogénase (ADH)

Cette voie enzymatique est prépondérante dans le métabolisme de l'éthanol. L'ADH, principalement localisée dans le cytoplasme des cellules hépatiques, utilise le NAD^+ comme cofacteur.

Elle est limitée en cas d'alcoolisation chronique et excessive, via une inhibition de l'ADH par le produit de la réaction (éthanal). Le sevrage permet de rétablir l'activité. [21] L'ADH voit aussi son activité diminuer avec l'âge, et ce plus particulièrement chez les hommes. [22]

- Effet de premier passage gastro-intestinal

Il représente la voie métabolique extra-hépatique la plus importante. [23] Il peut être influencé par divers facteurs.

Le ralentissement de la vidange gastrique par l'alimentation favorise l'effet de premier passage gastrique. Il y a ainsi une mise à disposition plus lente de l'éthanol au niveau du foie. Les enzymes hépatiques n'étant pas saturées, l'effet de premier passage hépatique est également favorisé.

De plus, l'alimentation stimule l'activité enzymatique de l'ADH, favorisant ainsi l'effet de premier passage.

À l'inverse, l'ADH n'est pas activée à jeun. L'éthanol ingéré passe alors directement dans le sang sans subir d'effet de premier passage.

Ce phénomène est également observé en cas d'atrophie de la muqueuse gastrique, induisant une diminution de la sécrétion d'ADH. [24]

- Enzymes de classe I

Elles sont présentes dans l'ensemble des tissus, à l'exception du cerveau et du cœur. [25] Elles sont essentiellement localisées au niveau du foie et des glandes surrénales. Leur abondance, associée à leur forte affinité pour l'éthanol, leur confère un rôle majeur dans le métabolisme hépatique.

- Enzymes de classe II

Elles sont abondantes dans le foie et le duodénum, mais ont une affinité moindre que les enzymes de classe I pour l'éthanol. Il en résulte une contribution au métabolisme en cas de concentrations élevées d'éthanol.

La sous-unité B3, issue de l'allèle ADH2*3, présente des caractéristiques similaires à la sous-unité B2.

- Enzymes de classe III

L'activité des ADH de classe III semble plus faible chez les femmes. [26] Cette spécificité impact l'effet de premier passage gastro-intestinal en générant une différence de sensibilité liée au sexe face aux effets de l'alcool.

La sous-unité G1 est issue de l'allèle ADH3*1. Ce dernier est voisin de l'allèle ADH2*2, ces deux allèles peuvent donc être transmis ensemble. De fait, l'allèle ADH3*1 est aussi dominant chez les sujets ne consommant pas excessivement d'alcool.

- Enzymes de classe IV, V et VI

Les enzymes de classe IV ont une faible affinité pour l'éthanol, mais une vitesse de métabolisation élevée. Couramment présentes chez les Caucasoïdes, elles sont cependant que très peu actives, voire absentes, chez les Asiatiques. [27]

Les enzymes de classe V et VI sont moins connues.

a.2. Voie du système microsomal d'oxydation de l'éthanol MEOS

Localisée dans le réticulum endoplasmique des cellules hépatiques, elle utilise le cytochrome P450 2E1. C'est une voie accessoire. À l'état non induit, elle permet de métaboliser environ 10% de l'éthanol absorbé.

En cas d'alcoolisation chronique, le taux de CYP2E1 est multiplié par un facteur de 5 à 10 dans la zone périveineuse du lobule hépatique. [28] Ceci conduit à une oxydation plus rapide de l'éthanol de 10 à 20 %. Cette induction du CYP2E1 permet de compenser l'inhibition de l'ADH par l'éthanol. [29] L'amélioration de la tolérance à l'alcool est essentiellement permise par cette adaptation. Le taux de CYP2E1 retrouve un niveau basal après 5 jours de sevrage. [30]

Le CYP2E1 est également induit par certaines substances et conditions physiopathologiques : jeûne, diabète, obésité.

Les cytochromes P450 1A2 et 3A4 sont aussi des acteurs du métabolisme de l'éthanol. [31]

La voie du système microsomal d'oxydation de l'éthanol donne naissance à la voie radicalaire. En effet, lors de l'oxydation de l'éthanol par le CYP2E1, des radicaux hydroxyyles sont produits. Ils participent à l'oxydation de l'éthanol en éthanal. Les radicaux hydroxyéthyles issus de cette réaction sont impliqués dans la toxicité de l'éthanol. [32]

a.3. Voie de la catalase

Localisée dans les peroxysomes des cellules hépatiques, cette voie est peu importante. En effet, la réaction nécessite de l'eau oxygénée, or la présence de cette molécule est limitée dans l'organisme.

b. Oxydation de l'acétaldéhyde en acétate

Cette étape du métabolisme fait appel à l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH). L'ALDH est massivement présente dans le foie, mais aussi dans de nombreux autres organes (reins, pancréas, muscle, cœur, cerveau, placenta).

Elle permet d'oxyder les aldéhydes en leur acide carboxylique. L'acétate, libéré dans la circulation générale, est oxydé en CO₂ et H₂O dans les tissus.

L'enzyme est inhibée en cas d'alcoolisation chronique. L'état basal est retrouvé après quelques semaines de sevrage. [33]

Il existe un polymorphisme génétique. Les isoenzymes se distinguent par leur affinité pour l'acétaldéhyde et leur activité.

L'ALDH1 est localisée dans le cytosol des cellules hépatiques, elle couvre près de 60% (en association avec d'autres isoformes) de l'activité enzymatique des ALDH. [34]

L'ALDH2 est localisée dans les mitochondries des cellules hépatiques, elle couvre à elle seule 40% de l'activité enzymatique des ALDH. [34]

c. Incorporation de l'acétate au cycle de Krebs

Un quart de l'acétate produit est transformé en acétyl-CoA. Ce dernier, intégré au cycle de Krebs, est dégradé en CO₂ et H₂O pour produire de l'ATP.

La proportion de l'acétate subissant cette réaction diminue avec l'importance de l'alcoolisation.

1.2.2.3.2. Métabolisme non oxydatif

Ce métabolisme est une voie mineure retrouvée dans les tissus dépourvus d'ADH (cœur, pancréas, tissu adipeux), en cas d'intoxication alcoolique aiguë.

La réaction est catalysée par une synthétase : l'alcool est condensé à des acides gras libres. Il y a production d'éthylesters d'acides gras. Ces composés contribuent à la pathogénie de la myocardiopathie alcoolique.

1.2.2.4. Élimination

L'élimination se fait principalement par catabolisme hépatique, sans possibilité de stockage. L'éthanol peut aussi être éliminé sous forme inchangée dans la sueur, l'air expiré, les urines. [29] Ces voies sont marginales, elles concernent moins de 10% de l'éthanol absorbé. [35]

La clairance pulmonaire est estimée à 0,16 L/h chez un adulte de 70 kg. Elle permet la détermination de l'éthanolémie : le rapport des concentrations en éthanol entre le sang et l'air expiré est constant et égal à 2100 (éthanolémie = concentration dans l'air expiré * 2100).

La clairance rénale est intermédiaire (0,06 L/h chez adulte de 70 kg) et la clairance cutanée est faible (0,02 L/h chez adulte de 70 kg).

Il est à noter que l'éthanol trouve aussi une voie d'élimination dans le lait maternel. De part la teneur supérieure en eau du lait, les concentrations en éthanol y sont 10% plus élevées que les concentrations plasmatiques.

Chez la personne âgée, le volume de distribution de l'éthanol est diminué et son élimination ralentie. Pour une même quantité d'alcool consommée, par rapport à un jeune adulte, l'alcoolémie est donc plus importante.

Au final, chaque verre standard d'alcool consommé nécessite un délai d'1h30 pour être éliminé (0,15 g/h).

1.2.3. **Mécanisme d'action**

L'alcool est une petite molécule qui peut diffuser dans tous les tissus, et donc agir à de nombreux niveaux sur l'organisme.

1.2.3.1. Action sur le métabolisme

Il y a trois principaux facteurs responsables de la toxicité de l'éthanol : l'augmentation du taux de NADH, la production éthanal, et l'induction du CYP2E1 générant des radicaux libres. (Figure 3 p.30)

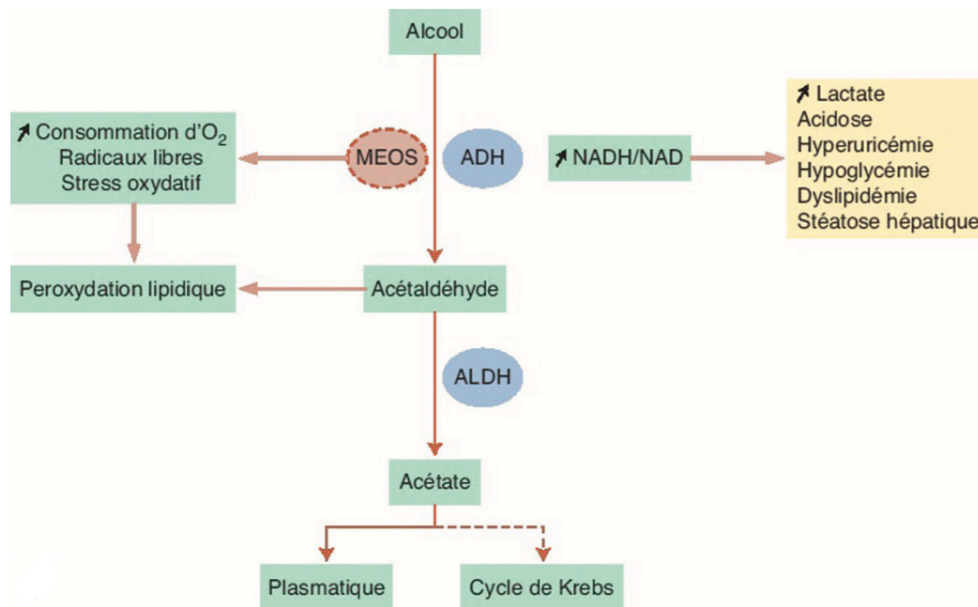


Figure 3 : Effet du métabolisme de l'alcool sur les autres métabolismes. [20]

1.2.3.1.1. Augmentation du rapport NADH/NAD⁺

Le NAD⁺, cofacteur de nombreuses oxydations cellulaires, a une production limitée. Lors d'une consommation d'alcool, le NAD⁺ est prioritairement utilisé pour le métabolisme de l'éthanol. Il en résulte une augmentation du rapport NADH/NAD⁺, et une limitation des autres réactions d'oxydations impliquant le NAD⁺ comme cofacteur.

Il y a principalement des perturbations des métabolismes glucidique et lipidique.

La transformation des pyruvates en lactates augmente. La diminution de la disponibilité des pyruvates freine la néoglycogénèse, favorisant ainsi l'hypoglycémie. D'autre part, l'hyperlactacidémie induite favorise la fibrose hépatique

Le taux intrahépatique de L-glycérol-3-phosphate, utilisé dans la synthèse des triglycérides, est augmenté. Il en découle une accumulation intrahépatique de triglycérides pouvant mener à la stéatose.

De plus, l'oxydation des acides gras est limitée et retardée. Il y a une augmentation de leur stockage pouvant être associée à une prise de poids corporel.

La réoxydation cytosolique du NADH en NAD⁺ est nécessaire à la poursuite de l'oxydation de l'éthanol. Elle implique la participation des navettes malate-aspartate mitochondriales pour le transfert des équivalents réducteurs.

1.2.3.1.2. Production d'acétaldéhyde

L'éthanal est un métabolite très réactif et très toxique. Mais il est plus rapidement transformé en acétate qu'il n'est produit à partir de l'éthanol. L'élévation de ses concentrations, et les troubles qui en résultent, sont donc observés chez les consommateurs excessifs chroniques.

Il forme des adduits aux molécules environnantes (hépatiques ou cérébrales). [36] Ils peuvent être source de diverses perturbations telles qu'une diminution de l'activité enzymatique, une transformation de protéines antigéniques à l'origine de réactions immunologiques, une stimulation de la production de collagène, etc.

L'éthanal présente une toxicité mitochondriale importante. Il diminue le glutathion réduit, augmente la peroxydation lipidique et favorise les effets toxiques des radicaux libres. Il en résulte la mort cellulaire.

L'éthanal passe la barrière placentaire. Il peut ainsi diminuer la méthylation de l'ADN fœtal, ce qui n'est pas sans conséquences sur la santé de l'enfant à naître (syndrome d'alcoolisation fœtal).

1.2.3.1.3. Formation de radicaux libres

Le système microsomal d'oxydation de l'éthanol génère des radicaux libres. Leur taux est d'autant plus important en cas d'induction du CYP2E1.

Ils participent à la lipoperoxydation lipidique et donc à la toxicité hépatique de l'éthanol. [37][38]

1.2.3.2. Action sur le système nerveux central

L'éthanol impact plusieurs systèmes de neurotransmission. (Figure 4 p.32) Il en résulte, au fil du temps, des modifications de l'homéostasie de certains circuits du système nerveux central. Ces perturbations impliquent le « circuit de récompense » dopaminergique, l'acide gamma-aminobutyrique et l'acide glutamatergique, et les peptides opioïdiques. L'appétence pour l'alcool en est l'une des principales conséquences. [39]

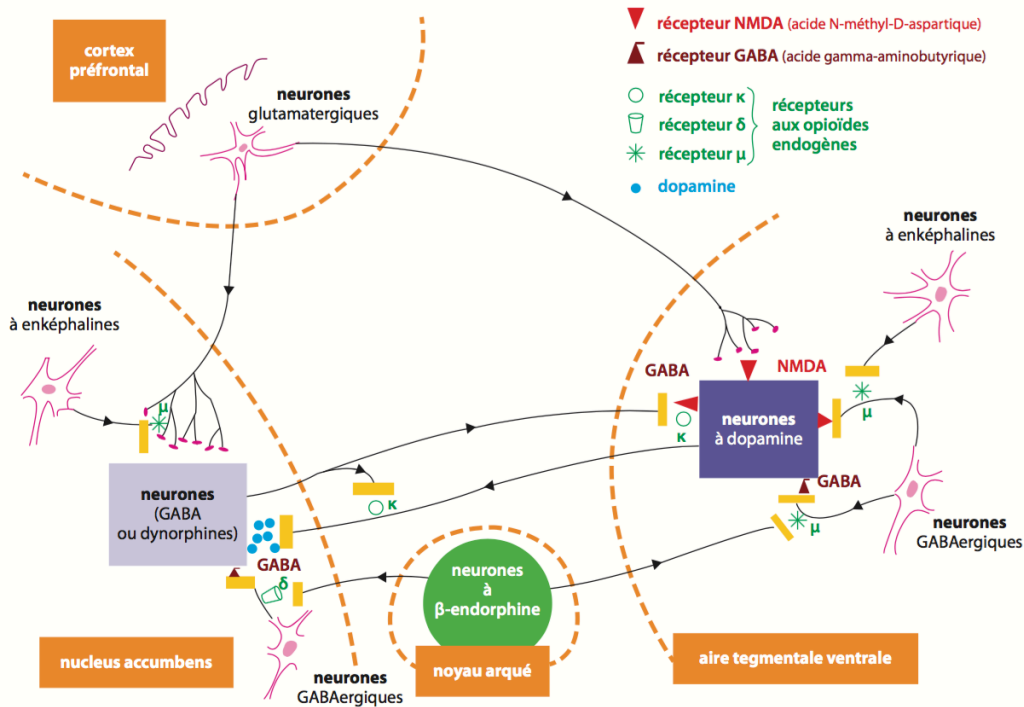


Figure 4 : Représentation schématique des mécanismes essentiels impliquant les opioïdes endogènes dans la modulation du circuit de récompense. [40]

Il y a la mise en jeu de deux systèmes complémentaires. L'un permet un renforcement positif en conférant un effet hédoniste, stimulant et gratifiant à l'alcoolisation.

L'autre induit un renforcement négatif en contraignant l'individu à s'alcooliser pour ne pas ressentir les effets délétères de l'abstinence.

1.2.3.2.1. Dopamine

La consommation d'alcool active le circuit de récompense. Il utilise la dopamine, neurotransmetteur impliqué dans la recherche d'expérience, l'apprentissage et le plaisir.

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont situés dans l'aire tegmentale ventrale. Les projections neuronales atteignant le noyau accumbens y libèrent une quantité massive de dopamine. [41] Elle se traduit chez le sujet par une expérience gratifiante (plaisir), jouant le rôle de renforcement positif dans la consommation d'alcool. Il varie selon la tonicité du système dopaminergique, lui-même soumis à des susceptibilités génétiques.

Lorsque l'alcoolisation se chronicise, les récepteurs dopaminergiques deviennent moins nombreux. Il en résulte une diminution du tonus dopaminergique en cas de suppression de la consommation d'alcool.

L'installation, le maintien et la consolidation de la dépendance à l'alcool impliquent un conditionnement du sujet, une modification de la plasticité synaptique et des remaniements cérébraux à long terme.

Les stimuli associés de façon répétée à la consommation d'alcool créent un conditionnement du sujet. La dopamine est libérée avant même que le sujet ne boive. C'est un facteur majeur de la dépendance psychique. Ce phénomène peut mener à l'envie irrésistible de reproduire l'expérience gratifiante induite par la dopamine. C'est le craving de récompense.

La modification de la plasticité neuronale se traduit par une réorganisation des circuits neuronaux. Elle mène à une modification du souvenir de l'expérience, ce qui favorise l'effet gratifiant de la dopamine.

Les remaniements cérébraux à long terme sont source du développement d'une tolérance à l'alcool. Le système dopaminergique s'emballe, dans une quête incessante de plaisir. Cette adaptation neuronale se jumelle à état émotionnel négatif (dysphorie, anxiété, irritabilité) créant une motivation à l'évitement des sensations désagréables de sevrage. C'est le craving de soulagement.

1.2.3.2.2. Acétylcholine, GABA et Glutamate

Les neurones cholinergiques permettent la régulation de la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens. Ils sont activés par l'acétylcholine et inhibés par le glutamate. Cet équilibre existant entre l'acétylcholine et le glutamate permet d'éviter l'emballement du système dopaminergique (tolérance et dépendance). Aussi, le GABA permet de diminuer l'excitabilité des neurones dopaminergiques. [42][43]

Les interneurons GABA sont situés dans l'aire tegmentale ventrale et se projettent dans le striatum. L'éthanol, par son action sur les récepteurs GABA-A, induit la neurotransmission GABAergique inhibitrice.

Parallèlement, il inhibe la neurotransmission glutamatergique excitatrice par son action antagoniste sur les récepteurs NMDA.

La répétition de ces actions mène à un processus adaptatif : l'efficacité de la neurotransmission GABAergique diminue au profit de la neurotransmission glutamatergique. Ce phénomène se traduit par une hyperexcitabilité neuronale caractéristique de l'alcoolodépendance.

1.2.3.2.3. Peptides opioïdiques

Le rôle fondamental du système opioïdique est d'enclencher les réponses fondamentales à la survie. [44] Il est impliqué dans divers processus physiopathologiques [45], dont le phénomène de dépendance [46]. Ce dernier se fait au travers de la régulation du système dopaminergique. Les opioïdes endogènes modulent la motivation du sujet.

L'alcoolisation aiguë stimule la libération des principaux opioïdes endogènes : endorphines, enképhalines, dynorphines. [46][47][48][49] Ils diminuent l'excitabilité neuronale. [50]

Dans l'aire tegmentale ventrale, les enképhalines libérées activent les récepteurs delta situés sur les interneurones GABAergiques présynaptiques. Ces derniers inhibent la transmission GABAergique. Ainsi, la libération de dopamine dans le noyau accumbens est favorisée. C'est le renforcement positif. Il s'exprime par une euphorie, une diminution de l'anxiété et un effet de gratification. [51] Dans le noyau accumbens, les enképhalines activent les récepteurs delta et mu, ce qui favorise la libération de dopamine.

Les endorphines sont libérées à partir des projections du noyau arqué de l'hypothalamus, pour atteindre les récepteurs mu. Ils sont préférentiellement localisés dans les structures mésolimbiques et mésocorticales (voie corticomésolimbique). [52][53]

Dans l'aire tegmentale ventrale, les récepteurs mu sont retrouvés au niveau des interneurones inhibiteurs GABA. Leur activation entraîne la fermeture des canaux calciques voltage-dépendants. Il y a une sortie potassique (K⁺), source d'une hyperpolarisation avec une diminution du turn-over d'AMPC. L'excitabilité des cellules nerveuses est réduite, tout comme l'influx nerveux : la voie GABAergique est inhibée. Ce mécanisme conduit à une activation de la voie dopaminergique.

Dans le noyau accumbens, le mécanisme enclenché par les β -endorphines est le même que dans l'aire tegmentale ventrale. Inversement, en cas de consommation d'alcool, les endorphines induisent une diminution de la libération de dopamine. En effet, il y a une augmentation de leur libération, et elles agissent sur les récepteurs kappa. [54]

Les récepteurs kappa sont fortement exprimés dans les structures mésolimbiques. Leur activation par les dynorphines constitue un système de rétrocontrôle. Son rôle est de s'opposer à l'action des substances psychoactives sur le circuit de récompense en limitant la libération de dopamine. [45]

L'action des dynorphines, additionnée à l'activité du système GABAergique, peut entraîner une diminution des taux d'opioïdes endogènes corrélé à un état hypodopaminergique. Ce mécanisme induit des signaux de stress associés à un état émotionnel négatif avec dysphorie. [47] Ils constituent une motivation à la consommation. [49] [55] C'est le craving de soulagement.

L'alcoolisation chronique induit une adaptation de la transmission opioïdergique. [56] La production de B-endorphines est diminuée ; parallèlement, il y a une augmentation des taux de dynorphines et du nombre de récepteurs k. [57]

Ces modifications facilitent l'instauration d'un état dysphorique. Ce dernier favorise la poursuite de la consommation et les rechutes.

2) Aspects cliniques liés à la consommation d'alcool

Longtemps vague et inappropriée, la définition du mésusage d'alcool est précisée par Magnus Huss en 1849. Il considère la consommation abusive d'alcool comme une pathologie qu'il nomme « alcoolisme ».

Aujourd'hui, la définition du mésusage des boissons alcoolisées est précisément établie par l'Organisation Mondiale de la Santé :

- Consommation occasionnelle de plus de 4 verres
- Consommation régulière : plus de 3 verres par jour pour l'homme, plus de 2 verres par jour pour la femme

La consommation est évaluée en grammes d'alcool ou en nombre de verres standard, chaque verre contenant 10 grammes d'alcool en France. De cette définition se distinguent deux principaux modes de consommation, l'un assimilé à l'ivresse, l'autre faisant soupçonner une éventuelle alcoolodépendance.

Diverses complications peuvent faire suite au mésusage d'alcool. Certaines sont plus caractéristiques d'un type de consommation (aiguë ou chronique), ou d'un type de dépendance (physique ou psychique).

2.1. L'ivresse

2.1.1. Définition

L'ivresse est la manifestation, de durée variable, d'une consommation aiguë d'alcool. Elle se traduit par une atteinte fonctionnelle des performances psychologiques et psychomotrices, sans phénomène de dépendance associé.

L'ivresse est dite « occasionnelle » quand elle survient moins de trois fois dans l'année. Au delà de cette fréquence, il s'agit d'ivresses « répétées ». Les ivresses « régulières » ont lieu plus de 10 fois dans l'année.

L'état d'ivresse est corrélé à l'éthanolémie. Il peut être observé même en cas de consommation d'une très faible quantité d'alcool. Mais la tendance actuelle est à la consommation aiguë intense appelée « binge drinking ».

Le binge drinking est une alcoolisation paroxystique intermittente. Il n'est pas précisément distingué du « heavy drinking »¹ ou du « hazardous drinking »². L'OMS le définit comme la consommation, au moins une fois toutes les deux semaines, durant au moins six mois : [58]

- Pour les femmes, d'au moins 4 verres en une seule occasion
- Pour les hommes, d'au moins 5 verres en une seule occasion

Le binge drinking peut aussi être défini par la consommation d'au moins 60 grammes d'alcool pur en une seule occasion, soit 6 verres standards. [59]

Ce type de consommation, même si elle est occasionnelle, peut être extrêmement dommageable à la santé. La surconsommation en une dose unique joue même un rôle aggravant, comparativement à la répartition hebdomadaire d'une même quantité d'alcool consommée. [60][61]

¹ « Heavy drinking » : consommation excessive

² « Hazardous drinking » : consommation dangereuse

2.1.2. Symptomatologie

La symptomatologie attribuée à une alcoolisation aiguë se traduit essentiellement par des effets directs, observés à court terme. Ils sont dépendants de la quantité d'alcool consommée et des habitudes du sujet.

2.1.2.1. Effets psychiques

Différentes phases sont observées, selon le degré d'alcoolémie.

Dans un premier temps, il y a une phase d'excitation psychomotrice. Le comportement du sujet est modifié : euphorie, désinhibition, agressivité. De plus, l'alcool potentialise le tonus inhibiteur GABAergique, ce qui lui confère des propriétés anxiolytiques et sédatives. L'excitation psychologique engendrée est cependant inversement proportionnelle à l'effet sédatif induit sur l'appareil sexuel. Il en résulte une facilitation des comportements sexuels à risque. [62]

Il y a ensuite une phase d'incoordination avec syndrome cérébelleux. Les réflexes sont ralentis, et le sujet présente des troubles de l'équilibre et de l'attention. La vigilance diminue jusqu'à atteindre l'ivresse aiguë. Cette dernière est source de modifications de la conscience et des perceptions, menant à une mauvaise appréciation des situations.

Ces effets ont un impact social. L'alcool est une substance psychoactive responsable de nombreux délits. Sa consommation sollicite les incivilités, les agressions (physiques, sexuelles) et les actes violents. [63] Ces comportements problématiques ont également été observés suite à la prise d'un placebo, présenté comme étant de l'alcool. [64][65] Il augmente également le risque d'être victime de méfaits par la diminution des facultés de discernement et de défense du sujet. [66] D'autre part, la diminution de la vigilance et des réflexes est à l'origine d'accidents domestiques, routiers et du travail. [67] [68]

Aussi, les épisodes d'alcoolisation ont des conséquences professionnelles avec des arrêts répétitifs, voire un absentéisme, et une baisse de la concentration menant à une perte de compétences. [69]

L'ultime phase de l'ivresse aiguë est le coma éthylique, pouvant mener au décès du sujet.

Le binge drinking a des conséquences plus lourdes sur la santé qu'une simple ivresse. Pratiqué pendant plus d'un an, il mène à des perturbations cognitives et à un vieillissement cérébral prématuré. [70] Il est source d'une atrophie de structures cérébrales (corps calleux, hippocampe, régions préfrontales) [71] et d'une désorganisation de l'activité électrique cérébrale. [72] [73]

D'un côté, l'activité des régions hippocampales, préfrontales et occipitales, impliquées dans les processus mnésiques et les prises de décisions, diminue. Il y a aussi une altération de l'onde P3a associée aux processus attentionnels [74], et de l'onde P3b régissant les processus cognitifs de haut niveau. [75] L'onde P3b agit sur l'inhibition et les prises de décisions du sujet. [76] Son atteinte est significativement corrélée à l'âge auquel les épisodes d'alcoolisation massive sont initiés, à leur intensité, et à leur fréquence. [77]

D'autre part, l'activité croît dans les régions fronto-pariétales, l'insula et l'amygdale. [78][79]. Il s'agit d'une réorganisation du fonctionnement cérébral permettant de faire face aux déficits occasionnés par le binge drinking. [78][80]

Il en résulte une altération des fonctions perceptivomotrices [81], des troubles de l'attention [82] et une diminution de la vigilance [83] ; associés à des déficits d'apprentissage [83] et de mémorisation [84]. Le sujet présente également une impulsivité accrue, des troubles de l'humeur, et une éventuelle anxiété.

Les sujets jeunes (adolescents) sont particulièrement vulnérables à la toxicité de l'éthanol. [85] Cette observation relève notamment de l'influence du binge drinking sur le système nerveux central à un âge où sa maturation n'est pas achevée. [86] En effet, il y a, à cette étape du développement, un remodelage des connexions neuronales dans les régions frontales et hippocampales. [87] Les effets cognitifs du binge drinking apparaissent d'ailleurs plus marqués chez les filles que chez les garçons. [88]

2.1.2.2. Effets somatiques

À la suite d'une alcoolisation aiguë, le sujet peut souffrir d'un panel d'effets secondaires, plus communément appelé le syndrome « gueule de bois ».

Les troubles digestifs en sont des symptômes majeurs. Ils associent gastrites, reflux gastro-œsophagiens, nausées et vomissements. Les hépatites aiguës alcooliques peuvent également faire partie du tableau clinique.

La déficience en NAD⁺, occasionnée par une intoxication alcoolique, entraîne une inhibition de la néoglucogenèse pouvant être source d'une hypoglycémie sévère. Elle s'exprime par des tremblements, palpitations, une anxiété, faim, pâleur, des nausées, picotements ; et peut mener à des troubles de la parole, de la vision, et de la concentration.

Une consommation d'alcool, même faible, peut induire une vasodilatation. En cas de consommation épisodique massive, des atteintes cardiovasculaires peuvent être observées. Le risque d'arythmie et de décès par crise cardiaque est alors accru.

2.1.2.3. Symptômes de sevrage

Ils peuvent être observés à la suite d'une alcoolisation aiguë, même si celle-ci est occasionnelle. Ils sont les témoins de l'hypoactivité GABAergique : tremblements, anxiété, agitation, dépression, nausées, vomissements, état de malaise.

2.1.2.4. Effets fœtaux de l'alcoolisation

Ils s'observent par des troubles de l'apprentissage et du comportement au cours de la petite enfance. Il n'existe pas de consensus concernant la quantité d'alcool pouvant être nocive pour le développement de l'enfant à naître. De faibles quantités d'alcool n'étant pas sans risque, il est recommandé de s'abstenir de toute consommation durant la grossesse et l'allaitement.

2.1.3. Épidémiologie

Le risque ponctuel lié à l'usage d'alcool concerne les individus consommant jusqu'à 21 verres par semaine et pouvant consommer plus de 6 verres en une seule occasion, à la fréquence d'une fois par mois. Ils représentent 26,6 % des 15-85 ans. Ce risque touche plus les hommes (36,9%) que les femmes (17,1%). [89]

L'alcool est la substance psychoactive la plus précocement expérimentée. En effet, les jeunes recourent à l'alcool selon trois types de motivation : plaisir, socialisation et apaisement. L'adolescence constitue une étape du développement particulièrement propice à l'expérimentation, [90] comme en témoignent ces statistiques : 59% des enfants de 11 ans ont déjà bu de l'alcool, 83% des adolescents de 15 ans et 93% des jeunes adultes de 18 ans. [91][92][93]

Il existe une évolution du type d'alcoolisation selon l'âge des individus. La consommation est plus forte mais ponctuelle chez les jeunes. Elle est plus régulière mais quantitativement moins importante chez les plus âgés. Cependant, il est inquiétant d'observer une augmentation des épisodes d'ivresse et d'alcoolisation ponctuelle intensive. [94][95] (Figure 5)

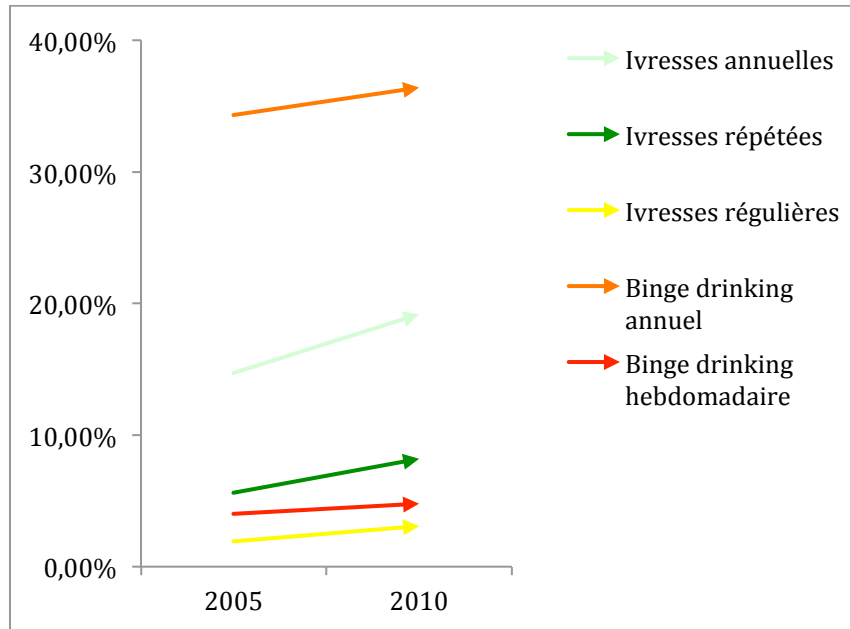


Figure 5 Observation des ivresses et alcoolisations ponctuelles intensives chez les 15-75 ans en France. Évolution entre 2005 et 2010.

Les épisodes d'ivresse sont en nette augmentation chez les plus de 15 ans. [94][95][96] Chez les jeunes de 16 ans, le taux d'ivresses annuelles est passé de 29% en 2003, à 36% en 2007. [97]

La nouvelle tendance d'alcoolisation est le binge drinking. Aujourd'hui pratiqué par près d'un tiers des Européens, il constitue un problème de santé publique majeur qui ne peut être ignoré.

Les alcoolisations épisodiques massives, issues du milieu étudiant, y sont de plus en plus courantes. En effet, elles concernent 53% des étudiants en 2010, contre 32% en 2005. [91][92][93] Mais ce phénomène tend à se généraliser aux populations les plus jeunes et aux autres catégories socioprofessionnelles.

Les hommes y sont plus enclins, puisque 49,7% d'entre eux s'y adonnent, contre seulement 20% des femmes. De plus, ce type d'alcoolisation est observé chez 41% des hommes de 45-54 ans, alors que les femmes abandonnent plus facilement ce comportement au-delà de 25 ans.

Il est à noter que les différences observées selon les sexes tendent à se minimiser à mesure que la catégorie d'emploi s'élève. [98] Ce phénomène résulte d'une plus grande acceptation sociale de

l'usage d'alcool par les femmes, d'une plus grande exposition à l'alcoolisation au cours des études, et d'un report de l'âge de la première grossesse. [99]

Les alcoolisations ponctuelles intensives mensuelles concernent 52% des 15-24 ans, [100] avec une prédominance de ce rythme de consommation jusqu'à 45 ans. [101] Les alcoolisations épisodiques massives hebdomadaires sont moins répandues.

Il découle de ces comportements une forte prévalence d'accidents liés à l'alcool (accidents de la route, accidents du travail, homicide, suicide). Il est établi que le risque d'accidents mortels est proportionnel à l'éthanolémie ; il existe même sans ivresse.

L'alcool est la cause de 34% des accidents de la route mortels. Chez les 18-25 ans, il constitue la première cause de décès en provoquant 42% de leurs accidents routiers mortels en période estivale.

Ces taux inquiétants sont néanmoins en diminution : [102]

- 2000 : 2300 accidents mortels sur les routes
- 2007 : 1200 accidents mortels sur les routes

Une grande partie de ce succès est attribuable aux campagnes de prévention et à la répression menées depuis de nombreuses années.

Concernant les accidents du travail, 10 à 20% d'entre eux sont imputables à l'alcool. Ce taux est corrélé au fait que 10% des salariés souffrent d'un mésusage d'alcool. [103] [104] En effet, une étude menée chez les pêcheurs de Boulogne-sur-Mer montre que, sur 600 individus médicalement suivis pour un problème d'alcool, 50% d'entre eux ont subi un accidents du travail. La proportion tombe à 20% en considérant les sujets ne consommant pas d'alcool. [105]

2.2. Continuum entre alcoolisation à risque et alcoolo-dépendance

Le non usage, l'usage social, l'usage à risque, l'usage nocif et l'alcoolo-dépendance s'inscrivent dans un continuum. Les individus peuvent évoluer en aval ou amont de ce continuum, tout au long de leur vie. [59] À chaque stade de sa consommation, le sujet peut alterner les différents types d'alcoolisation, entreprendre une phase de non usage, pouvant être suivie d'une rechute.

2.2.1. Non usage [106]

C'est l'abstinence, définie par une absence de consommation d'alcool. Elle peut être primaire ou secondaire.

Le non usage initial est observé chez les enfants et pré-adolescents. Il peut également relever d'un choix durable dans le temps, ou définitif. Il est alors corrélé à des orientations personnelles ou culturelles relevant d'un choix de l'adulte. C'est le non usage primaire.

L'abstinence peut aussi intervenir après un recours au mésusage d'alcool. C'est le non usage secondaire.

2.2.2. Usage simple

C'est un usage à faible risque. Il est expérimental, occasionnel ou régulier, mais toujours modéré. Il est défini par une consommation d'alcool, en verre standard³, inférieure aux seuils définis par l'OMS : [106]

- Hommes : 21 verres par semaine
- Femmes : 14 verres par semaine
- Au moins un jour par semaine sans alcool
- Pas plus de 4 verres en une seule occasion

2.2.3. Mésusage

Selon l'OMS, le mésusage d'alcool peut être classé en deux catégories : la forme aiguë et la forme chronique, le stade ultime est l'alcool-dépendance. Ces deux voies d'alcoolisation relèvent de profils psychologiques particuliers.

Les consommateurs excessifs ne présentent pas de signes de dépendance à l'alcool. Cependant, leur usage d'alcool (à risque ou nocif) est supérieur aux seuils définis par l'OMS. Il est donc susceptible de provoquer des conséquences négatives. [107]

Sous l'influence de facteurs externes et internes, les consommateurs à risque peuvent glisser vers l'alcool-dépendance. [108]

³ Un verre standard contient 10 grammes d'alcool pur

2.2.3.1. Usage à risque

Il est représenté par des consommateurs à risque, ayant une consommation moyenne supérieure aux seuils définis par l'OMS : [59]

- Hommes : 4 à 6 verres par jour
- Femmes : 2 à 4 verres par jour
- Plus de 6 verres en une seule occasion (binge drinking)

Ils ne présentent pas de symptômes associés à leur mésusage. [109] Mais ce dernier peut être la cause d'altérations psychiques ou physiques immédiates (troubles des sens, désorientation, euphorie, désinhibition, etc.) et favoriser les comportements à risque. Le risque considéré peut être immédiat, ou différé et cumulatif, avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité.

Chez les individus pratiquant le binge drinking, des déficits cérébraux sont observés. L'installation d'une régularité dans la pratique du binge drinking ouvre la voie d'une alcoolisation chronique ; menant à une expansion des déficits. Cette observation permet de postuler que les alcoolisations ponctuelles massives constituent une première étape vers l'alcoolodépendance. [110] D'ailleurs, 50% des alcoolisations chroniques sont initiées avant 20 ans. [111][112]

2.2.3.2. Usage nocif

Ce type d'usage est défini par la présence d'au moins un dommage (médical, psychique, social) chez un consommateur à risque. [109] [113] Il ne relève pas d'un niveau de consommation spécifique, mais du maintien de la consommation malgré les conséquences qui lui sont liées.

Selon la quatrième édition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV), il existe deux niveaux de sévérité des troubles liés à l'usage d'alcool : l'usage nocif et la dépendance. L'usage nocif associe un désir puissant de consommer, avec une perte de contrôle dans les situations dangereuses. Il est intimement lié à l'alcoolodépendance. [114]

2.2.3.3. Alcool-dépendance

C'est la forme la plus sévère des troubles liés à l'usage d'alcool. Elle s'installe chez des individus ayant une consommation excessive chronique, à laquelle s'ajoutent des signes de dépendance à l'alcool. [115]

Il y a un désir puissant de consommer, une perte de contrôle de la consommation, l'installation d'une tolérance, et des signes de sevrage plus ou moins importants. [59]

Le diagnostic de dépendance rend impossible celui d'usage à risque ou nocif. [116] [117]

2.3. L'alcool-dépendance

2.2.1. Définition

2.2.1.1. Dépendance [2] [118]

Selon le dictionnaire médical de l'Académie de médecine, la dépendance à une substance se définit par « un ensemble de phénomènes psychiques et physiques qui rendent, après une durée variable d'utilisation, certaines substances indispensables à l'équilibre psychophysiologique du sujet ». La dépendance est donc un état pathologique. L'American Society of Addiction Medicine la définit d'ailleurs comme une maladie mentale chronique. Le niveau de dépendance varie selon les propriétés du produit incriminé, mais aussi en fonction de la prédisposition du consommateur. [119]

La CIM-10 et le DSM-IV abordent la dépendance via l'établissement de critères cliniques et diagnostiques permettant une approche objective de la pathologie.

2.2.1.1.1. La CIM-10

L'OMS définit l'alcool-dépendance comme une maladie appartenant à la catégorie des « troubles mentaux et des troubles du comportement » liés à l'usage d'alcool. [120]

La CIM-10 permet d'établir un diagnostic de dépendance à la suite de la « persistance de certains symptômes pendant au moins un mois, ou par leur apparition de façon répétée sur une période prolongée ; ils peuvent aussi être présents en même temps au cours de la dernière année ». Ces dits symptômes doivent regrouper au moins trois des manifestations citées dans une liste de 6 items (Figure 6 p.45).

1. Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
2. Difficulté à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation au niveau de l'utilisation) ;
3. Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
4. Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré (certains sujets dépendants de l'alcool peuvent consommer des doses quotidiennes qui seraient létales ou incapacitantes chez les sujets non dépendants) ;
5. Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêt au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets ;
6. Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives.

Figure 6 : Critères diagnostiques de la dépendance selon la CIM-10 «troubles mentaux et des troubles du comportement ». [120]

2.2.1.1.2. Le DSM-V [121]

La cinquième édition du Manuel Diagnostic et Statistique des troubles mentaux (DSM-V) définit le mésusage comme un mode d'utilisation inapproprié d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative.

Le mésusage est caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes au cours des douze derniers mois (Figure 7 p.46).

1. Tolérance, définie par l'un ou l'autre des signes suivants :
 - besoin d'augmenter notablement les quantités
 - effet diminué lors de l'usage continu des mêmes quantités de substance
2. Sevrage se manifestant par :
 - syndrome de sevrage caractéristique de la substance
 - la substance, ou une substance étroitement apparentée, est consommée pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
3. Substance souvent prise en quantité plus importante et pendant une période plus longue que prévue
4. Désir persistant ou des effets infructueux pour arrêter ou contrôler l'usage de la substance
5. Beaucoup de temps passé à se procurer la substance, à la consommer ou à récupérer de ses effets
6. Usage de la substance poursuivi malgré l'existence de problèmes physiques ou psychologiques persistants ou récurrents vraisemblablement provoqués ou aggravés par la substance
7. Activités sociales, professionnelles ou loisirs sont arrêtés ou réduit au profit de la consommation
8. Incapacité à remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison (exemple, absences répétées, mauvaises performances, négligence des enfants ou du foyer)
9. Consommation répétée de la substance dans des situations dans lesquelles celle-ci est physiquement dangereuse (exemple, conduite automobile malgré l'altération des capacités par la substance)
10. Usage poursuivi, en dépit des problèmes interpersonnels ou sociaux que la substance génère
11. Existence d'un « craving » ou d'un désir irrésistible ou d'une pulsion à consommer une substance

Figure 7 : Critères diagnostiques d'une addiction selon le DSM-5 « trouble de l'usage d'une substance ». [121]

La sévérité des troubles de l'usage est évaluée par le biais du nombre de critères que présente le patient :

- 2 à 3 : trouble léger
- 4 à 5 : trouble modéré
- 6 ou plus : trouble sévère

La classification distingue la dépendance physique (signes de tolérance ou de sevrage, critères 1 et 2) de la dépendance psychique ou comportementale (pas de signe de tolérance ou de sevrage, critères 3 à 11). [122]

2.2.1.2. Dépendance psychique

Elle est caractérisée par une envie irrépressible, continue ou périodique, de consommer de l'alcool. Elle mène à un usage incoercible d'alcool, dont l'objectif est d'en retrouver les effets psychiques, et d'éviter le malaise de la privation. Ce type de dépendance se réfère donc aux effets psychotropes de l'alcool. Elle n'inclut pas de syndrome de sevrage, caractéristique de la dépendance aux substances psychoactives. [123]

La dépendance psychique se subdivise en dépendance psychologique et en dépendance comportementale.

2.2.1.3.1. Dépendance psychologique

Elle est plus spécifique des caractéristiques individuelles du sujet (état affectif, mode de vie) que des propriétés du produit consommé.

Elle peut se traduire par des manifestations psychosomatiques : le sujet éprouve de véritables douleurs physiques, non expliquées par un phénomène physiologique.

2.2.1.3.2. Dépendance comportementale

Elle est conditionnée par les stimulations générées par les habitudes et l'environnement du sujet. Elle est corrélée à ce que l'on nomme « dépendance sociale ». L'alcoolisation se fait par consommation régulière de bières ou de vins, dans un cadre social accepté (festif, amical, familial). La dépendance naît de l'effet d'entraînement : boire pour boire avec les autres. Les individus concernés développent une forte tolérance à l'alcool.

2.2.1.3.3. Les critères diagnostics d'Aviel Goodman

Il définit l'addiction par « un processus par lequel un comportement, qui peut fonctionner à la fois pour produire du plaisir et pour soulager un malaise intérieur, est utilisé sous un mode caractérisé par :

- A. Échec répété de résister à l'impulsion d'entreprendre un comportement spécifique.
- B. Sentiment de tension augmentant avant de débiter le comportement.
- C. Sentiment de plaisir ou de soulagement en entreprenant le comportement.
- D. Sentiment de perte de contrôle avant la réalisation du comportement.
- E. Au moins 5 des items suivants :
 1. Fréquentes préoccupations liées au comportement ou aux activités préparatoires à sa réalisation.
 2. Fréquence du comportement plus importante ou sur une période plus longue que celle envisagée.
 3. Efforts répétés pour réduire, contrôler ou arrêter le comportement.
 4. Importante perte de temps passé à préparer le comportement, le réaliser ou récupérer de ses effets.
 5. Réalisation fréquente du comportement lorsque les obligations occupationnelles, académiques, domestiques ou sociales doivent être accomplies.
 6. D'importantes activités sociales, occasionnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison du comportement.
 7. Poursuite du comportement malgré la connaissance de l'exacerbation des problèmes sociaux, psychologiques ou physiques persistants ou récurrents déterminés par ce comportement.
 8. Tolérance : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence du comportement pour obtenir l'effet désiré ou effet diminué si le comportement est poursuivi avec la même intensité.
 9. Agitation ou irritabilité si le comportement ne peut être poursuivi.
- F. Certains symptômes de troubles ont persisté au moins un mois, ou sont survenus de façon répétés sur une période prolongée.

Ces critères mettent en avant le lien étroit existant entre la dépendance psychologique et la dépendance comportementale. [124]

2.2.1.3. Dépendance physique

Elle est en lien avec le phénomène de pharmacodépendance s'appuyant sur des processus physiopathologique. Une consommation prolongée d'alcool oblige l'organisme à mettre en place des mécanismes d'adaptation. Il en résulte une assimilation de la substance au fonctionnement organique du sujet : c'est la dépendance physique ou physiologique.

La dépendance physique à l'alcool se manifeste par l'existence d'une tolérance à la substance et d'un syndrome de sevrage.

2.2.1.4.1. Syndrome de servage [113] [118] [125]

En cas d'arrêt de la consommation, un syndrome de sevrage peut survenir. Ses caractéristiques sont dépendantes de la dose et de la substance consommée.

De façon générale, le sujet présente des troubles opposés à ceux d'une intoxication aiguë. Leur apparition est rapide et ils évoluent sur une courte période de temps.

La spécificité du syndrome de manque, défini par l'ensemble de ces troubles, est une amélioration des symptômes à la reprise de la substance incriminée.

D'autre part, le conditionnement à certains stimuli peut mener à la réintroduction de symptômes de sevrage, et ce malgré une absence de consommation récente de la substance.

Dans le cas d'un syndrome de manque alcoolique, les symptômes peuvent apparaître 6 à 48 heures après un sevrage, ou au cours des dix jours suivants. En absence de complications, il se dissipe sous 2 à 5 jours. Mais il peut laisser place à la dépendance psychologique, source d'une nouvelle alcoolisation.

2.2.1.4.2. Tolérance [113] [118] [125]

Elle est issue de la continuité de l'alcoolisation. D'une part, les effets de l'alcool sur l'organisme sont moindres à mesure de la consommation. D'autre part, l'accoutumance favorise l'apparition de symptômes de sevrage aux doses usuelles. Ces deux variables conduisent à une augmentation progressive de l'alcoolisation.

2.2.2. Symptomatologie [59] [126] [127]

La symptomatologie attribuée à une alcoolisation chronique se traduit essentiellement par des effets indirects, observés à long terme. Les perturbations physiopathologiques occasionnées sont diverses, avec une dominance d'atteinte de certains systèmes et organes : voies aéro-digestives supérieures (cancers), foie, système nerveux central et système nerveux périphérique. [128] Elles résultent de l'association dose-dépendante entre la quantité d'éthanol consommée et son action sur des cibles non physiologiques à l'origine de dommages. [129]

L'alcoolisation chronique a également un impact socioprofessionnel dont les conséquences ne sont pas négligeables.

La connaissance de la symptomatologie liée à la consommation chronique d'alcool fait partie intégrante du dépistage et de la prise en charge des patients.

2.2.2.1. Atteintes du système nerveux

La pérennisation de l'alcoolisation mène à un tableau symptomatique assez univoque associant : troubles de la personnalité, apsychognosie, abrasion cognitive. La quasi totalité de la clinique psychopathologique peut être mimée par un excès d'alcool. [130]

2.2.2.1.1. Système nerveux central

Une consommation quotidienne supérieure à 4 verres, accélère le déclin cognitif et conduit à un vieillissement cérébral prématuré. [131] La détérioration des fonctions exécutives se répercute par des difficultés dans la réalisation de tâches cognitives, comme la mémorisation.

L'impact de l'alcoolisation chronique sur le système opioïdérique induit des troubles du comportement émotionnel et affectif, ainsi que des difficultés d'apprentissage, de motivation et de prise de décisions. [46][48][57][132]

L'altération du tonus GABAergique lors d'une alcoolisation chronique est source de divers troubles neurologiques et psychiatriques. Ils s'expriment par des troubles moteurs, une épilepsie, des troubles psychotiques, un état agressif ou irritable, etc.

La diminution du tonus dopaminergique est principalement responsable de troubles anxieux et de l'humeur. L'évitement de cette détresse psychique stimule la prise d'éthanol (craving de soulagement).

Les perturbations observées peuvent précéder la dépendance, elles sont alors dites « primaires ». Elles peuvent aussi y faire suite, et sont dites « secondaires ». Elles constituent un facteur de vulnérabilité. La cooccurrence entre le mésusage d'alcool et les pathologies psychiatriques est d'ailleurs source de difficultés majeures, notamment concernant l'observance thérapeutique.

L'alcool est un puissant déprimeur de l'humeur. En cas de dépendance, le risque de dépression est augmenté d'un facteur 1,8 à 4,7. Elle concerne près de 80% des alcoolodépendants. Les symptômes dépressifs sont réversibles à l'arrêt de la consommation.

Chez les personnalités émotionnellement labiles, la consommation aiguë d'alcool offre une anxiolyse. Mais l'alcoolisation chronique a l'effet inverse et augmente le risque de souffrir d'un trouble anxieux d'un facteur 2 à 3,5. Ce dernier peut être responsable de comportements à risque, voire de passage à l'acte suicidaire. [130]

Les personnalités paranoïaques prémorbides sont souvent rencontrées chez les alcoolodépendants. Les alcoolisations permettent une installation et un enrichissement des délires du sujet, selon un mécanisme interprétatif. La thématique principale du délire paranoïaque est la jalousie.

L'alcool facilite l'endormissement, mais il induit des réveils nocturnes dans la deuxième moitié de nuit. Il en résulte une fatigue au réveil.

Les troubles mentaux et du comportement observés sont préjudiciables pour le consommateur, mais aussi pour son environnement. La famille est concernée, tout comme les possibles victimes des actes (délits, violences, accidents) perpétrés par le sujet. [59]

Parmi les dommages constatés, on peut lister de simples perturbations de l'ordre public, telles que les nuisances sonores ; comme de plus grandes problématiques, telles que les violences conjugales, les maltraitances infantiles, ou encore les homicides. Il est établi que plus le délit est grave, plus l'implication de l'alcool est probable.

Fort heureusement, la nuisance d'un tiers constitue un motif puissant d'intervention chez les sujets s'adonnant à un mode d'alcoolisation problématique.[59]

2.2.2.1.2. Système nerveux périphérique

L'alcool induit une polyneuropathie périphérique dans 15% des cas. Elle touche préférentiellement les membres inférieurs et s'exprime par : un engourdissement, des paresthésies, une diminution de la sensibilité proprioceptive, des douleurs pouvant être invalidantes.

L'une des atteintes ultimes est la maladie de Marchiafava-Bignami. Elle trouve son origine dans le corps calleux et associe une encéphalopathie, une hypertonie des membres et des crises convulsives. Son évolution est létale en quelques mois.

2.2.2.2. Atteintes métaboliques

2.2.2.2.1. Troubles nutritionnels

L'alcoolisation chronique impact l'appétit et les paramètres pondéraux de l'individu de façons variables.

L'alcool a une valeur calorique élevée : le consommer en quantités importantes favorise la prise de poids. Cependant, la consommation de faibles quantités d'alcool serait en faveur d'une perte de poids.

D'autre part, une alcoolisation élevée inhibe l'appétit. Il en résulte une perte de poids pouvant être relayée par une sévère dénutrition du sujet. Il y a alors une fonte musculaire massive et des carences vitaminiques majeures. [133][134]

2.2.2.2.2. Troubles uriques et lactiques

Le lactate est un produit terminal du métabolisme de l'éthanol. L'augmentation de sa production est source d'une hyperlactacidémie pouvant induire une acidose.

D'autre part, il y a une diminution de l'excrétion urinaire d'acide urique menant à une hyperuricémie. Cette dernière est majorée par l'induction de la synthèse des bases puriques, à l'origine de l'acide urique, par l'alcool. Ce phénomène peut occasionner, ou aggraver, des crises de goutte chez le sujet.

2.2.2.2.3. Troubles glucidiques

Les boissons alcoolisées sont sucrées, ce qui impact le métabolisme du glucose. Ce trouble peut être la cause d'un diabète. Cette pathologie est majorée en cas d'atteinte coordonnée du pancréas.

2.2.2.2.4. Troubles lipidiques

L'excès de NADH agit comme un inhibiteur du cycle de Krebs. De fait, l'oxydation des acides gras libres est limitée. Il en résulte une augmentation de l'acéto-acétate, issu de l'alcool et des acides gras libres, conduisant à une céto-genèse et à une hypertriglycéridémie. Ce phénomène favorise l'acidose.

L'alcoolisation chronique induit également une élévation du LDL-cholestérol, dont l'impact sur le système cardiovasculaire n'est pas négligeable.

2.2.2.2.5. Troubles vitaminiques

La thiamine est un cofacteur de l'alcool déshydrogénase. Les besoins vitaminiques sont donc augmentés en cas d'alcoolisation chronique. Or, l'éthanol perturbe le métabolisme hépatique par inhibition des phosphorylations. De fait, l'alcoolisation chronique induit une carence en micronutriments ; notamment en thiamine (vitamine B1), mais aussi en pyroxidine (vitamine B6) et nicotinamide (vitamine PP).

Des lésions cérébrales font possiblement suite à une carence en thiamine. [130] Ces dernières peuvent impliquer des troubles neuropsychologiques affectant l'inhibition, la flexibilité mentale, la planification et la mémoire. [135]

Les formes les plus sévères de cette atteinte peuvent être aiguës (encéphalopathie de Gayet-Wernicke), ou chroniques (syndrome de Korsakoff).

a. Encéphalopathie de Gayet-Wernicke

C'est un syndrome confusionnel d'installation progressive. Il intègre :

- des troubles oculomoteurs : diplopie, strabisme,
- un syndrome cérébelleux : troubles locomoteurs (démarche pseudo-ébrieuse, ataxie, troubles de l'exécution du mouvement), dysarthrie, troubles de l'élocution.
- une hypertonie avec opposition.

Dans plus de 80% des cas, il évolue vers un syndrome de Korsakoff.

b. Syndrome de Korsakoff

C'est une démence causée par une atteinte du circuit hippocampo-mamillo-thalamo-cingulaire, notamment impliqué dans la mémoire. Ce syndrome intègre :

- des troubles mnésiques : incapacité du sujet de se souvenir des événements survenus à posteriori de l'installation du syndrome,
- une fabulation, des fausses reconnaissances
- des troubles de l'humeur, une passivité, une apathie
- des troubles de l'orientation dans l'espace.

Il est irréversible.

c. Démence par atrophie cortico-sous-corticale

Elle est induite par la carence en vitamines B6 et PP. Cette atteinte intègre :

- des troubles mnésiques et de l'attention,
- des troubles du caractère,
- des troubles du jugement et de la critique.

d. Myélinolyse centro-pontine

Elle est occasionnée par un stade ultime de carence chez le patient dénutri et déshydraté s'adonnant à une alcoolisation chronique. Elle intègre :

- une paralysie des quatre membres,
- une paralysie oculomotrice,
- des troubles majeurs de la déglutition,
- un syndrome confusionnel,
- une hypotension artérielle.

Elle aboutit au décès du sujet en quelques semaines.

e. Déficience immunitaire

Les carences vitaminiques sont corrélées à une diminution de la résistance aux maladies des individus. Il est établi une relation causale entre l'alcoolisation et l'incidence de maladies infectieuses (VIH, tuberculose).

2.2.2.3. Atteintes du système cardiovasculaire

2.2.2.3.1. Bénéfices

Il existe un postulat, le « French paradox », selon lequel une consommation d'alcool inférieure aux seuils définis par l'OMS serait bénéfique pour la santé. Il n'existe pas de consensus sur les quantités consommées permettant d'obtenir de tels résultats, ni sur l'importance du bénéfice obtenu. Cependant, différentes études témoignent des effets délétères d'une alcoolisation quotidienne supérieure à dix grammes. [136]

L'alcoolisation chronique serait corrélée à une diminution du risque cardiovasculaire chez les plus de 45 ans. (Figure 8 p.56) Le bénéfice majeur serait accordé par la consommation de 10 grammes d'alcool un jour sur deux.

Il a été montré qu'une consommation modérée de vin agit en faveur d'une diminution du risque cardiovasculaire. [137][138] En effet, le vin contient des polyphénols (antioxydants) pouvant piéger les radicaux libres issus du métabolisme de l'éthanol [139][140][141], et moduler les effets cellulaires de l'intoxication. [142] Ces bienfaits sont plus particulièrement observés si le vin est consommé au cours du repas.

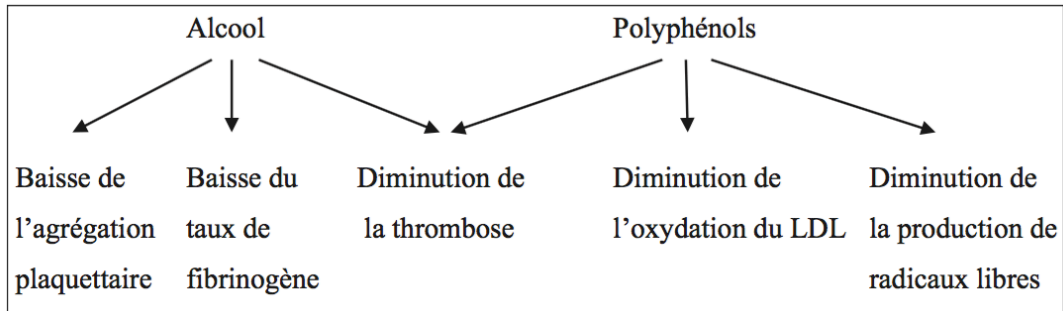


Figure 8 : Effets protecteurs des différents constituants du vin rouge pour la diminution du risque cardiovasculaire. [143]

En considérant les cardiopathies, il semble que ce soit l'alcool, et non un type particulier de boissons alcoolisées, qui permette une prévention du risque. [59]

2.2.2.3.2. Risques

L'impact cardiovasculaire le plus clairement établi est celui de l'induction d'une hypertension artérielle par l'alcool. [144] Sur le plan vasculaire, il peut aussi être la cause d'une insuffisance veineuse, comme d'une hypertension portale associée à des varices œsophagiennes et gastriques. L'altération des artères perforantes profondes du cerveau, combinée à la diminution de l'hémostase par l'alcool, peut induire la survenue précoce d'hémorragies cérébrales. [145]

L'atteinte cardiovasculaire la plus grave engendrée par une alcoolisation chronique est la cardiomyopathie. [144] Le risque de coronopathies croît dès que la consommation quotidienne atteint 20 grammes d'alcool.

2.2.2.4. Atteintes du système digestif

La complication la plus fréquente est la maladie alcoolique du foie. En dehors des troubles hépatiques occasionnés, les atteintes digestives les plus fréquentes sont les œsophagites, gastrites et pancréatites.

2.2.2.4.1. Pancréas

L'atteinte du pancréas peut se traduire par :

- une pancréatite aiguë : l'alcool est en cause dans 90% des cas [146]
- une pancréatite chronique
- une insuffisance pancréatique exocrine : mal digestion
- une insuffisance pancréatique endocrine : diabète

2.2.2.4.2. Foie

La maladie alcoolique du foie est le plus souvent cliniquement asymptomatique. Il existe trois stades lésionnels, de gravité différente, témoignant de l'atteinte. [147]

a. Stéatose

La modification du métabolisme hépatique entraîne une accumulation des graisses. Il y a une accumulation de gouttelettes lipidiques au sein du parenchyme hépatique.

C'est l'atteinte la plus bénigne. Elle est asymptomatique et réversible en 6 à 8 semaines après arrêt de l'alcool.

b. Hépatite alcoolique

La stéatose peut éventuellement s'accompagner d'une inflammation du parenchyme : c'est la stéatohépatite alcoolique. Elle est d'autant plus fréquente sur un parenchyme déjà dégradé (cirrhose).

En absence de cirrhose, elle est asymptomatique.

c. Cirrhose alcoolique

Le parenchyme hépatique détruit est remplacé par du tissu non fonctionnel (nodules de régénération). Ce phénomène induit une insuffisance hépatique.

Il en existe deux types : compensée et décompensée. La cirrhose alcoolique compensée est asymptomatique. La version décompensée est pourvue de complications. Les plus fréquemment rencontrées sont l'ascite, l'hémorragie digestive, l'encéphalopathie et l'infection. [148]

L'encéphalopathie hépatique chronique se traduit par un syndrome confusionnel, un flapping tremor (ample tremblement des membres supérieurs) et une rigidité extrapyramidale.

La cirrhose est le stade le plus grave de la maladie alcoolique du foie. [147] Son évolution est dépendante de la persistance, ou non, de l'alcoolisation du sujet. Le carcinome hépatocellulaire peut en être la maladie émergente. Il fait le plus souvent suite à une cirrhose compensée avec une longue phase asymptomatique.

2.2.2.5. Atteintes cancéreuses

L'alcool est classé comme substance carcinogène par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Sa consommation augmente l'incidence des cancers des voies aérodigestives supérieures, colorectal, hépatique (post-cirrhose) et du sein. [149]

Il n'existe pas de seuil de consommation en deçà duquel il est nul : dès 10 grammes d'alcool par jour, le risque est significativement augmenté. Il est proportionnel à la quantité d'alcool consommée.

Ce risque peut être partiellement endigué par un taux élevé de folates, lié à la consommation de fruits et légumes. [150][151][152]

2.2.2.6. Syndrome de sevrage

Le patient est en état de manque psychique, comportemental et physique. Il devient hautement sensible au stress physiologique et psychologique, ce qui occasionne des symptômes variés. Ce sont principalement des troubles psychiques avec anxiété, agitation, irritabilité, insomnie et cauchemars qui sont observés. Le patient peut aussi exprimer des perturbations physiques à titre de sueurs, tremblements, tachycardie, hypertension artérielle, anorexie, nausées et vomissements.

La forme mineure du syndrome de sevrage s'exprime par les symptômes résultant de l'hypoactivité GABAergique. Ils ne sont pas les témoins d'une dépendance. Cette dernière est justifiée par l'apparition d'une forme sévère du syndrome de sevrage.

La forme sévère du syndrome de sevrage se traduit par des complications des symptômes de sevrage : crises convulsives tonico-cloniques, troubles de la conscience, obtusion, agitation.

Elle peut y associer des hallucinations. Elles s'expriment par des troubles sensitifs (visuels, auditifs, toucher, etc.), eux-mêmes favorisés par des stimuli sensoriels ou des idées délirantes. C'est le stade ultime du syndrome de sevrage : le delirium tremens. L'hospitalisation du patient est alors nécessaire.

2.2.2.7. Syndrome d'alcoolisation fœtale

Il est dû à une alcoolisation chronique de la femme enceinte. Il peut être constaté dès la naissance de l'enfant. Il s'exprime par un ensemble de symptômes morphologiques et neurologiques susceptibles de créer un handicap.

2.2.3. **Épidémiologie** [59] [120]

2.2.3.1. Généralités

L'Europe est le continent où le pourcentage de consommateurs d'alcool et la consommation d'alcool par habitant sont les plus élevés au monde. Il est estimé que 55 millions d'adultes en Europe sont concernés par le mésusage d'alcool. [153]

Historiquement, la France est le plus grand consommateur d'alcool européen. [154] Néanmoins, son niveau de consommation diminue depuis les années 1950. La baisse est associée à une moindre consommation de vin, celle des bières et spiritueux est stable.

En France, environ 80% des personnes de plus de 15 ans consomment de l'alcool. Parmi eux, 25% pensent boire moins que la moyenne ; seuls 10% reconnaissent boire plus. Or, il est estimé que le mésusage d'alcool concerne 5 millions de personnes, dont 2,5 millions de consommateurs à risque et 1,5 millions d'alcoolodépendants. [155] Il est établi que chacun sous-estime sa propre alcoolisation.

La majorité des consommateurs ne souffre d'aucune conséquence associée à leur alcoolisation. Ils sont approximativement 10%, soient 5 à 6 millions, à subir les retentissements variés (médicaux, psychologiques, sociaux, économiques, sanitaires) que peut avoir le mésusage d'alcool. [155] Ce sont les « alcohol misusers »⁴. [156]

On constate d'ailleurs que, toutes causes d'hospitalisation confondues, 20% des patients présentent d'importants symptômes d'alcoolisme. Cette proportion peut être plus élevée dans les régions touchées par le chômage.

2.2.3.2. Alcoolisation chronique et dépendance

L'alcoolisation chronique a d'autant plus de risque de s'installer avec l'âge. Elle augmente à partir de 25 ans. Seuls 10% des 45-54 ans boivent de l'alcool tous les jours. Jusqu'à 74 ans, la consommation est majoritairement hebdomadaire. Au-delà, elle est le plus souvent quotidienne et concerne 35% des 75-85 ans. Le mésusage chez la personne âgée résulte de l'aggravation du mode d'alcoolisation précédant, d'une réponse à l'isolement, au veuvage, aux maladies somatiques, à l'invalidité.

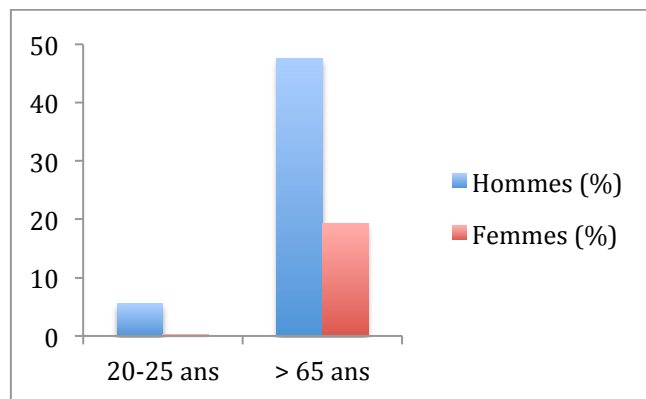


Figure 9 : Consommation quotidienne d'alcool déclarée chez les 20-25 ans et les plus de 65 ans. Différence de genre.

La consommation chronique d'alcool ne connaît pas seulement une différence d'âge, mais aussi de genre. (Figure 9) En 2010, 64% des hommes déclarent boire de l'alcool de façon hebdomadaire, contre 35% des femmes. [157] Il est estimé que 30% des hommes boivent du vin au repas, contre 12% des femmes ; et 5% prennent un apéritif tous les jours, contre 1% des femmes. [158] Il est cependant montré que plus l'égalité des sexes est respectée, moins la différence d'alcoolisation entre hommes et femmes est importante. [159]

⁴ « Alcohol misusers » : individus faisant un mésusage de l'alcool

Les femmes ont un rythme d'alcoolisation préférentiellement mensuel tout au long de leur vie. Leur consommation hebdomadaire connaît une légère augmentation entre 20 et 64 ans ; et leur consommation quotidienne n'augmente progressivement qu'à partir de 45 ans, pour concerner 22% des 75-85 ans.

Les hommes ont une consommation majoritairement hebdomadaire dès l'âge de 20 ans. Leur consommation quotidienne croît nettement dès 40 ans ; pour devenir le mode d'alcoolisation préférentiel des 65-85 ans, en concernant 54% des 75-85 ans.

Selon les données de l'OMS, les alcoolo-dépendants seraient au nombre de 76 millions dans le monde et de 23 millions en Europe.

En France, 3,5 à 5% de la population est psychiquement dépendante, et 1,5 à 2% est physiquement dépendante. Parmi les patients hospitalisés, 7% sont considérés comme alcoolo-dépendants. En médecine de ville, la proportion est de 5%. [159] La prévalence de la dépendance est d'autant plus importante dans la population âgée. Chez l'homme elle concerne 19% des 65-74 ans et 15% des 75-85 ans.

Au même titre que le mésusage d'alcool, la dépendance connaît une différence d'âge et de genre. Il semble qu'elle concerne 5% des hommes contre 1% des femmes.

Il y a une forte corrélation entre les dépendances alcoolique et tabagique : 85 à 90% des alcoolo-dépendants sont aussi fumeurs. Ce phénomène s'explique par une stimulation cérébrale moindre par l'alcool que par la nicotine ; la faible stimulation occasionnée induisant l'envie de fumer. Il en résulte que certaines techniques de sevrage tabagique peuvent s'avérer utiles pour le sevrage alcoolique.

De même, la consommation de benzodiazépines peut s'associer à celle d'alcool. Le processus enclenché est que l'éthylisme augmente de façon nocive l'effet sédatif des produits, conduisant vers une dépendance à plusieurs substances.[115] Il semble que 73% des anciens consommateurs de benzodiazépines passent par une phase de dépendance à l'alcool lors de leur sevrage.

2.2.3.3. Description des profils d'alcool-dépendants [160] [161]

L'opinion générale s'attache à des images caricaturales (« maris violents », « femmes déchues », « poivrots », « piliers de comptoir », etc.) pour éviter la culpabilité et échapper à la réalité de cette pathologie. Mais ces stéréotypes ne représentent nullement la majorité des individus touchés par le mésusage d'alcool. Les différentes études et observations sur le thème de la psychologie de la personne alcool-dépendante mettent en lumière plusieurs profils et comportements types.

2.2.3.3.1. Classification de Pierre Fouquet

Elle est aujourd'hui obsolète, mais offre un premier aperçu des comportements et psychologies types des alcool-dépendants.

a. Alcoolite

Elle touche principalement les hommes. La consommation d'alcool est régulière. Elle se fait en société et les ivresses sont rares. Il n'y a aucun sentiment de culpabilité et une méconnaissance des risques. Le danger est l'installation d'une alcoolose.

b. Alcoolose

Elle touche les hommes et les femmes. La consommation d'alcool est irrégulière et cachée. Elle utilise des alcools forts. Les ivresses sont fréquentes, tout comme les sentiments de culpabilité et de honte.

c. Somalcoolose

Elle est rare. Elle concerne les individus présentant des troubles psychiatriques et dipsomaniaques. L'alcoolisation est irrégulière, compulsive et utilise n'importe quelle source d'alcool. La culpabilité est importante. Le risque est le passage vers une alcoolose.

2.2.3.3.2. Considérations actuelles

a. L'alcoololo-dépendance chez les jeunes

Il y a d'une part les jeunes adultes. Ils ont à peine 25 ans et sont devenus alcooliques à 20 ans en moyenne. Il est rare que ceux-ci soient demandeurs d'aide pour leur alcoololo-dépendance.

D'autre part, il y a les jeunes antisociaux. Ils ont 25 ans en moyenne, sont initiés à l'alcool à 15 ans et deviennent alcoololo-dépendants à 18 ans. Ils souffrent souvent d'un trouble de la personnalité antisociale, particularité concernant plus de 50% d'entre eux.

b. L'alcoololo-dépendance familiale

En France, la consommation d'alcool est associée aux traditions culturelles et symbole de convivialité. C'est d'ailleurs parce que l'alcool est synonyme de plaisir qu'autant de personnes le consomment.

Les consommateurs dits « épicuriens » font prévaloir la qualité du produit pour un instant de bien être. Mais ils peuvent aussi bien faire preuve d'une consommation modérée qu'excessive, nourrissant la conviction qu'ils cessent leur consommation dès la disparition du plaisir recherché, qu'il soit physique ou psychique.

Cette considération de l'alcool est typique de l'« alcoolisme familial ». Les individus boivent en famille et s'isolent généralement du reste du monde. Ce type de mésusage est particulièrement dangereux.

c. L'alcoololo-dépendance sociale ou mondaine

La consommation d'alcool dans un cadre social, ou mondain, est très fréquente. Elle est régulière, insidieuse, et fait l'objet d'une pression sociale implicite, tout particulièrement lorsqu'elle est sollicitée dans un contexte professionnel.

Selon une enquête du CNAMTS/CFES/IPSOS de septembre 1998, 40% des Français avouent qu'il est souvent difficile de refuser de l'alcool lors d'une invitation ; et 25% déclarent boire pour faire comme les autres. [161]

Aussi, l'alcool est un moyen de fêter un événement. Pour certains sujets, la fête rime avec alcool. Ils ont besoin de la sensation d'ivresse pour s'amuser dans une soirée. D'autres boivent pour avoir plus confiance en eux, être plus à l'aise. Un verre, pris occasionnellement dans ce cadre n'est pas inquiétant ; mais dès que l'habitude prend le pas, le risque de mésusage apparaît. La contradiction dans cette motivation à s'alcooliser est que, consommé en quantité importante, l'alcool provoque une perte de contrôle.

d. L'alcoololo-dépendance de refuge

Ce type de consommation est un moyen de nier la réalité ou de se protéger ; mais le plus souvent, il est un moyen de s'autodétruire.

L'alcool agit sur les symptômes d'angoisse ou de dépression du sujet, via ses effets psychotropes. Le risque de dépendance tient au fait que l'usage de l'alcool comme tranquillisant peut conduire à augmenter progressivement les doses pour obtenir le même effet (tolérance). Cependant, tant que la consommation n'est pas systématique ni ne dépasse les repères, elle n'est pas considérée comme problématique.

Ce type de mésusage concerne les actifs dont la moyenne d'âge est d'environ 50 ans. C'est souvent la routine qui les fait tomber dans le piège de l'alcoololo-dépendance. Leur consommation d'alcool croît jusqu'à devenir importante au quotidien.

Chez la femme, l'alcoolisation est plus culpabilisée et plus fréquemment niée. Vécue de façon solitaire, au domicile, dans une perspective anxiolytique, elle aboutit à l'ivresse, voire à un coma. Elle est souvent associée à une dépression ou à des troubles des conduites alimentaires, et à la prise d'anxiolytiques. La dépendance s'installe aisément.

2.2.3.4. Morbidité

L'usage nocif d'alcool cause plus de 200 maladies et traumatismes, ce qui représente 5,1% de la charge mondiale des maladies et traumatismes. Cette estimation est faite grâce à la mesure des années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY)⁵. L'alcool est le troisième facteur de risque le plus important, après le tabagisme et l'hypertension, des pathologies et décès prématurés.

Ce sont plus d'un tiers des individus ayant un mésusage d'alcool qui présentent une comorbidité psychiatrique au cours de leur vie. Les plus communément retrouvés sont la dépression, l'anxiété et le risque suicidaire. Cette observation s'illustre par le fait que 30 % des suicidants présentent un abus ou une dépendance à l'alcool.[162]

En 2002, les troubles mentaux et comportementaux liés à la consommation d'alcool ont constitué le diagnostic principal de 93 000 hospitalisations. [163] [164]

Parmi les consommateurs de plus de 6 verres par jour, 90% sont atteints d'une stéatose hépatique ; et jusqu'à 20% d'entre eux sont au stade de la cirrhose alcoolique. Parmi les patients hospitalisés pour la prise en charge de leur mésusage d'alcool, jusqu'à 35% d'entre eux souffrent d'une hépatite alcoolique.

Le lien entre alcoolisation chronique et risque de cancers est établi depuis 1910 (Lamy). Il est la deuxième cause évitable de mortalité par cancer après le tabac.[165]. Le risque est directement imputable à l'alcool, et non à des boissons alcoolisées spécifiques. [166] En 2011, l'estimation de la proportion de cancers attribuables à l'alcool est alarmante : 1 cancer sur 10 chez l'homme, 1 cancer sur 30 chez la femme [167].

Une alcoolisation quotidienne de 50 grammes d'alcool multiplie l'incidence des cancers des voies aérodigestives d'un facteur 2 à 3, et celle des cancers colorectaux d'un facteur 1,4. En France, ce sont 78% des cancers de l'œsophage, 20% des cancers colorectaux et 17% des cancers du sein qui sont dus à l'alcool. [136]

Le cancer du sein est une particularité féminine. Son incidence est augmentée de 7% suite à une consommation quotidienne de 18 grammes d'alcool ; et de 50% si la consommation quotidienne atteint les 50 grammes d'alcool. [168] Néanmoins, l'étude « Million Women Study » suggère que les femmes ayant une consommation nulle d'alcool auraient un risque de cancers des voies

⁵ DALY : Année de vie ajustée sur l'incapacité, étend le concept des années de vie potentielles perdues en raison d'un décès prématuré pour y inclure l'équivalent en années de vie en bonne santé perdues du fait de problèmes de santé ou d'incapacités.

aérodigestives supérieures significativement plus élevées celles qui ont un usage bihebdomadaire d'alcool. [169] Au-delà de ce seuil de consommation, le risque augmente. Paradoxalement, les femmes ont un risque accru de développer une pathologie d'origine alcoolique, comparativement aux hommes, et ce quelque soit leur niveau de consommation. [59]

La personne âgée présente également des fragilités face à la menace de complications que fait peser la consommation d'alcool. D'une part, le senior peut être polymédicamenté, ce qui est source d'interactions. D'autre part, il est plus sensible aux effets de l'éthanol : troubles cognitifs et moteurs, perte d'estime de soi, syndrome démentiel, dépression, anxiété et dénutrition. Ces perturbations sont également des troubles liés l'âge.

2.2.3.5. Mortalité

L'alcool est à l'origine de 3,3 millions des décès annuels, soit 5,9% de la mortalité mondiale : 7,6% chez les hommes et 4% chez les femmes.

En France, environ 49 000 décès lui sont attribuables chaque année, dont : [136]

- 15 000 par cancer
- 12 000 par maladie cardiovasculaire
- 7 800 par maladie alcoolique du foie et atteinte digestive
- 3 000 par psychose et dépendance
- 8 200 par accident et suicide

Les taux de mortalité sont de 3,5 à 4,8 pour 1000 femmes, et de 3,7 à 8,1 pour 1000 hommes. [153]

Les décès et incapacités issus du mésusage d'alcool surviennent à des âges jeunes, intégrant près de 25% du nombre total de décès des 20-39 ans.

Le plus faible risque de décès par alcoolisation est observé pour des consommations d'alcool : [59]

- nulles chez les hommes de moins de 35 ans
- inférieures à 5 grammes par jour chez les hommes d'âge moyen
- inférieures à 5 grammes par jour chez les femmes de plus de 65 ans
- inférieures à 10 grammes par jour chez les hommes de plus de 65 ans

3) Aspects économiques liés à la consommation d'alcool

Dans les pays développés, le coût social du mésusage d'alcool atteint 1% du produit national brut. [170] Il est estimé à 17,4 milliards d'euros en France.

Les coûts directs sont principalement représentés par la prise en charge médicale des patients souffrant d'un mésusage d'alcool. Les dépenses en soins hospitaliers sont estimées à 3 millions d'euros par an. Le coût des soins spécialisés s'élève à 35 millions d'euros par an.

Le mésusage d'alcool induit une augmentation des décès, des incapacités par accidents ou maladies ; ce qui se répercute sur la capacité à travailler avec une perte globale de productivité. Ce sont les coûts indirects.

Les conduites d'alcoolisation constituent un problème de santé publique majeur, par leur retentissement individuel et social, auquel il est essentiel de trouver des solutions.

B. La prise en charge thérapeutique de l'alcoolodépendance

1) Généralités

En 2007, en France, parmi les 11 000 hospitalisations dues à un problème d'alcool, plus des deux tiers d'entre-elles étaient liées à des ivresses. Ces chiffres témoignent du fait que la prise en charge s'initie majoritairement suite à un épisode aigu d'alcoolisation (sevrage). En effet, l'alcoolodépendant ne s'oriente que très tardivement vers une structure de soins. Il le fait souvent sous la contrainte d'un tiers, suite à l'expression d'une pathologie ou lors d'un sevrage brutal non prévu.

De plus, le continuum existant entre alcoolisation à risque et alcoolodépendance notifie de l'importance de la prise en charge de l'ivresse dans la prévention de l'alcoolodépendance. Tout patient souffrant d'un mésusage d'alcool peut donc bénéficier d'un sevrage.

2) Diagnostic et dépistage

2.1. Populations cibles et troubles indicateurs

La prise en charge d'un mésusage d'alcool doit s'orienter vers tout individu en souffrance, et plus particulièrement vers les personnes vulnérables telles que les femmes enceintes, adolescents et sujets âgés, ou atteintes d'une comorbidité psychiatrique ou d'une co-dépendance.

De même, la vigilance doit être accrue en cas de situation familiale ou sociale précaire, en mettant l'accent sur l'impact de l'alcool sur le système familial. [126]

2.1.1. Indicateurs sociaux [171]

Ils sont les plus précoces et les plus interprétables lors d'un mésusage d'alcool. La dépendance contribue à l'isolement socioprofessionnel du sujet : il vit dans la quête de sa substance psychoactive. Ce mécanisme, insidieux et progressif, mène à des difficultés professionnelles, financières, conjugales ; avec des troubles relationnels récurrents pouvant aller jusqu'à des violences (domestiques par exemple).

L'évaluation sociale du mésusage utilise des éléments orientant vers les facteurs de vulnérabilité. Le statut du patient doit être renseigné au regard de la stabilité de ses liens sociaux qui sont appréciés par :

- Mode de vie : seul ou accompagné, relations familiales stables ou non, conditions d'hébergement.
- Valeurs véhiculées par l'entourage social concernant la consommation d'alcool : entourage fortement consommateur ou valorisant la modération voire l'abstinence.
- Qualifications, aptitudes et activités professionnelles : emploi stable ou précaire, invalidité.
- Protection sociale, éventuellement inscription en ALD si le recours fréquent aux soins le justifie.
- Reconnaissance d'un handicap physique, cognitif ou psychiatrique, éventuellement justification d'un statut majeur protégé (curatelle ou tutelle).
- Situation judiciaire du sujet.

Ils sont intimement liés aux caractéristiques comportementales du sujet. En cas de mésusage sévère, l'amélioration des conditions de vie est un élément important dans l'efficacité de la prise en charge.

2.1.2. Indicateurs comportementaux

Il existe des traits comportementaux caractéristiques chez les sujets ayant une consommation problématique d'alcool.

Le déni est généralement le premier indicateur du passage à l'excès. Il mène à l'élaboration d'alibis justifiant la consommation. Le sujet renvoie le risque sur les individus considérés comme les « vrais alcoolos-dépendants » : c'est le risque différé.

Il a aussi recours à la prétérition, moyen d'éviter de communiquer sur sa dépendance. Le déni est intimement lié aux sentiments de culpabilité, voire de honte, menant à la dissimulation du mésusage, et même à l'isolement du sujet.

Pour se prouver sa non-dépendance, le sujet peut même suspendre sa consommation. Fort de sa réussite, il réintègre son mésusage délesté de sa culpabilité. Cette parade est réalisable tant qu'il n'existe pas de dépendance physique.

Au-delà des stratégies d'évitement, il semble qu'il y est un changement du rapport à la langue au point que les modalités conversationnelles soient modifiées. [172] Ce phénomène se traduit par des difficultés d'expression du sujet.

Le recours à l'alcool mène à une exagération des troubles du caractère, un désintéressement pour l'entourage, une désocialisation, une dépression. Il reste au patient de valider son geste à la recherche d'un rituel d'accompagnement qui puisse figurer un lien avec le social, en maquillant ses prises d'alcool derrière la pseudo-légitimité d'usages convenus. De plus, les alcooliques vont vers d'autres alcooliques, efficace recours contre la dépression que provoque toujours l'isolement.

Ces troubles neuropsychologiques sont usuellement imputés aux effets psychotropes de l'alcool, à la détérioration physiologique et à la personnalité sous-jacente. Ils peuvent être dépistés grâce au test d'évaluation cognitive de Montréal (MoCA), réalisé en dehors de toute consommation d'alcool et après arrêt des benzodiazépines.[173]

2.1.3. Indicateurs cliniques

L'examen clinique de première intention peut montrer un tremblement des mains ou de la langue ; des angiomes stellaires et anomalies de la vascularisation cutanée avec une apparence chair de poule de la peau du cou et des taches cutanées jaunâtres, de fines télangiectasies donnant le teint rougeâtre ; des modifications des muqueuses et de la cavité buccale.

Mais les indicateurs cliniques les plus fréquents d'un mésusage d'alcool ne sont pas spécifiques. Ils sont représentés par :

- les complications liées à l'alcoolisation : hypertension artérielle, arythmie cardiaque, dyspepsie, maladie du foie, dépression, anxiété, troubles du sommeil, traumatismes, troubles de la mémoire, troubles sexuels, etc.
- la résistance au traitement d'une pathologie chronique : hypertension artérielle, cardiopathie, diabète, troubles gastro-intestinaux, douleur chronique, dépression.

L'impact de l'alcool sur l'appareil sexuel relève autant de l'évaluation biologique que psychologique. L'éthanol provoque un effet sédatif dès le premier verre, d'où une diminution de la réactivité sexuelle physique. Divers troubles y sont associés tels que la perte du désir, l'impuissance, l'éjaculation précoce, l'anorgasmie, la dyspareunie ou l'aménorrhée. [174]

Concernant la fatigue et l'affaiblissement de l'individu, une évaluation de la dénutrition protéino-énergétique par les critères de la Haute Autorité de Santé (HAS) est possible. Elle fait intervenir l'indice de masse corporelle, l'albuminémie, la pré-albuminémie et l'évaluation de la perte de poids, et l'évaluation du bilan vitaminique.

En cas d'antécédents de crises convulsives ou de delirium tremens, une forme sévère de mésusage est à suspecter. Elle inclut la nécessité de boire rapidement de l'alcool après le réveil, pour soulager les formes débutantes de sevrage. La dépendance à l'alcool est d'ailleurs souvent établie sur l'existence de symptômes physiques de sevrage.

L'observation de l'ensemble des critères cliniques permet d'établir le niveau d'impact de l'alcoolisation ; et d'optimiser la prise en charge du patient concerné.

2.1.4. Résultats biologiques indicateurs

Certains marqueurs biologiques peuvent être utiles au dépistage et au suivi du mésusage d'alcool, ainsi qu'à l'établissement de son impact organique. [175] Les enzymes hépatocytaires (GGT, CDT, ASAT, ALAT)⁶ et le volume globulaire moyen (VGM) sont les marqueurs référents des alcoolisations excessives.

2.1.4.1. Gamma-Glutamyl-Transférase (GGT)

La GGT est une enzyme membranaire très présente dans le parenchyme hépatique. Elle est peu sensible (60%) et peu spécifique (65%).

Le taux de GGT augmente préférentiellement suite à une alcoolisation régulière et excessive : plus de 60 grammes par jour pendant au moins 2 semaines. Il ne réagit pas suite à une consommation épisodique, sauf si le patient a des antécédents d'alcoolisation excessive. [176] Le taux augmente plus rapidement chez les patients ayant des antécédents de mésusage, surtout si ce dernier était associé à une élévation des GGT. Ces enzymes sont donc principalement influencées par l'importance de la consommation.[177]

Le taux de GGT diminue au cours de la première semaine suivant l'arrêt de la consommation [178], ou en cas de réduction de celle-ci.

2.1.4.2. Carbohyrate Deficient Transferrin (CDT)

La CDT est une transferrine pauvre en carbohyrate. Elle est peu sensible (65%) et très spécifique (85-95%).

Le taux de CDT augmente en cas de consommation d'alcool quotidienne de 50 à 80 grammes, pendant au moins 1 semaine. [179] Des études montrent une augmentation dès la consommation de 40 grammes d'alcool par jour chez les femmes, contre 80 grammes par jour chez les hommes. [175] Elle est moins sensible en cas de consommation à risque ou élevée ; et gagne en efficacité de repérage en cas d'alcoololo-dépendance. [180] Elle réagit principalement à la fréquence de consommation. [177]

La demi-vie de l'enzyme est de 15 jours. Son taux revient à la normale après arrêt ou réduction de la consommation.

⁶ GGT : Gamma-Glutamyl-Transférase ; CDT : Transferrine désialylée ; ASAT : Aspartate Amino Transférase ; ALAT : Alanine Amino Tansférase

2.1.4.3. Volume Globulaire Moyen (VGM)

Il s'agit du volume globulaire moyen des globules rouges. Leur demi-vie étant de 120 jours, plusieurs mois peuvent être nécessaires pour que le VGM soit impacté par la consommation d'alcool.

Le VGM augmente en cas d'alcoolisation importante, régulière et prolongée. [178] Chez l'alcoolodépendant, le VGM peut continuer à augmenter même après arrêt de la consommation.[181]

2.1.4.4. Interprétation clinique

Les lacunes de spécificité et/ou de sensibilité des différents marqueurs rendent plus pertinente leur utilisation coordonnée.

Le degré de superposition des résultats est informatif de la quantité d'alcool consommée, comme de la sévérité de l'atteinte hépatique. Il varie selon le sexe, l'âge et le mode de consommation. [175] [182] Les différences de genre et d'âge, observées dans les modes d'alcoolisations, expliquent aussi les différences de réponses des biomarqueurs. [183]

Étant sensibles à des alcoolisations importantes et régulières, les indicateurs biologiques ne permettent souvent qu'un dépistage tardif de la pathologie. Ils n'ont pas de pertinence pour un repérage en routine en population générale, ni face aux alcoolisations épisodiques massives. [184]

Même s'ils ne permettent de repérer qu'une faible proportion de personnes ayant un mésusage à risque ou nocif, ils peuvent aider au diagnostic du mésusage d'alcool. Ils sont donc réalisés en routine dans le dépistage du mésusage d'alcool.

Chez le patient pris en charge et suivi pour son alcoolodépendance, ils sont réalisés au début de chaque nouvelle séquence de soins primaires, ou en milieu spécialisé, et au moins tous les ans lors d'un suivi ambulatoire.

Les différents indicateurs évoqués ne permettant pas un dépistage certain et décisif en routine, il est préférable d'avoir recours aux outils de dépistage et d'évaluation, dont les plus simples à utiliser sont les questionnaires spécifiques.

2.2. Questions et outils de dépistage

Sachant que les questions fermées tendent à limiter les informations fournies spontanément par le patient, il est préférentiel d'aborder la consommation d'alcool de manière ouverte.

Les niveaux d'usage problématique au sein de la population peuvent être déterminés grâce à plusieurs outils.

2.2.1. Mesure de la consommation d'alcool et de la sévérité du mésusage

Pour déterminer la nécessité d'une prise en charge et son intensité ; il est essentiel de quantifier la consommation des patients, en la confrontant aux seuils définis par l'OMS. En effet, les consommations moyennes d'alcool, et la fréquence des épisodes d'alcoolisation massive, sont proportionnelles aux principaux risques médicaux. [136]

L'objectif est d'établir :

- la fréquence de consommation au cours de la dernière année : jamais, mensuelle, hebdomadaire, quotidienne
- la fréquence des ivresses au cours de la dernière année : ivresses annuelles, ivresses répétées (au moins 3), ivresses régulières (au moins 10)
- La fréquence des alcoolisations épisodiques massives : occasionnelle, mensuelle, hebdomadaire

Les questionnements quantité/fréquence (Q/F) mesurent la consommation soit pendant une période donnée, soit en terme de mode d'alcoolisation. Ils renseignent la consommation habituelle du sujet.

Il existe aussi des méthodes d'évaluation rétrospective de la consommation quotidienne. Elles permettent d'estimer le nombre de verres bus chaque jour au cours d'une période donnée. Elles s'appuient sur des techniques de remémoration assistée permettant le souvenir des épisodes de consommation réels. Elles informent sur le mode d'alcoolisation, et prennent en compte les épisodes non ordinaires.

La fréquence optimale d'évaluation du mésusage d'alcool n'est pas déterminée. En absence de justification clinique, il semble qu'elle ne doit pas être conduite plus d'une fois tous les 4 ans. [59]

La sévérité du mésusage peut se mesurer par le nombre de critères diagnostics du DSM-IV, [185] ou encore de la CIM-10 ou d'Aviel Goodman.

Elle nécessite de préciser l'histoire du mésusage : son ancienneté, ses possibles améliorations voire périodes d'abstinence, les éventuelles interventions thérapeutiques et leur efficacité.

Il a également une recherche systématique de la consommation d'autres substances psychoactives, ou d'addictions comportementales, et plus particulièrement du tabac, du cannabis et du jeu pathologique.

2.2.2. Outils de dépistage ou de repérage

Les questionnaires standardisés sont spécialement élaborés pour un dépistage facile et efficace du mésusage d'alcool. Leurs résultats semblent plus probants que les analyses biochimiques, en particulier chez les jeunes consommateurs. [186] Ils permettent une orientation vers un spécialiste et la mise en place d'une stratégie thérapeutique.

2.2.2.1. Test Audit (Alcohol Use Disorders Identification test)

C'est un outil de première ligne élaboré par l'OMS. Sensible et spécifique, il est réalisé en 2 à 3 minutes. [187] Il explore les douze derniers mois de la vie du consommateur pour le repérage des consommations à risque ou nocives, et le dépistage de l'alcoolodépendance. [188] (Figure 10 p.75)

Le résultat au test AUDIT est établi à partir de la somme des scores de chaque question : [189]

- total des scores supérieur à 12 : alcoolodépendance probable
- total des scores compris entre 6 et 12 chez la femme : consommation à risque ou nocive
- total des scores compris entre 7 et 12 chez l'homme : consommation à risque ou nocive

Les résultats obtenus à chaque question peuvent être interprétés :

- scores élevés aux 10 items : présence ou émergence de l'alcoolodépendance
- scores élevés à 7 items : consommation nocive
- scores élevés à 3 items : consommation à risque

A.U.D.I.T. (Alcohol Use Disorders Identification Test)

Ce questionnaire interroge la consommation d'alcool des douze derniers mois. Attention à ce que les réponses reflètent cette unité de temps et pas seulement les dernières semaines.

Un verre standard = 10 grammes d'alcool pur



Nom :

Date :

Prénom :

D. N. : Age :

Sexe : M F

1. Combien de fois vous arrive-t-il de consommer de l'alcool ?
 - Jamais 0
 - Une fois par mois au moins 1
 - 2 à 4 fois par mois..... 2
 - 2 à 3 fois par semaine..... 3
 - 4 fois ou plus par semaine 4
2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?
 - Un ou deux 0
 - Trois ou quatre..... 1
 - Cinq ou six 2
 - Sept à neuf 3
 - Dix ou plus..... 4
3. Au cours d'une même occasion, combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres standard ou plus ?
 - Jamais 0
 - Moins d'une fois par mois..... 1
 - Une fois par mois..... 2
 - Une fois par semaine..... 3
 - Chaque jour ou presque 4
4. Dans les douze derniers mois, combien de fois avez-vous observé que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire après avoir commencé ?
 - Jamais 0
 - Moins d'une fois par mois..... 1
 - Une fois par mois..... 2
 - Une fois par semaine..... 3
 - Chaque jour ou presque 4
5. Dans les douze derniers mois, combien de fois le fait d'avoir bu de l'alcool, vous a-t-il empêché de faire ce qu'on attendait normalement de vous ?
 - Jamais 0
 - Moins d'une fois par mois..... 1
 - Une fois par mois..... 2
 - Une fois par semaine..... 3
 - Chaque jour ou presque 4

6. Dans les douze derniers mois, combien de fois après une période de forte consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous remettre en forme ?
 - Jamais 0
 - Moins d'une fois par mois..... 1
 - Une fois par mois..... 2
 - Une fois par semaine..... 3
 - Chaque jour ou presque 4
7. Dans les douze derniers mois, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?
 - Jamais 0
 - Moins d'une fois par mois..... 1
 - Une fois par mois..... 2
 - Une fois par semaine..... 3
 - Chaque jour ou presque 4
8. Dans les douze derniers mois, combien de fois avez-vous été incapable de vous souvenir de ce qui s'était passé la nuit précédente parce que vous aviez bu ?
 - Jamais 0
 - Moins d'une fois par mois..... 1
 - Une fois par mois..... 2
 - Une fois par semaine..... 3
 - Chaque jour ou presque 4
9. Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?
 - Non 0
 - Oui, mais pas dans l'année passée ... 2
 - Oui, au cours de l'année dernière 4
10. Est-ce qu'un parent, un ami, un médecin ou un autre professionnel de santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?
 - Non 0
 - Oui, mais pas dans l'année passée ... 2
 - Oui, au cours de l'année dernière 4

TOTAL :

Figure 10 : Test Audit. Format utilisé à destination des patients dans les hôpitaux de Paris.

Ce test offre une bonne discrimination entre les différentes situations de consultation : médecine ambulatoire ou hospitalière, consommateurs de drogues, personnes âgées ou étudiants, chômeurs ou précarité socioprofessionnelle. Et les résultats obtenus sont en bonne corrélation avec : [190]

- les conséquences de l'alcoolisation
- les comportements d'alcoolisation
- la vulnérabilité à l'alcool-dépendance
- l'état d'esprit négatif post-consommation
- les motifs d'alcoolisation

Ainsi, les scores du test AUDIT constituent une véritable aide au diagnostic. Ils prédisent du recours aux soins et des risques liés au mésusage du sujet.

2.2.2.2. Test Audit-C

Il est constitué des trois premières questions du test Audit. [189][191] Il permet le dépistage et l'évaluation de la sévérité du mésusage ; que celui-ci soit à risque ponctuel, chronique ou de dépendance. Il aborde :

- 1 : la fréquence de consommation
- 2 : la quantité quotidienne consommée
- 3 : la fréquence des alcoolisations épisodiques massives

Il est interprété selon le total des scores : [192]

- Total des scores $>$ à 3 chez la femme : consommation à risque ou nocive
- Total des scores $>$ 4 chez l'homme : consommation à risque ou nocive
- Total des scores $>$ 10 : alcool-dépendance [193]

Les corrélations entre les résultats de l'Audit et de l'Audit-C, et la consommation d'alcool, sont positives et significatives. L'avantage est que sa rapidité d'exécution permet une application vaste, et donc la sensibilisation d'un grand nombre de patients.

2.2.2.3. Questionnaire Cage/Deta

En version originale CAGE signifie « Cut off, Annoyed, Guilty, Eye-open ». Son acronyme français est DETA pour « Diminuer, Entourage, Trop, Alcool ». Il se compose de 4 questions :

[194]

- Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation d'alcool ?
- Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?
- Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?
- Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?

Deux réponses positives évoquent un mésusage d'alcool, et probablement une alcoolo-dépendance.

3) Modalités de prise en charge

3.1. Généralités

En absence de prise en charge thérapeutique, la pathologie tend généralement à s'aggraver. Cependant, le chemin parcouru n'est pas linéaire en termes de consommation et de conséquences associées. Des améliorations spontanées, comptant d'éventuelles rechutes, peuvent survenir au gré de la vie du patient. Les objectifs de soins doivent être adaptés aux évolutions possibles. [195]

La thérapie peut cibler, alternativement, un objectif de réduction de la consommation ou un objectif d'abstinence. [196] Ce dernier inclut deux phases : le sevrage et le maintien de l'abstinence (prévention de la rechute). Elles requièrent des stratégies thérapeutiques distinctes, notamment en terme de pharmacothérapie. [197] [198]

En toute situation, la prise en charge s'inscrit dans un accompagnement global et un parcours de soins. [199] Elle nécessite une étape de préparation et d'information préalable à son initiation. Il est nécessaire de réunir les paramètres psychosociaux favorables au sevrage et à son maintien dans le temps ; même si cette démarche implique de différer le projet thérapeutique pour avoir les meilleures chances de succès. [200] Le patient motivé peut être orienté, de façon adaptée, vers une prise en charge en ambulatoire ou en institution.

3.2. Manifestation aiguë

Le sevrage se définit par la diminution ou la suppression de la consommation d'alcool. Dans la majorité des cas, il ne nécessite pas d'intervention médicalisée.

Il s'impose face à certaines comorbidités psychiatriques ou somatiques, ou en cas d'environnement social nocif. Il constitue alors un moment de rupture favorisant la prise de conscience de la dépendance. Son expression concerne préférentiellement les patients souffrant d'une dépendance sévère.

Il peut aussi être réalisé dans le cadre d'une prise en charge de l'alcoolodépendance choisie et programmée ; dont l'objectif thérapeutique ultime est l'abstinence. Il repose sur le besoin de changement du sujet. Son organisation doit être discutée avec le patient mais aussi son entourage, tant pour décider de son initiation que de ses modalités ; les explications préalables permettant sa meilleure gestion. [201] [198]

Le patient est évalué sur les plans somatiques, psychiatriques et sociaux. Le succès du sevrage est indissociable de la prise en charge psychosociale. L'utilisation d'éléments motivationnels avant son initiation et le recours à des mouvements d'entraide dès le début du sevrage améliore le pronostic à long terme. Il n'est pas recommandé d'y recourir si le patient n'est ni demandeur ni motivé, ou si le sevrage ne s'inscrit pas dans un projet thérapeutique ou social.

La pharmacothérapie associée cherche à dépister et gérer les symptômes de sevrage, et prévenir la survenue des complications sévères. Elle est fondée sur l'hydratation, des mesures hygiéno-diététiques et une surveillance étroite.

Le sevrage peut être réalisé en ambulatoire. Le patient peut ainsi poursuivre ses activités socioprofessionnelles. Accompagné par son entourage, il tient un rôle actif pour parvenir au changement. De plus, le sevrage à domicile a un rapport coût-bénéfice favorable.[202] Ces diverses caractéristiques en font le mode de prise en charge privilégié. Cependant, le maintien de l'environnement de consommation est une porte ouverte à la tentation de l'alcool. Le sevrage nécessite donc un suivi rapproché et ne peut pas s'adresser à tout individu alcoolodépendant. Il est contre-indiqué si le patient souffre d'une dépendance physique sévère ou d'une autre pathologie psychosomatique sévère, soit dans 10 à 15% des cas de sevrage.

Le sevrage peut aussi être réalisé en institution. Cette démarche permet une surveillance continue et surtout la soustraction du patient à son environnement dans la mesure où celui-ci lui est nocif. L'observance du protocole de soins et son adaptation aux difficultés du patient sont ainsi garanties. Néanmoins, il présente un coût plus important que le sevrage ambulatoire, et ne véhicule pas une image positive.

3.1.1. Prévention du syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage n'est pas systématique. Son intensité est variable selon l'individu et ses antécédents de sevrage, ses comorbidités et mésusages associés. Il est limité et sans complication chez 95% des alcoolodépendants. [203] Il ne nécessite de prise en charge thérapeutique adaptée que pour 10 à 20% des patients. [204] [205] La possible hospitalisation doit être expliquée au patient et à son entourage.

Dans la majorité des cas, le syndrome de sevrage apparaît dans les 6 à 12 heures suivant l'arrêt de la consommation d'alcool. Il perdure 5 jours et régresse spontanément.

Dans certains cas, il apparaît dans les 10 jours suivant l'arrêt de la consommation d'alcool, ou peut s'aggraver après 48 à 72 heures d'abstinence.

Les traitements pharmacologiques visent à atténuer les manifestations anxieuses et neurodégénératives, et à prévenir les complications (delirium tremens). La pharmacothérapie est choisie et adaptée au patient selon l'échelle d'évaluation des symptômes.

Toutes les situations nécessitent une hydratation et un apport vitaminique, notamment en thiamine (vitamine B1). En sevrage ambulatoire, une benzodiazépine à demi-vie longue est systématiquement intégrée à la prescription. Le recours à des médicaments spécifiques (baclofène, acamprostate, oxybate de sodium, bêtabloquants, clonidine) n'est pas recommandé, ni l'administration d'alcool pour faciliter le sevrage.

3.1.1.1. Hydratation

Considérant le sujet conscient, l'hydratation est réalisée per os, toute la durée du sevrage. Il est recommandé de consommer deux litres d'eau, ou de boissons peu sucrées, par jour.

Ces apports hydriques visent à compenser les pertes liées à certains symptômes de sevrage, tels que les diarrhées, vomissements ou sueurs.

Les perturbations hydriques peuvent occasionner des troubles électrolytiques. Sont classiquement observées une hypokaliémie et une hyponatrémie. Cette dernière peut être assortie d'une hypomagnésémie. L'apport conjoint de sodium et de magnésium permet de corriger ces éventuels déficits. [198]

3.1.1.2. Apports vitaminiques

La consommation excessive d'alcool cause fréquemment des carences vitaminiques responsables de perturbations somatiques. De fait, la polyvitaminothérapie tient une place préventive prépondérante dans la prise en charge. Elle peut être associée à une complémentation en oligoéléments (zinc, magnésium) en cas de dénutrition du patient. [201]

La voie orale est utilisée en première intention. La voie parentérale peut être privilégiée pour faire face aux troubles digestifs d'absorption s'associant régulièrement à la pathologie.

3.1.1.2.1. Thiamine (vitamine B1)

Des signes de carence en thiamine sont présentés par 30 à 80% des alcoolo-dépendants. [206] Les troubles induits (neurologiques, cardiaques) ont une apparition pouvant être favorisée par le sevrage.

La thiamine est prescrite de façon systématique chez tout patient initiant un sevrage. Au-delà de la correction de la carence, un effet antalgique lui est attribué.

La posologie minimale efficace serait de 200 mg par jour. [207] À l'échelle internationale, elle est préconisée à raison de 300 à 500 mg par jour, pendant 5 jours. Le traitement peut être prolongé pendant 2 semaines. [208]

En France, le conditionnement aboutit à une adaptation des modalités de prescription. Elle est indiquée à la dose quotidienne de 500 mg, pendant 5 jours. Le traitement est poursuivi à la dose de 250 mg par jour pendant 2 semaines.

Face à certaines situations cliniques (malnutrition, mésusage sévère d'alcool, maladie alcoolique du foie, carence symptomatologique), il est préférable de recourir à la voie parentérale. Un faible risque anaphylactique est attribué à la thiamine.

Les recommandations internationales préconisent une administration quotidienne de 300 mg, pendant 5 jours. Le traitement est poursuivi à la même posologie par voie orale.

En France, la thiamine est administrée à la dose de 500 mg répartie en 2 prises sur 24 heures, pendant 5 à 15 jours. Un relais per os est instauré jusqu'à la reprise d'une alimentation équilibrée.

Une fois le sevrage réalisé, l'apport en thiamine peut être maintenu au regard de l'évaluation clinique. Si la consommation d'alcool est poursuivie, le traitement doit être maintenu, même si la prophylaxie à long terme n'a pas un niveau de preuve suffisant. [201]

3.1.1.2.2. Pyroxidine (vitamine B6) et nicotinamide (vitamine PP)

La carence en pyroxidine semble favoriser l'apparition de crises convulsives au cours du sevrage. Une vigilance particulière est imposée avec ce traitement, la vitamine B6 ayant des effets neurotoxiques incluant un risque de neuropathie périphérique.

Elle est prescrite pour une durée limitée à un mois ; à la posologie quotidienne maximale de 100 mg, fixée par les autorités sanitaires américaines.

Le nicotinamide est un cofacteur de la thiamine et de la pyroxidine. Il est indiqué en cas de prescription conjointe de ces deux vitamines dans la prise en charge.

3.1.1.2.3. Acide folique (vitamine B9)

Sa prescription est systématique en cas de grossesse. Il est indiqué chez la femme enceinte présentant des carences vitaminées, liées à une malnutrition ou à un mésusage d'alcool, dans la prévention des malformations fœtales.

Il appartient à la polyvitaminothérapie prescrite dans la prophylaxie des conséquences de la dénutrition et des carences vitaminiques, à raison de 1 mg par jour.

3.1.1.3. Benzodiazépines

Il est prouvé, par des études contre placebo ou d'autres médicaments, que les benzodiazépines ont l'effet thérapeutique le plus intéressant dans la prise en charge préventive des symptômes de sevrage. [209] Leur prescription n'est pas systématique, mais, lorsque le sevrage le nécessite, elles sont le traitement de première intention. [210]

Pourvues de propriétés myorelaxantes, anticonvulsivantes, sédatives, hypnotiques, amnésiantes et anxiolytiques, elles permettent :

- de limiter les symptômes de sevrage dans leur globalité
- de diminuer la fréquence des accidents de sevrage de 10 à 20%

Dans un premier temps, le profil de benzodiazépine le plus adapté à la situation clinique est préférentiellement les benzodiazépines à demi-vie longue. [209] Cependant, les données actuelles ne permettent pas de conclure quant à la supériorité de certaines benzodiazépines dans la prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique. [211]

Dans un second temps, le schéma posologique est adapté aux observations cliniques. Elles utilisent une échelle d'évaluation des symptômes (échelle CIWA-Ar, index de Cushman). [212] [213] Ils peuvent être imputés au sevrage, ou à la tolérance au traitement. Ils nécessitent une évaluation régulière et une adaptation des doses jusqu'à l'obtention d'un état de stabilité.

La dose d'attaque est déterminée selon plusieurs paramètres :

- intensité des symptômes lors d'un éventuel sevrage antérieur
- délai entre le lever et la première consommation d'alcool
- fréquence et quantité de consommation d'alcool

Il y a administration de doses fixes réparties sur 24 heures. Le traitement est établi pour une durée de 5 à 10 jours, avec une diminution progressive des doses. La prescription peut être prolongée, jusqu'à 3 semaines en soins résidentiels, en cas de complications, de co-dépendance ou d'antécédent d'accident de sevrage.

3.1.1.3.1. Benzodiazépines à demi-vie longue

Les benzodiazépines à demi-vie longue sont préférées pour leur concentration sérique plus stable, permettant de diminuer le risque de récurrence des symptômes ; et leurs actions anxiolytique et anticonvulsivante plus importantes. De plus, le risque d'abus ultérieurs est limité. [201][214]

Elles sont représentées par le chlorazépatate ou le diazépam. Ce dernier a une grande marge thérapeutique, avec une demi-vie intermédiaire de 30 heures ; et une expérience d'utilisation qui en fait le traitement standard de référence dans la prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique.

La prescription du diazépam peut suivre plusieurs schémas posologiques : [200][215]

- Doses fixes :
 - Jour 1-2-3 : 10 mg, 2 à 4 fois par jour
 - Jour 4 : 10 mg, 1 à 3 fois par jour

Ce schéma propose l'administration de 10 mg de diazépam toutes les 6 heures pendant 1 à 3 jours. Il y a ensuite réduction d'une prise par jour jusqu'à arrêt. Il s'adresse préférentiellement aux patients suivis en soins ambulatoires ; mais aussi à ceux ayant des difficultés à communiquer sur leur symptomatologie.

- Doses adaptées aux symptômes : [216]
 - Jour 1 : 10 mg toutes les 4 à 6 heures, selon les besoins
Dose maximale : 60 mg par jour
 - Jour 2 : 10 mg toutes les 6 à 8 heures, selon les besoins
 - Jour 3 : 10 mg toutes les 12 heures, selon les besoins
 - Jour 4 : 10 mg au coucher, selon les besoins

Ce schéma propose la prise de 60 mg de diazépam répartie en 6 prises le premier jour. Il y a ensuite réduction d'une prise par jour jusqu'à arrêt. Chaque délivrance nécessite la réalisation préalable d'un score de sevrage, il faut donc une surveillance pluriquotidienne. De fait, ce schéma thérapeutique s'adresse plus volontiers aux patients suivis en soins résidentiels. L'avantage notable est l'administration d'une moindre dose totale de benzodiazépine, et une durée de traitement raccourcie.

Pour des raisons de sécurité (dépendance, effet rebond), la prescription du diazépam au-delà de 7 à 10 jours n'est pas justifiée.

3.1.1.3.2. Benzodiazépines à demi-vie courte

L'utilisation des benzodiazépines à demi-vie courte est préférée dans certaines situations cliniques : traumatisme cérébral récent, troubles respiratoires, obésité morbide. Elles sont représentées par le lorazépam ou l'oxazépam.

3.1.1.3.3. Limites d'utilisation

Les benzodiazépines présentent un risque important de survenue d'effets indésirables graves, auxquels une attention particulière doit être portée en soins ambulatoires. Les principaux risques encourus sont l'insuffisance respiratoire aiguë, les troubles neuropsychiatriques et l'insuffisance hépatocellulaire. [217]

L'insuffisance respiratoire aiguë est favorisée par les troubles chroniques de la ventilation, et par la consommation d'opiacés (traitement de substitution). Chez les patients concernés, une surveillance rapprochée est nécessaire. Elle vérifie leur tolérance cardiorespiratoire en début de traitement, et plus spécifiquement la nuit.

Concernant les troubles neuropsychiatriques, le patient peut souffrir d'une diminution de la vigilance, d'une amnésie antérograde, être agressif ou avoir un comportement inapproprié.

Plus spécifiquement, il existe un risque de dépendance aux benzodiazépines. Il est accentué lors d'un traitement prolongé à posologies élevées, et par l'existence d'une autre dépendance (alcoolo-dépendance). Il faut donc être prudent face à la possibilité d'un transfert de la dépendance de l'alcool vers les benzodiazépines. Diverses précautions permettent de minimiser ce risque : le recours aux benzodiazépines chez l'alcoolo-dépendant ne s'effectue que dans le cadre d'un sevrage, par la prescription de doses limitées et en traitement court (7 à 10 jours). La supervision des prises par un membre de l'entourage peut être envisagée.

En cas de trouble hépatique sévère, toute benzodiazépine est contre-indiquée en prise systémique.

Le flumazenil par voie intraveineuse peut être utilisé en cas de surdosage en benzodiazépine. Il existe un risque de convulsion suite à l'administration de cet antidote. Cette intervention doit donc être réalisée dans une unité de réanimation adaptée.

3.1.2. Accidents de sevrage

L'expression du sevrage peut s'aggraver dans les heures suivant l'arrêt de la consommation d'alcool :

- dans les 12 à 48 heures : convulsions
- dans les 24 à 48 heures : délires
- dans les 48 à 96 heures : delirium tremens
- à tout moment : hallucinations, signes confusionnels, hyperthermie

Si les complications apparaissent tardivement, ou si elles persistent au-delà de 5 jours, une addiction associée à l'alcoolodépendance doit être suspectée. Le delirium tremens est la complication la plus grave, il est mortel dans 35% des cas.

La prise en charge hospitalière s'impose en cas d'antécédents de delirium tremens ou de crise comitiales, si une complication apparaît ou si le patient présente une co-dépendance ; [199] c'est-à-dire pour 10 à 30% des sevrages alcooliques.

L'administration des médicaments se fait préférentiellement per os. Mais en cas de troubles sévères (vomissements), ou face à certaines complications (confusion mentale), la voie parentérale est un recours nécessaire : elle offre la meilleure biodisponibilité. [198]

3.1.2.1. Pré-délirium tremens

Une benzodiazépine est systématiquement intégrée à la stratégie thérapeutique en cas d'antécédents de crises convulsives, ou d'expression de cette complication. L'objectif est de parer à une éventuelle récurrence, mais surtout d'éviter l'évolution du syndrome de sevrage vers le delirium tremens.

La benzodiazépine doit être administrée le plus tôt possible. [201] Le diazépam est préférentiellement prescrit, selon un schéma posologique particulier (Figure 11 p.86).

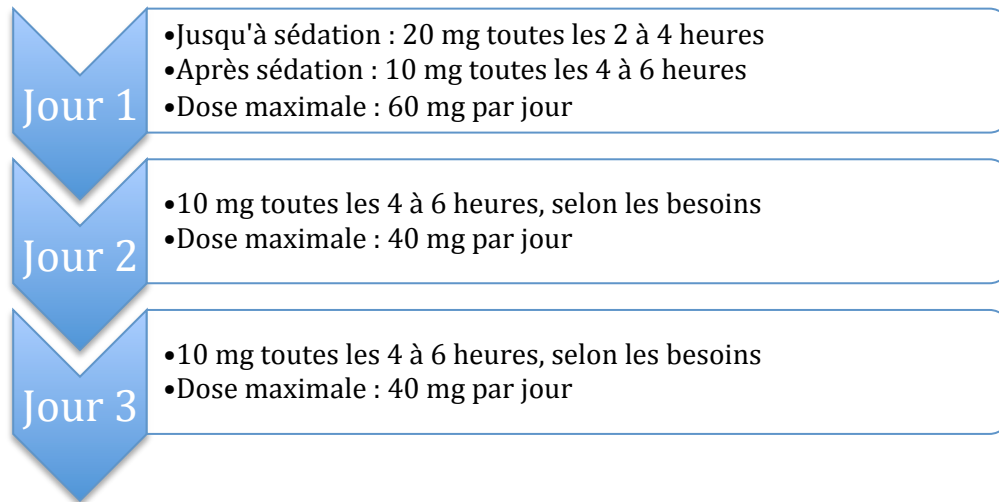


Figure 11 : Schéma posologique de prescription du diazépam avec dose de charge dans la prise en charge du pré-délirium tremens. [215]

Les autorités australiennes proposent l'administration de 20 mg de diazépam deux fois par heure, le premier jour, jusqu'à sédation. La dose maximale recommandée est de 80 mg par jour. [216]

La prescription à doses fixes de diazépam demeure préférable à une prescription adaptée aux symptômes chez les patients ayant des antécédents de convulsions, une comorbidité psychiatrique instable, ou une co-dépendance.

3.1.2.2. Délirium tremens

Le delirium tremens est un syndrome confusionnel. Les hallucinations, volontiers vespérales, en sont des symptômes très évocateurs.

La prescription de benzodiazépines à fortes doses est le traitement préventif (pré-delirium tremens) et curatif de première intention. Elles permettent une légère sédation.

Le recours aux antidépresseurs n'est pas indiqué pendant le sevrage. En cas de décompensation psychiatrique résistant aux benzodiazépines, l'utilisation d'antipsychotiques est possible. [218]

Les antipsychotiques (halopéridol, tiapride, rispéridone) n'ont pas d'action spécifique sur l'alcoolodépendance. Ils agissent sur les manifestations cliniques du delirium tremens : l'halopéridol limite l'onirisme, le tiapride diminue l'agitation. Ils peuvent éventuellement être anxiolytiques. Leurs effets thérapeutiques sont particulièrement intéressants pour la prise en charge des psychoses alcooliques.

Les neuroleptiques ont des effets indésirables limités, mais leur efficacité est moindre que celle des benzodiazépines. Ils doivent être associés à un anticonvulsivant dans la prise en charge. Cependant,

les anticonvulsivants ne permettent pas la prévention des complications du syndrome de sevrage (convulsions).

La prise en charge du delirium tremens impose également la correction des désordres électrolytiques induits.

Un delirium tremens résistant à ces traitements de deuxième ligne impose une prise en charge en soins de réanimation.

3.1.3. Cas particuliers

3.1.3.1. Comorbidités psychiatriques

3.1.3.1.1. Troubles anxieux

La prise en charge se fait dès l'initiation du sevrage, ou immédiatement après celui-ci. La pharmacothérapie utilise des benzodiazépines à demi-vie longue ou des antidépresseurs de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Ils régressent le plus souvent spontanément avec la poursuite de l'abstinence mais nécessitent une évaluation à 4 semaines.

3.1.3.1.2. Troubles dépressifs

Le sevrage alcoolique occasionne des troubles dépressifs chez 80% des patients. Leur prévalence est variable selon le stade de la prise en charge. En effet, 67% des patients montrent des symptômes dépressifs au début du sevrage, et seulement 13% une fois le sevrage achevé.

Pour les patients concernés, seuls 10 à 15% des épisodes dépressifs majeurs persistent au-delà d'un mois. Il est donc préconisé de respecter un délai de 2 à 4 semaines avant l'instauration d'un traitement antidépresseur, exception faite d'une forme sévère ou de l'existence d'un risque suicidaire. Dans ce contexte, l'hospitalisation du patient peut s'imposer.

Un renforcement de l'intervention psychosociale est préconisé chez les patients présentant ce type de perturbations.

3.1.3.1.3. Troubles psychotiques

Ils sont représentés par la schizophrénie et les délires chroniques. Leur expression est liée à la dépendance à l'alcool, mais aussi à d'autres substances psychoactives.

Chez ces patients, il est préférable de réaliser le sevrage en service de psychiatrie. Le traitement antipsychotique peut être poursuivi, ou réinstauré à la suite du sevrage.

3.1.3.1.4. Co-dépendances

L'arrêt de la consommation de tabac impacte favorablement le sevrage alcoolique. La prise en charge de la dépendance tabagique, dans un objectif de suppression de la consommation, est donc préconisée. Il est préférable de la réaliser conjointement au sevrage alcoolique, et non de façon différée.

Le traitement utilise des substituts nicotiques. Il est préconisé d'utiliser deux formes galéniques différentes à doses élevées. Si la situation clinique l'impose, le recours au bupropion et à la varénicline est également envisageable.

Il est préférable d'associer la pharmacothérapie à une thérapie cognitivo-comportementale.

L'alcool et les benzodiazépines ayant des effets similaires, il est fréquent que les patients fassent usage de ces deux types de substances avant sevrage (30 à 40% d'entre eux). La prise en charge impose un sevrage différé d'au moins une semaine des benzodiazépines par rapport à l'alcool.

Le sevrage alcoolique utilise la benzodiazépine cible du mésusage à une posologie plus élevée que celle initialement prescrite, ou une autre molécule à demi-vie longue. Elle est prescrite à une dose initiale déterminée selon la symptomatologie du syndrome de sevrage, à laquelle est ajouté l'équivalent de la dose quotidienne de benzodiazépine consommée. [198] La dose administrée est de 25% par paliers de 3 jours.

La surveillance clinique du patient est pluriquotidienne avec une adaptation du traitement à la symptomatologie nécessaire.

La codépendance à l'alcool et à l'héroïne impose un sevrage conjoint des substances en milieu hospitalier. La pharmacothérapie associe la clonidine, des antalgiques et des benzodiazépines.

La clonidine permet une diminution des signes d'hyperactivité adrénergique liés au sevrage, et inhibe l'expression psychique du syndrome de manque. Étant dépourvue d'activité anti-comitiale,

elle ne peut être prescrite seule. Elle est utilisée hors AMM, dans le traitement spécifique de la dépendance à l'alcool et à l'héroïne.

Un traitement substitutif, par buprénorphine ou méthadone, est également instauré chez le patient. S'il précède le sevrage alcoolique, il ne constitue pas un frein à la prise en charge ambulatoire.

3.1.3.2. Comorbidités somatiques

3.1.3.2.1. Troubles sexuels

Le mésusage d'alcool est associé à des difficultés d'ordre sexuel. Le sevrage (et le maintien de l'abstinence) n'est pas systématiquement assorti d'une amélioration immédiate. Une accentuation des troubles peut même être observée au sortir du sevrage.

Ce phénomène est vécu comme une déception par le patient, pouvant mener à un échec thérapeutique avec rechute. Il est donc judicieux d'envisager un traitement symptomatique des troubles, en association à une thérapie conjugale.

3.1.3.2.2. Troubles hépatiques

Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatocellulaire, il existe un risque d'accumulation de la benzodiazépine, induisant une majoration des effets indésirables.

L'oxazépam est alors une molécule de choix dans le traitement du sevrage alcoolique. Au-delà de sa demi-vie courte (4 à 15 heures), il est éliminé par conjugaison, et non par catabolisme hépatique. Il est prescrit à la posologie initiale de 15 à 25 mg, 3 à 4 fois par jour. Elle est rapidement diminuée de 50 mg par jour. La durée totale du traitement est de 1 semaine.

Cependant, son profil cinétique présente de grandes fluctuations plasmatiques, sans pour autant que le risque d'accumulation soit nul. [219] La surveillance doit donc être renforcée.

3.1.3.2.3. Encéphalopathie de Gayet-Wernicke

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est caractérisée par une triade de symptômes : troubles de la conscience, ataxie et paralysie oculomotrice. Ces signes ne sont conjointement présents que dans 10% des cas. [220] Aussi, la démarche diagnostique de ce trouble est perturbée par la présence d'un delirium tremens, d'une encéphalopathie hépatique ou encore d'un traumatisme crânien. [221] De fait, le traitement s'impose dès la suspicion d'un syndrome de Gayet-Wernicke.

La prescription de thiamine est recommandée dans la prise en charge thérapeutique de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Elle est indiquée à titre préventif, mais elle a aussi fait ses preuves dans le traitement de courte durée du syndrome. [208]

L'administration de thiamine par voie parentérale, à forte dose et sur une courte durée, est préconisée dès l'établissement du diagnostic présomptif de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Les recommandations internationales proposent une dose quotidienne de 500 à 1500 mg de thiamine, pendant 3 à 5 jours ; puis un relai par voie orale.

Chez les patients à risque de syndrome de Gayet-Wernicke nécessitant une administration par voie intraveineuse de glucose, l'administration préalable de 500 mg de thiamine dans 100 mL de chlorure de sodium 0,9% sur 30 minutes est préconisée.

Le traitement par la thiamine peut s'intégrer à une polyvitaminothérapie (B6, B12). La correction des désordres électrolytiques fait partie intégrante du traitement.

3.3. Prévention des rechutes

3.2.1. Objectifs

3.2.1.1. État des connaissances

L'alcool-dépendance est une maladie chronique, exposant à un risque élevé de rechute. Cette dernière est définie par l'agence sanitaire américaine (Food and Drug Administration) par la reprise d'une consommation d'alcool à partir d'un certain seuil : [222] [127]

- chez les hommes de moins de 65 ans : 5 verres⁷ en une seule occasion
- chez les hommes de plus de 65 ans : 4 verres en une seule occasion
- chez les femmes : 4 verres en une seule occasion

Néanmoins, le rétablissement est possible, ainsi que son maintien dans le temps. Pour la majorité des patients, il requière la mise en place d'une prise en charge thérapeutique spécialisée, complexe et pluridisciplinaire. Le traitement utilise des approches pharmacologiques et psychosociales du mésusage. Selon l'ampleur du mésusage, il peut être réalisé en ambulatoire, ou dans des structures de soins et d'aide spécialisés. Il nécessite un suivi régulier, instauré dès la fin du sevrage, à raison d'une consultation tous les 8 jours, puis tous les 15 jours.

⁷ Verre standard aux Etats-Unis contenant 14 grammes d'alcool, contre 10 grammes en France

Le rétablissement est synonyme d'une modification de la consommation d'alcool. Cette dernière a longtemps été objet de controverse : se traduit-elle par une modération de la consommation ou par une abstinence ? [223]

Au sein d'une enquête anglaise, 54% des patients souffrant d'un mésusage d'alcool ont choisi l'abstinence et 46% une réduction de leur consommation. Le taux de réussite à un an est plus élevé (30%) chez les patients ayant pour objectif initial l'abstinence. Cependant, la différence est non significative, ce qui témoigne du taux de succès honorable (23%) obtenu avec une réduction de la consommation. [224]

3.2.1.2. Abstinence

Pour les individus présentant une dépendance à l'alcool, l'abstinence a longtemps été considérée comme unique objectif thérapeutique.

C'est un processus d'apprentissage long et difficile. Sa mise en place trop brutale, imposée au patient, peut mener ce dernier au suicide dans une période de crise existentielle.

Cependant, elle est imposée par certaines situations médicales ou sociales, et sa réalisation permet de mettre fin à l'évolution de la dépendance. Il semble que la plupart des alcoolo-dépendants doivent choisir une abstinence définitive pour se sortir de leurs difficultés.

Il apparaît donc raisonnable de définir l'abstinence comme objectif thérapeutique optimal chez l'alcoolo-dépendant, même si elle est difficile à atteindre. [156]

3.2.1.3. Modération de la consommation

Elle consiste en une réduction de la consommation d'alcool en deçà des seuils de risque définis par l'OMS. [106]

La perspective d'une consommation contrôlée est délicate chez le sujet dépendant. Elle nécessite un encadrement strict. Il semble que seuls 5 à 20 % des patients alcoolo-dépendants y parviennent. [156] Mais elle peut représenter un objectif contribuant à renforcer la confiance en soi du sujet, dans une perspective d'abstinence. Elle permet donc une prise en charge des patients non (encore) disposés à l'abstinence [225] : ceux qui ne se perçoivent pas comme alcoolo-dépendants, ceux ayant

des troubles légers et modérés liés à l'usage d'alcool, ceux vivant comme une stigmatisation sociale le fait de ne plus pouvoir consommer d'alcool. [226][227]

Aussi, toute réduction significative de la consommation moyenne, comme du nombre de jours avec consommation excessive, peut permettre une amélioration de la qualité de vie [226] et une diminution de la mortalité et de la morbidité. [128] De fait, toute modération de la consommation d'alcool est appréciée et valorisée. [197][228]

Ainsi, la modération de la consommation est aussi efficace qu'une abstinence totale.[229] Elle offre, comme l'abstinence, les avantages d'une réduction des dommages sanitaires et sociaux autant individuels que collectifs. [226] [227] C'est pourquoi elle représente un nouvel objectif thérapeutique. [197] [199] Le National Health Service britannique recommande la modération de la consommation chez les individus non demandeurs de soins mais ayant un usage à risque ou nocif d'alcool. [171] Elle a même été intégrée dans les objectifs thérapeutiques chez les sujets dépendants par les recommandations les plus récentes. [127] [197] [230] La modération de la consommation est recommandée en France.

3.2.1.4. Choix de l'objectif thérapeutique

Des nombreuses conséquences établies du mésusage d'alcool découle pour cible principale de la prise en charge l'amélioration de la qualité de vie des individus concernés. [171] Elle se traduit par l'évolution de la consommation d'alcool mais aussi par l'évolution des paramètres psychiques, relationnels, sociaux et professionnels des individus.

Il est établi que les meilleurs résultats thérapeutiques sont obtenus par l'acceptation de la préférence du sujet concernant la modification de sa consommation et les changements de vie qu'il est prêt à mettre en œuvre. [231] Un objectif de modération de la consommation doit être respecté au même titre qu'un objectif d'abstinence.

Il est préconisé d'appliquer les recommandations du National Collaborating Center For Mental Health (NICE) : [199]

« 1. Lors de l'évaluation initiale, il est recommandé d'accepter l'objectif de consommation du sujet. L'abstinence est l'objectif de consommation le plus adapté pour la plupart des personnes souffrant d'une dépendance à l'alcool, et pour celles ayant un mésusage de l'alcool associé à une

comorbidité physique ou psychiatrique significative (par exemple une dépression ou une maladie du foie liée à l'alcool). Si le sujet préfère s'engager dans la modération, mais que les risques sont importants, il faut clairement recommander l'abstinence, sans pour autant récuser les soins en cas de refus de la personne.

2. Pour les sujets avec une consommation nocive ou une dépendance peu sévère, sans comorbidité significative, et si le soutien social est adéquat, il faut envisager l'objectif de réduction de la consommation, à moins qu'ils ne préfèrent l'abstinence ou qu'il y ait d'autres raisons de recommander l'abstinence.

3. Pour les sujets avec une dépendance sévère, ou un mésusage associé à une comorbidité psychiatrique ou somatique, mais qui ne souhaitent pas s'engager vers l'abstinence, il faut envisager un programme orienté vers la réduction des dommages. L'objectif ultime de consommation devrait cependant être l'abstinence. »

En conclusion, le projet de soin doit être défini avec le patient selon ses propres objectifs de vie, sa motivation, ses capacités cognitives, son contexte somatique, psychologique et social. [196] Mais comme le démontre l'étude MesaGrande, les différentes interventions thérapeutiques ne présente pas le même niveau de preuve d'efficacité. [232] Même si certains principes s'appliquent à tous les types d'interventions, indépendamment de la sévérité du mésusage et du stade auquel se trouve le patient au sein du parcours thérapeutique [199] ; il est important d'établir la somme des comorbidités addictologiques, somatiques, cognitives, psychiatriques et sociales du mésusage pour optimiser la prise en charge.

3.2.2. Prise en charge psychosociale

Les interventions psychosociales sont un des fondements de la prise en charge de l'alcoolodépendance. Au sein de l'arsenal thérapeutique aujourd'hui disponible, elles trouvent leur utilité autant en aval qu'en amont du sevrage. La grande hétérogénéité des individus et contextes impliquant un mésusage d'alcool mène à la pertinence d'une multiplicité des différents types d'interventions, dans un laps de temps plus ou moins étendu selon la situation. C'est ainsi que leur efficacité peut être significativement augmentée.

Le niveau de recherche actuel ne permet pas de comparer les différentes interventions psychosociales entre elles, ni de définir la supériorité d'une méthode vis-à-vis d'une autre. L'étude plus approfondie de certaines interventions leur confère néanmoins un niveau de preuve d'efficacité

[171] [232] satisfaisant (entretiens motivationnels, thérapies cognitivo-comportementales), voire élevé (interventions brèves en soins primaires). [204] Tous les types d'interventions ont en commun certains points clés méthodologiques.

3.2.2.1. Principes généraux

3.2.2.1.1. Favoriser une alliance thérapeutique

L'adhésion du patient est déterminante, mais fluctuante. Un des principes de la prise en charge est d'aborder le sujet du mésusage avec le consommateur sans attendre qu'il le fasse lui-même, qu'il approuve ni même qu'il réponde. Ensuite, l'intervention doit être expliquée au patient, notamment parce qu'elle implique un suivi au long cours à la suite du sevrage.

La première année de la prise en charge psychosociale vise une restructuration du patient sur les plans psychiques et relationnels, essentielle dans la lutte contre les facteurs de rechute. Elle nécessite l'instauration d'une relation de confiance avec le patient. Le succès de l'intervention semble déterminé par les qualités personnelles du thérapeute : empathie, soutien, encouragement à l'autonomie et à l'utilisation de ressources extérieures (entourage, associations, etc.), écoute active.

L'empathie et le soutien créent une atmosphère favorable à l'échange. Ainsi, patient et soignant peuvent s'accorder sur les axes de travail et les objectifs thérapeutiques à poursuivre. Cet accord sera évolutif dans le temps, selon la propre évolution du patient et de ses difficultés.

Contribuer à l'autonomie du sujet impose le respect de ses choix et la mise en avant de ses responsabilités : c'est à lui de trouver les solutions qui le mèneront au rétablissement. Il ne s'agit pas d'acculer le patient à prendre une décision immédiatement.

L'écoute active doit être dénuée de jugement. Le soignant doit considéré le patient comme étant lui-même un spécialiste de la dépendance. Cependant, toute proportion devra être gardée quant aux propos tenus par le patient. En effet, la stigmatisation du mésusage d'alcool peut le mener à minimiser sa consommation et ses conséquences.

À l'inverse, une perte notable d'efficacité est constatée si le thérapeute est distant, dénigrant, culpabilisant, centré sur lui-même, cherchant à contrôler les décisions du patient et évitant les questions difficiles.

3.2.2.1.2. Favoriser le soutien de l'entourage

L'entourage peut contribuer à l'initiation des soins et aux progrès du patient, d'où l'importance de sa participation à la prise en charge, avec l'accord du sujet.

Il s'agit de lui fournir les informations nécessaires sur le mésusage d'alcool, voire de l'associer aux discussions sur les objectifs et stratégies thérapeutiques. Il est envisageable d'adapter ces derniers non seulement au patient, mais aussi à son environnement.

Il est prouvé que l'implication de l'entourage (information, éducation) est efficace dans le maintien de l'abstinence à deux ans.

3.2.2.1.3. Gérer la résistance du patient

La résistance au changement est un symptôme cliniquement significatif [233] constituant un obstacle majeur à la relation entre le patient et le soignant. Sa prévalence est élevée dans les premiers temps de la prise en charge psychosociale.

Elle découle des pressions subies par le consommateur de la part de son environnement, visant à modifier son comportement, à un moment où il n'est pas (encore) engagé dans une démarche de soins. Il peut développer une résistance au changement.

Cette attitude défensive est un signal notifiant la nécessité d'un changement de stratégie thérapeutique. Il est indispensable de respecter le libre arbitre du patient et son autonomie pour lui permettre de ne pas avoir recours à une forme de résistance face à la prise en charge. Par exemple, le soignant peut initier l'entretien en demandant l'accord du patient pour échanger sur sa dépendance. [234]

3.2.2.1.4. Prévenir la rechute

Il a été observé que parmi 34 programmes différents, les éléments socles de la maîtrise de la consommation sont : [235]

- le développement de l'autocontrôle : il semble être le point le plus important. Il s'agit de faire consigner quotidiennement le nombre de verres consommés par le patient.
- le renforcement de la motivation : des résultats probants sont obtenus en suscitant régulièrement l'engagement du patient dans sa réduction de consommation.
- l'encouragement à des activités alternatives à celles liées à la consommation
- le renforcement des compétences sociales

De façon générale, l'objectif est d'élaborer de nouvelles stratégies comportementales permettant d'identifier les situations favorisant le craving et la reprise de la consommation d'alcool.

Le patient fortement engagé dans son abstinence croit en l'inéluctabilité de la rechute en cas de reprise d'un verre d'alcool. S'il s'y adonne, la honte et la culpabilité ressenties renforcent la possible perte de contrôle et le risque de rechute. Une démarche psychosociale spécifique au maintien de l'abstinence est de désactiver « l'effet de violation de l'abstinence ». La rechute n'est pas synonyme d'échec du sevrage. Elle peut permettre au patient de renforcer sa motivation et favoriser l'apprentissage de stratégies d'évitement, utiles dans la prévention de rechutes ultérieures.

3.2.2.2. Interventions brèves et repérage précoce [59]

3.2.2.2.1. Interventions brèves opportunistes

L'objectif premier de ce type d'intervention psychosociale est celui d'une modération de la consommation, et non d'une abstinence.

a. Populations cibles

Du fait des conséquences de l'alcoolisation, le repérage doit s'effectuer le plus précocement possible chez les personnes fragiles, tels que les adolescents. [236] Les interventions brèves opportunistes ciblent préférentiellement les individus ne présentant pas, ou peu, de signes de dépendance. [237] Même si ce sont des consommateurs ayant un usage à risque, ou nocif, d'alcool, ils ne sont pas demandeurs d'aide.

Selon l'OMS, les interventions brèves devraient être proposées : [59]

- aux hommes obtenant entre 7 et 12 au questionnaire Audit
- aux hommes consommant 25 verres d'alcool, ou plus, par semaine
- aux femmes obtenant entre 6 et 12 au questionnaire Audit
- aux femmes consommant 21 verres d'alcool, ou plus, par semaine

Chez les consommateurs excessifs, il est délivré une intervention brève motivationnelle.

b. Intervenants

Les interventions brèves opportunistes sont destinées à être réalisées par les acteurs de soins primaires, non spécialisés en addictologie. Un lien de confiance est potentiellement établi entre ces derniers et leurs patients, notamment ceux ne reconnaissant pas la nécessité d'une intervention.

Le repérage du sujet peut se faire au décours d'une consultation médicale de routine, de la délivrance d'un médicament ou d'un conseil, comme lors de la réalisation d'une assistance pour des soins.

Chez les jeunes, les parents demeurent les premiers acteurs de la prévention et du repérage [238] ; au-delà des dispositifs légaux et réglementaires qui peuvent être instaurés. [239]

Par opposition, un suivi spécialisé par un addictologue est préférable chez les patients alcoolodépendants.

c. Méthodologie

Les interventions brèves visent le repérage précoce du plus grand nombre de sujets ayant une consommation d'alcool à risque, par des moyens restreints et facilement multipliables. C'est une démarche de santé publique.

La caractéristique principale des interventions brèves est leur durée. Le traitement peut avoir différents qualificatifs : [240]

- minimal : une seule séance

Le premier niveau d'intensité de l'intervention brève est le conseil minimal. Il prodigue un conseil simple et structuré en moins de 5 minutes.

- bref : une à trois séances

Le deuxième niveau d'intensité est l'aide brève de conseils et d'aide. L'intervention est plus intensive, et peut nécessiter plusieurs sessions successives durant de 25 à 30 minutes. Cependant, les sessions multiples ne semblent pas plus efficaces qu'une session unique.

- modéré : cinq à sept séances
- intensif : au-delà de huit sessions

Une relation d'aide brève consiste en la réalisation d'un conseil succinct, ciblé et personnalisé basé sur l'évaluation du patient. Elle s'adapte au stade dans lequel se situe le patient :

- Il n'a jamais envisagé de changement : l'intervention se concentre sur les résultats du test de repérage. L'objectif est d'aider le patient à prendre conscience de son trouble et de l'encourager à y remédier.
- Il a déjà envisagé un changement : l'intervention se concentre sur les avantages d'une modification du comportement, et les risques face à une prorogation de celui-ci. L'objectif est de fournir les outils nécessaires à l'abandon du mésusage.
- Il a conscience de son trouble et est enclin à modifier son comportement : l'intervention se concentre sur sa motivation et le choix des objectifs à atteindre. Il s'agit d'initier la prise en charge thérapeutique.

Des organismes ont élaboré des cadres d'interventions brèves. Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), elles peuvent inclure :

- Restituer les résultats du test de repérage, en indiquant au patient qu'il entre dans la catégorie « consommation à risque »
- Informer sur les risques particuliers encourus s'il maintient sa consommation
- Faire choisir un objectif de modification de la consommation
- Conseiller sur les seuils de risque à ne pas dépasser : 21 verres par semaine pour les hommes, 14 verres par semaine pour les femmes
- Encourager en expliquant que l'objectif est de retrouver un usage social de l'alcool

La NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) a développé un programme en 4 étapes : « Ask », « Assess », « Advise », « At follow up continue support»⁸ :

- 1- Quantifier la consommation d'alcool
- 2- Évaluer les dommages liés à la consommation
- 3- Informer et conseiller sur la consommation à risque et les dommages occasionnés
- 4- Assurer le suivi de la prise en charge (réitérer étape 3)

Leur bon déroulement implique plusieurs compétences de la part de l'intervenant : savoir créer et maintenir le dialogue, savoir évaluer une situation et aider l'utilisateur à s'auto-évaluer, savoir accompagner et orienter s'il le faut.

⁸ « Demander », « Évaluer », « Conseiller », « Suivi continu de soutien »

d. Résultats

L'efficacité des interventions brèves, dans la modération de la consommation d'alcool en cas de mésusage, est attestée. Elles induisent une réduction de la mortalité liée à l'alcool. L'intervention par un médecin auprès de 25% de sa patientèle permet d'épargner 91 années de pathologies et de décès prématurés pour une population de 100 000 personnes. Soit l'évitement d'un décès par an pour une action menée auprès de 282 personnes. Ce sont donc 9% des maladies et mortalités prématurées causées par l'alcool qui sont évitables à l'échelle européenne.

Leur prééminence réside dans le fait qu'une modification du comportement est plus évidente à atteindre chez un sujet dont la dépendance n'est pas encore installée.

Elles semblent avoir un impact plus important dans certaines populations. Chez les étudiants, elles permettent une réduction de la consommation et de la fréquence des «binge drinking». Elles se montrent même efficaces si le mésusage d'alcool est associé à des troubles psychiatriques modérés, ou au sein des programmes d'échanges de seringues.

Cependant, l'efficacité des interventions brèves n'a pu être établie chez les femmes enceintes. Et leur pertinence reste discutée lorsqu'elles sont réalisées aux services d'accueil des urgences. [241] [242]

L'impact de l'intervention brève peut se poursuivre jusqu'à 1 an (voire 4 ans) après sa réalisation. Il est possible de répéter l'opération pour éviter la dissipation de son effet. [243]

Cet état des lieux offre un aperçu de l'impact considérable que pourrait avoir les interventions brèves opportunistes si elles étaient systématiquement réalisées en soins primaires. [244] Il est donc regrettable que cette démarche thérapeutique ne soit pas adoptée par la majorité des soignants dans leur pratique courante (manque de temps, de formation, de rémunération, etc.). Une adaptation de la formation, aux contraintes et besoins des professionnels concernés, est nécessaire. [245] [246]

C'est le télémarketing qui présente aujourd'hui le meilleur rapport coût-efficacité, en permettant la diffusion du repérage et de l'intervention brève en soins primaires.

3.2.2.2.2. Interventions brèves spécialisées

Elles sont destinées à des patients enclins à initier une prise en charge pour leur mésusage. Réalisées par un addictologue, elles appartiennent à la catégorie des traitements peu intensifs disponibles dans l'arsenal thérapeutique. Les sessions conduites sont plus longues et plus structurées que celles des interventions brèves opportunistes. Elles se basent sur la théorie.

Il existe un degré supérieur d'intervention : le programme « Alcochoix+ ». Il propose un manuel en six étapes pouvant s'effectuer seul. Il faut avant tout réaliser une rencontre d'explications (seul ou en groupe) avec un professionnel. Ensuite, le patient est guidé le long de son parcours par deux à six entretiens de 30 à 45 minutes. Ce programme créé au Québec est aujourd'hui disponible en France et en Suisse.

Il existe également des interventions de plus grande intensité. Elles sont constituées de un à plusieurs entretiens de 20 à 30 minutes et intègrent des éléments motivationnels et cognitivo-comportementaux. Mais leur supériorité sur les interventions brèves n'est pas démontrée.

3.2.2.3. Entretiens motivationnels

a. Populations cibles

Issu des psychothérapies humanistes, l'entretien motivationnel est une intervention psychosociale de faible intensité. Il est préférentiellement destiné aux patients souffrant d'une dépendance modérée à l'alcool. Il cible plus spécifiquement les consommateurs présentant une forte résistance au traitement, et non encore enclins au changement. [247] L'objectif est de les préparer à modifier leur comportement face aux substances dangereuses.

b. Méthodologie

Reconnu pour ses principes non confrontationnels, il respecte les fondements de la relation patient-soignant dans le traitement spécialisé de l'alcoolodépendance. Il est attendu du soignant qu'il s'adapte aux préoccupations, à la résistance et aux difficultés du sujet [248]. Le changement doit être accepté comme étant un processus non continu pouvant fluctuer rapidement. L'approche thérapeutique est centrée sur le patient.

Dans un contexte de résistance élevée, l'entretien motivationnel consiste premièrement à évoquer les avantages retirés de la consommation d'alcool et du maintien de ce comportement dans le temps. Ainsi, le lien de confiance est renforcé, et les effets négatifs liés à la consommation d'alcool peuvent être évoqués.

En comprenant précisément le point de vue de son patient, le soignant peut le mener à réduire sa résistance, pour explorer et résoudre son ambivalence en matière de modification comportementale.

Cette démarche permet d'accroître et de renforcer la volonté de changement du sujet. Elle améliore ainsi l'efficacité des interventions psychosociales de plus forte intensité.

c. Résultats

Selon l'étude MesaGrande, l'entretien motivationnel est la seconde méthode d'intervention la plus efficace. Aussi, sa bonne réalisation nécessite un faible nombre de séances, ce qui lui confère un rapport coût-efficacité intéressant.

Cependant, il n'existe pas de preuve de son efficacité à long terme. Il semble donc pertinent de l'utiliser en association avec un autre type d'intervention psychosociale.

3.2.2.4. Thérapies cognitivo-comportementales

Il semble que les thérapies cognitivo-comportementales, avec le renforcement communautaire et les thérapies de couples, soient les plus efficaces dans l'aide au maintien de l'abstinence. La force de ces actions réside dans l'apprentissage de l'autocontrôle du patient, le renforcement de sa motivation et l'implication de son entourage comme soutien. Ces approches permettent au patient de se réinvestir dans diverses activités, menant à une amélioration de sa qualité de vie. [199]

3.2.2.4.1. Renforcement communautaire

Ce type d'intervention est peu développé en France. Il est destiné aux patients sévèrement dépendants et dont les précédentes prises en charge thérapeutiques se sont soldées par des échecs.

L'objectif est d'engager le patient vers une reprise du travail et d'autres activités sociales. [171] Le sujet bénéficie d'une approche motivationnelle associée à des éléments cognitivo-comportementaux. Elle est systématiquement combinée à une pharmacothérapie (disulfirame).

3.2.2.4.2. Entraînement à l'autocontrôle comportemental

L'objectif de cette intervention cognitivo-comportementale est de parvenir à une réduction de la consommation, et non à l'abstinence.

Fondé sur des limites de consommation déterminées, il implique une maîtrise comportementale du sujet face à l'alcool :

- apprentissage de stratégies de refus
- analyser les situations à haut risque
- apprentissage de comportements alternatifs
- contrôle du rythme de la consommation
- organiser des récompenses pour renforcer les succès
- consigner quotidiennement ce qui est bu

Il est démontré que la mesure quotidienne de la consommation est fondamentale et déterminante pour le succès de l'intervention. [235]

3.2.2.4.3. Entraînement aux compétences sociales et de « coping »⁹

Ce type d'intervention n'a pas d'objectif thérapeutique prédéterminé, mais s'adapte aux besoins et préférences du patient pris en charge. Elle s'adresse préférentiellement aux patients souffrant d'une dépendance modérée à l'alcool.

Il s'agit d'aider le patient à acquérir un comportement lui permettant de remédier à son mésusage :

- améliorer ses compétences dans le domaine des relations sociales
- surmonter les émotions négatives
- maîtriser l'organisation de la vie quotidienne
- appréhender les situations à haut risque

Réalisée individuellement ou en groupe, cette approche thérapeutique de l'alcoolodépendance est relativement développée en France. Elle est l'assise du programme vidéo de prévention de la rechute alcoolique PHARES¹⁰. [249]

⁹ « Faire face »

¹⁰ Programme éducatif destiné aux patients sevrés et motivés pour le maintien d'une abstinence durable.

3.2.2.4.4. Interventions basées sur la pleine conscience

Cette approche thérapeutique cherche à modifier la perception qu'a le sujet de son expérience passée et de ce qu'il vit présentement. Elle s'inscrit dans une démarche de prévention de la rechute alcoolique. [250]

D'une part, elle vise à porter son attention sur le présent, de façon à se soustraire aux regrets du passé et à l'inquiétude de l'avenir.

D'autre part, il s'agit de parvenir à porter un regard serein et curieux sur les épisodes vécus, que ceux-ci soient positifs ou négatifs, et à les accepter.

Ainsi, le sujet peut prendre conscience de la palette d'émotions accompagnant ses expériences et de ses capacités à vivre et surmonter les plus pénibles. Il réalise que les épisodes difficiles sont transitoires, et que les pensées et sentiments qu'ils provoquent n'en reflètent pas nécessairement la réalité. [251]

3.2.2.5. Mouvements d'anciens buveurs et d'entraide

Ils sont représentés par de nombreuses associations ¹¹ investies dans l'aide des personnes souffrant d'un mésusage d'alcool. En France, elles sont principalement orientées vers un maintien de l'abstinence.

Tous les organismes ont pour point commun d'être animés par des bénévoles qui sont eux-mêmes d'anciens buveurs. Ils participent aux soins et à l'accompagnement des individus en difficulté. Cette caractéristique permet aux personnes venues chercher de l'aide de pouvoir s'identifier à leurs interlocuteurs.

Aussi, ces organisations présentent l'avantage de mettre en place des permanences ; prolongeant ainsi la prise en charge pendant les périodes non ouvrables des institutions.

Certaines associations réalisent leur action sous la forme de groupes de paroles. Ils sont assimilés à des psychothérapies. Les Alcooliques Anonymes propose un programme structuré de rétablissement en 12 étapes. Les études comparant ce procédé aux autres types de prise en charge ne montrent pas de différence notable en terme de résultats. [252]

¹¹ Les Alcooliques Anonymes, Alcool Assistance, La Croix Bleue, Vie Libre, Alcool Écoute Joie & Santé, Le Nouveau Chemin, etc.

D'autres mouvements proposent des activités sociales variées. Ils s'attellent également à créer des lieux favorisant l'expression, l'implication et la formation des individus demandeurs, selon leurs désirs. L'objectif est d'aider le sujet à recréer des liens sociaux et une assise narcissique favorables à l'apprentissage d'une nouvelle vie.

Les mouvements d'entraide et d'anciens buveurs sont efficaces dans le maintien à long terme de l'abstinence[253], chez les sujets volontaires. [254] [255]

3.2.2.6. Autres types d'interventions

De nombreuses disciplines et activités peuvent être proposées dans la prise en charge thérapeutique du mésusage d'alcool : ergothérapie, psychomotricité, sport, éducation ... Leur efficacité est peu étudiée mais elles trouvent leur place dans la réduction de la consommation d'alcool et la prévention de la rechute chez les sujets souffrant de mésusage.

Les interventions décrites ici visent à optimiser la prise en charge en travaillant sur les difficultés spécifiques à chaque individu. Il s'agit aussi d'utiliser la période d'acceptation du changement, constituant un « moment d'apprentissage », pour réaliser des modifications comportementales plus générales permettant d'améliorer l'hygiène de vie.

Les activités de médiation corporelle utilisent différentes méthodes de relaxation, l'activité physique, l'ergothérapie, etc. Sur le plan de l'anxiété, la relaxation musculaire a fait ses preuves. Elle aurait des résultats positifs comparables à ceux obtenus par la thérapie cognitivo-comportementale, après quatre mois de traitement. [256] De même, une technique de yoga (Sudarshana Kriya Yoga), reposant sur le rythme de la respiration, a montré une réduction significative des signes dépressifs associés au sevrage d'alcool. [257]

D'une façon plus générale, la pratique régulière d'une activité physique est favorable au changement et à l'amélioration de l'estime de soi. [258] [259]

Les activités à médiation d'expression et de créativité sont principalement proposées par les ergothérapeutes et les art-thérapeutes. Elles sont sources de plaisir et de motivation pour le patient ; et renforcent le sentiment d'attachement au groupe. [260] La musicothérapie peut même améliorer l'engagement dans les différentes thérapies de groupe.

Les activités cognitives avec restauration spatiotemporelle utilisent des ateliers de remédiation cognitive, des ateliers de revue de presse, des ateliers éducatifs sur les troubles liés à l'alcool ou la gestion du stress ...

La remédiation cognitive est très peu utilisée ; mais il a récemment été montré qu'elle renforce significativement l'efficacité des traitements dans la prise en charge du mésusage d'alcool, ce qui incite à sa intégration dans les programmes de soins. [261] Les enjeux en termes de prévention de la rechute et de réinsertion socioprofessionnelle sont importants. En pratique en addictologie, la prise en charge des troubles cognitifs nécessite une approche globale et intégrative associant de la réhabilitation cognitive et psychosociale.

3.2.2.7. Adaptation de la stratégie thérapeutique au profil du patient

Dès 1989, l'Institute of Medicine de la National Academy of Sciences nord américaine initie l'un des plus vastes essais psychothérapeutiques consistant à évaluer l'hypothèse selon laquelle une amélioration des résultats thérapeutiques serait obtenue par la personnalisation des traitements : le projet MATCH. [262]

Cette étude s'applique aux patients alcoolo-dépendants suivis en médecine spécialisée, et utilise les résultats d'appariements patient-traitement antérieurs. [263] Elle considère de nombreux critères dans l'adaptation du type de prise en charge :

- sexe, sévérité du mésusage, Type A ou B d'alcoolisme, dépendance à l'alcool
- acceptation sociale de la consommation d'alcool, participation antérieure aux Alcooliques Anonymes
- motivation, préparation au changement, autonomie, efficacité personnelle, fonctionnement social
- déficience cognitive, niveau conceptuel, sévérité des troubles psychiques, sociopathie, colère, personnalité antisociale, diagnostic psychiatrique, croyance religieuse

Au travers de ce projet, trois types de prise en charge sont envisagés selon le profil du patient. Ils réunissent tous les ingrédients indispensables à une intervention psychosociale :

- Traitement en douze étapes des Alcooliques Anonymes
- Douze sessions de thérapie cognitive et comportementale
- Quatre sessions en douze semaines de renforcement motivationnel

Les interventions psychosociales menées ont eu des résultats thérapeutiques notables. La fréquence de consommation a été divisée par quatre, avec une quantité consommée diminuée d'un facteur cinq. Ceci a permis une amélioration significative de l'état de santé des participants. Les progrès constatés en cours de traitement se sont prolongés pendant les douze mois suivants la fin de la prise en charge, avec un maintien continu des taux d'abstinence sur 39 mois. Il y a aussi des résultats positifs dans divers domaines sociaux.

Mais contrairement à ce qui était attendu, les résultats du projet MATCH suggèrent que l'adaptation de la stratégie thérapeutique au profil du patient ne conditionne pas la réussite de l'intervention psychosociale. Cependant, il semble que cette étude présente des biais. [264]

En dépit des résultats du projet MATCH, l'adaptation du type de prise en charge au profil du patient est intégrée à la pratique des cliniciens. Ils évaluent la sévérité de la dépendance, les comorbidités et la présence de difficultés annexes pour sélectionner un traitement. [265]

Le choix concerté du traitement avec le patient demeure la méthode la plus probante pour le succès de la prise en charge.

3.2.3. Prise en charge pharmacologique

Les patients dépendants peuvent bénéficier d'une pharmacothérapie, conformément aux autorisations de mise sur le marché des médicaments.

Le développement de la pharmacologie dans le domaine de l'alcool-dépendance a initialement porté sur la prévention ou le traitement du syndrome de sevrage à l'alcool ; puis sur la réduction de la consommation et du craving, la prévention des rechutes et la prise en charge des troubles psychiatriques associés.

Les médicaments actuellement disponibles ont des modes d'action correspondant aux objectifs thérapeutiques envisageables :

- Recherche de l'effet antabuse dans une perspective d'abstinence alcoolique
- Diminution de l'appétence dans une démarche de modération de la consommation alcoolique

3.2.3.1. Médicament antabuse : le disulfirame, Espéral®

3.2.3.1.1. Molécule active et AMM

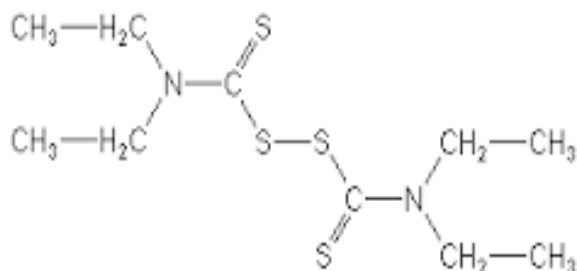


Figure 12 : Formule semi-développée du disulfirame. [266]

AMM du 25/10/1977, validée le 18/11/1997 : Médicament utilisé dans la dépendance alcoolique au titre d'« adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance ».

3.2.3.1.2. Mécanisme d'action

Le disulfirame est un inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase. Il en résulte une limitation du métabolisme de l'éthanal. Ce dernier s'accumule, ce qui provoque un effet antabuse en cas de consommation d'alcool. [267]

3.2.3.1.3. Limites d'utilisation

Le disulfirame est caractérisé par la potentielle dangerosité de l'effet antabuse. La consommation d'alcool est à l'origine de crises aversives rassemblant divers symptômes : rougeur du visage, tachycardie, céphalée bilatérale en étai, nausées et vomissements, hypotension, malaise général ; et pouvant mener à des réactions cardiovasculaires ou neurologiques graves.

Les patients traités par le disulfirame, mais aussi leur entourage, doivent être informés du risque encouru face à toute consommation d'alcool.

Divers effets indésirables, non liés à la consommation d'alcool, peuvent aussi être observés : odeurs corporelles, céphalées, troubles érectiles. Ces derniers ne sont pas considérés comme graves mais peuvent impacter l'observance et le succès de la prise en charge.

Parmi les effets plus dangereux sont décrits des hépatites sévères avec fatigue et ictère, des polyneuropathies, ou des névrites optiques rétrobulbaires. Ces troubles nécessitent l'arrêt du

traitement et une consultation en urgence. Des évènements indésirables à type de convulsions et épilepsie font l'objet d'une surveillance particulière.

Ce médicament est contre-indiqué dans de nombreuses situations : grossesse, antécédent d'allergie ou d'intolérance ; mais aussi en cas de troubles hépatiques, rénaux, cardiovasculaires ou neurologiques.

Sur le plan métabolique, le disulfirame est un inhibiteur du CYP2E1 et interagit donc avec de nombreux médicaments. Entre autres, il augmente l'effet de la phénytoïne, rifampicine, isoniazide et des antivitamines K.

3.2.3.1.4. Prescription

Le disulfirame est un médicament dissuasif. Il ne peut être utilisé qu'en cas d'abstinence totale. Le patient doit être motivé et apte à respecter le contrat thérapeutique qui stipule de ne pas boire après l'absorption matinale du disulfirame. Cette mesure s'apparente à une technique de déconditionnement. Elle s'avère peu pratiquée de nos jours.

Il ne peut être administré qu'au moins 24 heures après la dernière consommation d'alcool. La posologie est de 250 à 500 mg par jour, en prise unique.

Pour une amélioration de l'observance et de l'effet thérapeutique, il est nécessaire de superviser le traitement : suivi bimensuel les deux premiers mois, mensuel les quatre mois suivants, puis biannuel. [199]

3.2.3.1.5. Résultats

Une méta-analyse de 2014 a confirmé son efficacité : diminution du nombre de jours à forte consommation et taux de rechutes moindre. Il a montré une reprise d'alcool plus tardive, après 12 semaines de traitement, que celle obtenue avec l'acamprosate et la naltrexone.

Ses limites d'utilisation en font une pharmacothérapie délicate à manipuler, voire dangereuse. Il n'est donc pas un traitement de première intention. Néanmoins, il reste largement prescrit dans de nombreux pays. [268]

3.2.3.2. Médicaments diminuant l'appétence

3.2.3.2.1. Action sur le système GABAergique

Il est établi que le rôle des systèmes GABAergique et glutamatergique est majeur dans les troubles liés à l'usage d'alcool. Il semble que les agents facilitateurs du GABA ou inhibiteurs du glutamate soient des armes prometteuses dans la prise en charge de la pathologie alcoolique.

Le baclofène et le gamma-hydroxy-butyrate active directement les récepteurs GABA-B. Ces derniers, comme les modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA-B, ont déjà prouvé leur capacité à réduire l'alcool-dépendance. [269]

Les antagonistes des récepteurs NMDA, et les modulateurs inhibiteurs de la neurotransmission glutamatergique, dont l'acamprosate, se sont également montrés efficaces. [270]

a. Acamprosate, Aotal®

a.1. Molécule active et AMM

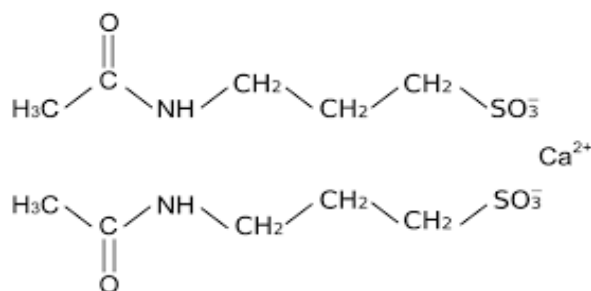


Figure 13 : Formule semi-développée de l'acamprosate. [266]

AMM du 24/07/1987 : Médicament utilisé dans la dépendance alcoolique. « L'acamprosate est indiqué dans le « maintien de l'abstinence chez le patient alcool-dépendant ». Il doit être associé à la prise en charge psychologique ».

a.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'acamprosate n'est pas totalement élucidé. Il a été développé comme agoniste GABA-A, ayant pour conséquence l'inhibition de l'hyperactivité neuronale.

Il a ensuite été considéré comme un antagoniste glutamatergique par action sur les récepteurs NMDA et mGluR5 du glutamate. Il permettrait ainsi de compenser le renforcement glutamatergique induit par la consommation chronique d'alcool.

Finalement, il est supposé que ses différents effets thérapeutiques seraient aussi dus au calcium (homotaurinate de calcium). [271]

a.3. Limites d'utilisation

L'acamprosate génère des effets indésirables modérés et transitoires. Il provoque essentiellement des troubles gastro-intestinaux et cutanés s'exprimant par des diarrhées, rash et prurit ; mais il peut aussi induire impuissance et une baisse de la libido.

a.4. Prescription

Son mécanisme d'action permet une utilisation dans un objectif thérapeutique d'abstinence mais aussi de réduction de la consommation. Il est indiqué dans le traitement de la dépendance psychologique à l'alcool. Seuls 40 à 60% des patients en bénéficient de cette prise en charge.

Il est recommandé d'initier le traitement par acamprosate dès la fin du sevrage, dans un délai maximum d'une semaine. Il peut même être débuté dès le premier jour du sevrage.

Il suit un schéma thérapeutique particulier :

- Posologie initiale :
 - 4 comprimés¹² par jour chez les sujets de moins de 60 kg
 - 6 comprimés par jour en trois prises chez ceux de plus de 60 kg
- Posologie d'entretien : 3 comprimés par jour

L'AMM préconise une poursuite de la prescription pendant un an. Elle peut être reconduite tant qu'il existe un bénéfice, ou si le patient le souhaite. [272] Cependant, si la consommation d'alcool persiste après 4 à 6 semaines, le traitement doit être arrêté.

¹² Un comprimé est dosé à 333 mg d'acamprosate calcique

a.5. Résultats

Dans un objectif de modération de la consommation, il a montré une réduction de la consommation d'alcool sur 3 à 6 mois ; mais aussi sur des périodes plus longues allant jusqu'à 1 an.

Dans un objectif d'abstinence, il a une efficacité thérapeutique supérieure au placebo, tant sur le plan du nombre de jours d'abstinence que de son maintien ; avec un risque de rechute moindre à 3 mois et à 12 mois après sevrage. [273]

L'acamprosate a également montré des résultats supérieurs à la naltrexone dans le maintien de l'abstinence.

Cependant, son efficacité reste modérée ; qu'il soit utilisé comme thérapie adjuvante dans la réduction du risque de rechute à long terme, ou à court terme. Les résultats thérapeutiques sont améliorés par l'instauration de stratégies d'optimisation de l'adhésion thérapeutique.

b. Baclofène, Lioresal®

b.1. Molécule active et RTU

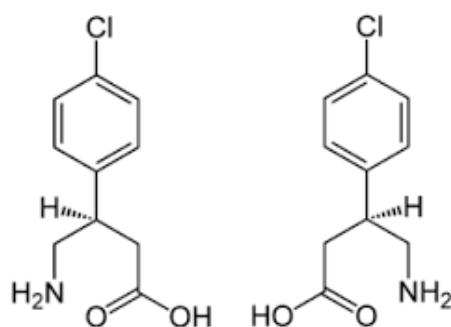


Figure 14 : Formule semi-développée du baclofène.

AMM du 16/12/1997 : Myorelaxant à action centrale indiqué dans les contractures spastiques de la sclérose en plaque, des affections médullaires et d'origine cérébrale.

RTU ¹³ du 02/04/2014 : Médicament indiqué dans l'« aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles » et dans la « réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez les patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles ».

¹³ Recommandation Temporaire d'Utilisation, dans l'attente d'essais cliniques en cours.

b.2. Mécanisme d'action

Le baclofène est un agoniste GABA-B. Il inhibe la libération de dopamine, ce qui diminue les propriétés dopaminergiques de l'alcool, et donc le craving avec une moindre envie impérieuse de consommer de l'alcool. Il possède également des effets anxiolytiques.

b.3. Limites d'utilisation

Les posologies de baclofène propices à la prise en charge de l'alcoolodépendance sont beaucoup plus élevées que celles pratiquées dans les indications de l'AMM. [274] Il en découle des effets indésirables plus importants, en terme de fréquence et d'intensité.

Les plus fréquents sont la somnolence et la faiblesse musculaire. Ils sont réversibles et régressent en 24 à 48 heures. L'apparition d'une hypertriglycéridémie, d'un syndrome œdémateux ou d'un syndrome d'apnée du sommeil est à surveiller.

L'utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance révèle des effets indésirables neurologiques, spécifiques à cette indication : troubles sensitifs, xérostomie, insomnie, décompensation maniaque et dépression.

L'existence d'un risque important d'effets indésirables graves implique un large champ de contre-indications. Le baclofène ne peut être utilisé en cas de troubles neurologiques ou psychiatriques graves à titre d'épilepsie non contrôlée, schizophrénie, troubles bipolaires ou dépression. Le recours à cette pharmacothérapie est également impossible en cas d'insuffisance rénale, cardiaque, pulmonaire ou hépatique sévère, comme en cas de grossesse. L'utilisation de ce médicament nécessite un suivi clinique régulier.

b.4. Prescription

Les modalités de prescription et de délivrance sont définies par le protocole de suivi de la RTU. Il offre un cadre sécurisé d'utilisation permettant le recueil des données d'efficacité et de sécurité en conditions réelles d'utilisation. Elles sont transmises par le prescripteur via un portail électronique spécifique.¹⁴

¹⁴ www.rtabaclofene.org

En cas de contractures spastiques (AMM), il est prescrit à une dose pouvant atteindre 80 mg par jour. Les tests pratiqués dans ce cadre ont montré une utilisation possible jusqu'à 300 mg par jour sans effet secondaire limitant. [275]

Dans le cadre de la RTU, l'administration du baclofène suit un schéma posologique particulier : [276]

- posologie initiale : 5 mg, 3 fois par jour
- premiers paliers d'augmentation : 5 mg tous les 2 à 3 jours
- augmentation après 8 à 12 jours de traitement : 10 mg tous les 3 jours
- posologie maximale : 300 mg par jour

L'obtention d'une réponse clinique et son délai d'apparition connaissent une grande variabilité interindividuelle. Le traitement doit être personnalisé : [277] [278]

- évolution des doses selon la réponse thérapeutique et les effets indésirables
- stabilisation des doses selon la réponse thérapeutique et les effets indésirables
- répartition des prises en fonction du craving

Un suivi rapproché est nécessaire pour l'adaptation posologique.

L'administration de 120 mg par jour, ou plus, de baclofène nécessite une deuxième opinion par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcoolodépendance.

À partir de 180 mg par jour, un avis collégial au sein d'un CSAPA¹⁵, ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie, est requis. Cette mesure est également prise pour une prescription de 120 mg par jour chez un patient de plus de 65 ans.

b.5. Résultats

Les résultats des études contrôlées à faibles doses sont discordants. [279] [280] Une diminution de la consommation d'alcool sous traitement par baclofène a été montrée. [281] [282] [279] Cependant, comme l'argumente l'ANSM, le niveau de preuve des études est insuffisant quant à son efficacité dans la prise en charge de l'alcoolodépendance. Du fait de son utilisation hors AMM, l'ANSM a rendu sa prescription possible dans le traitement de l'alcoolodépendance.

¹⁵ Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

3.2.3.2.2. Action sur le système opioïdérique

Il a été observé une augmentation des taux de peptides opioïdes physiologiques lors d'une exposition prolongée à l'alcool. La densité de population de leurs récepteurs est modifiée (μ et κ), ainsi que le fonctionnement de leurs systèmes effecteurs (couplage aux protéines G). Il en résulte un renforcement (négatif ou positif) de la consommation d'alcool, allant jusqu'au développement de l'alcool-dépendance. [57]

L'utilisation de médicaments modulant la transmission opioïdérique, par une action sur les récepteurs (μ , δ et κ), répond donc à un rationnel pharmacologique [47][49][132][57].

a. Naltrexone

a.1. Molécule active et AMM

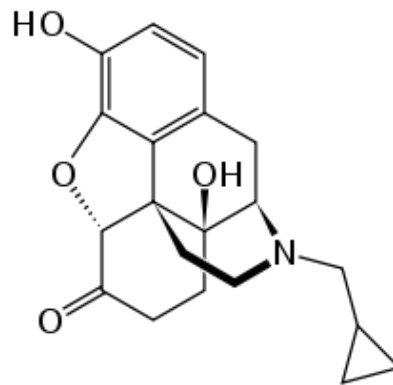


Figure 15 : Formule semi-développée de la naltrexone. [266]

AMM du 19/09/1996 : « Traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcool-dépendants ».

a.2. Mécanisme d'action

La naltrexone est un antagoniste spécifique des récepteurs opioïdes μ , κ et, à moindre degré, δ . Elle diminue de la libération de dopamine dans le noyau accumbens. Le circuit de récompense induit par l'alcool est alors inhibé.

a.3. Limites d'utilisation

L'effet indésirable le plus fréquent est la nausée à l'initiation du traitement. Elle concerne préférentiellement les femmes, les sujets jeunes et les consommateurs de faibles quantités d'alcool. D'autres effets tels que des réactions d'hypersensibilité, des rhabdomyolyses, des troubles urinaires et sexuels peuvent être observés. Une vigilance particulière doit être accordée aux perturbations neuropsychiques envisageables : dépression, idées suicidaires et hallucinations.

De part son mécanisme d'action, la naltrexone est contre-indiquée en cas de traitement ou de dépendance aux opioïdes (risque de syndrome de sevrage sévère). En effet, une administration concomitante peut rendre les opioïdes inefficaces ; les doses nécessaires à l'effet thérapeutique sont plus élevées, occasionnant un accroissement du risque de dépression respiratoire.

a.4. Prescription

Le traitement par naltrexone peut être initié dès le premier jour du sevrage, ou à la suite de celui-ci. Dans l'intention de limiter l'incidence des effets indésirables, il est envisageable de l'introduire à demi-dose les trois premiers jours. Puis, la posologie à respecter est de un comprimé ¹⁶ par jour.

Selon les recommandations de l'AMM, la durée de traitement est limitée à 3 mois. Il est suspendu dès 4 à 6 semaines si la consommation d'alcool persiste.

Il peut être poursuivi jusqu'à 6 mois s'il existe un bénéfice ou si le patient le souhaite ; mais les effets bénéfiques disparaissent après quelques mois. Les études ne permettent de confirmer l'efficacité d'un traitement de longue durée, ni de déterminer une durée théorique optimale de traitement.

a.5. Résultats

Les traitements par naltrexone se sont montrés efficaces dans la réduction de la consommation et la diminution du nombre de jours à forte consommation ; et ce plus spécifiquement lors des épisodes de rechute, grâce à une limitation du craving. Elle permet de réduire le risque d'alcoolisations massives et compulsives.

¹⁶ Un comprimé est dosé à 50 mg de substance active.

Dans ce cadre, elle s'est montrée plus efficace que l'acamprosate. À l'inverse, elle est moins intéressante dans le maintien de l'abstinence. [283] Son étude contre placebo lui confère tout de même un impact positif sur les taux d'abstinence.

La naltrexone a montré des résultats plus probants en étant utilisée en synergie avec les interventions psychosociales.

b. Nalméfène, Selincro® [284] [285]

b.1. Molécule active et AMM

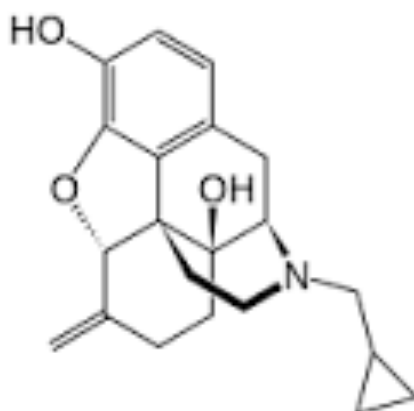


Figure 16 : Formule semi-développée du nalméfène. [266]

AMM du 04/12/2013 : Médicament utilisé dans la dépendance à l'alcool. Il est indiqué pour « réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. Il doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool. »

Il est le premier médicament à bénéficier d'une AMM européenne pour cette indication.

b.2. Mécanisme d'action

Le nalméfène est un antagoniste des récepteurs opioïdes mu et delta ; et un agoniste partiel des récepteurs kappa. Il présente l'avantage d'avoir une durée d'action plus longue que la naltrexone.

Il entraîne une modulation des fonctions cortico-méso-limbiques. Son action sur la transmission mu permet une inhibition du circuit de récompense ; et son action sur la transmission kappa limite les phénomènes dysphoriques accompagnant la prise d'alcool. Ce mécanisme permet une réduction de la consommation d'alcool et son maintien à un niveau abaissé, sans risque de dépendance au nalméfène.

b.3. Limites d'utilisation

Sa toxicité hépatique est moindre que celle de la naltrexone ; mais il occasionne d'importants effets indésirables. Les plus fréquents sont des nausées, des sensations vertigineuses, des insomnies, des céphalées, des états confusionnels, des hallucinations et des dissociations. Ils sont particulièrement marqués en début de traitement et occasionnent un taux important d'abandons thérapeutiques ; même s'ils sont normalement transitoires.

Pour les mêmes raisons que la naltrexone, le nalméfène est contre-indiqué chez les patients traités par opioïdes ou ayant une dépendance à ces substances. Il est recommandé d'interrompre le traitement par nalméfène une semaine avant l'administration d'opioïdes.

Le nalméfène étant métabolisé par l'UGT 2B7, ses effets sont susceptibles d'être modifiés par toute administration conjointe d'une molécule interférant avec le complexe enzymatique. Ses effets peuvent être majorés par les inhibiteurs puissants de l'UGT 2B7 : diclofénac, fluconazole, acétate de médroxyprogestérone, acide méclofénamique.

Inversement, ils peuvent être minorés par les inducteurs puissants de l'enzyme : dexaméthasone, phénobarbital, rifampicine, oméprazole.

b.4. Prescription

Le nalméfène dispose d'un cadre de prescription restreint. Il est réservé aux alcoolo-dépendants ayant une consommation d'alcool à risque élevé : supérieure à 60 grammes par jour pour les hommes et 40 grammes par jour pour les femmes. Le mésusage doit persister deux semaines après l'évaluation initiale. Il témoigne ainsi de l'inaptitude du sujet à modérer sa consommation par lui-même. Aussi, les patients ne doivent pas présenter de symptômes physiques de sevrage, ni nécessiter un sevrage immédiat.

Si les conditions requises sont réunies, l'AMM du nalméfène permet son utilisation dans un objectif de réduction de la consommation. Des résultats thérapeutiques sont attendus dès le premier mois de traitement. [286]

Le médicament est prescrit à la posologie de 1 comprimé par jour. La prise s'effectue préférentiellement 1 à 2 heures avant le moment où le patient anticipe une consommation d'alcool. Si cette dernière est déjà initiée, le nalméfène doit être pris dès que possible. Après stabilisation, le traitement peut n'être utilisé que les jours où le patient ressent le besoin de boire de l'alcool. [287]

Le nalméfène étant une nouvelle substance active (autorisée dans l'Union Européenne depuis 2011), il est soumis à une surveillance renforcée. À l'échelle nationale, un plan de gestion des risques permet l'évaluation de son bon usage dans le respect de l'AMM. Au niveau individuel, il nécessite un suivi régulier évaluant la réponse du patient au traitement et la nécessité de le poursuivre.

b.5. Résultats

Le nalméfène a permis une réduction du nombre mensuel de jours de forte consommation d'environ 3,7 jours par rapport au placebo, après 6 mois de traitement. Cependant, près de 40% des patients ont abandonné la pharmacothérapie.

Ces observations ont mené à conclure à une efficacité faible du nalméfène dans la réduction de la consommation d'alcool. La synthèse d'avis de la commission de transparence de la HAS de 2013 a conclu à un Service Médical Rendu modéré et à une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV), par rapport à une prise en charge psychosociale seule.

3.2.3.3. Schéma général de prise en charge

Jusqu'au début des années 2010, l'arsenal thérapeutique n'est pourvu que des interventions psychosociales. En première ligne, il est recommandé de procéder à une intervention brève (mésusage peu sévère). Les interventions motivationnelles et les thérapies cognitivo-comportementales sont utilisées en deuxième ligne. L'entraînement à l'autocontrôle comportemental semble être l'élément le plus important de la prise en charge thérapeutique. [235]

La prise en charge pharmacologique est venue enrichir l'arsenal thérapeutique disponible. Toute pharmacothérapie devrait être envisagée en association aux interventions psychosociales. [196]

Avant d'être initiée, la pharmacothérapie peut réclamer une période préalable d'abstinence, ou de réduction de la consommation, d'au moins deux semaines. Cette démarche permet d'établir la responsabilité de l'alcool dans l'expression de symptômes psychiatriques. Ainsi, la décision d'instaurer un traitement pharmacologique spécifique au(x) trouble(s) peut être prise.

3.2.3.3.1. Prise en charge ambulatoire

a. Pharmacothérapie de première intention : Acamprosate et Naltrexone

Les recommandations les plus récentes s'orientent préférentiellement vers un objectif thérapeutique de réduction de la consommation.[196] Il n'implique pas nécessairement de sevrage, ce dernier étant souvent impossible à réaliser chez le patient choisissant cette option thérapeutique. [197] Le maintien de l'abstinence n'est pas de mise, et la phase de prévention de la rechute se confond avec l'objectif initial de modération de la consommation.

La naltrexone sera préférentiellement utilisée dans un objectif de réduction de la consommation ; et l'acamprosate dans un objectif d'abstinence. [283][288]

Dans le maintien de l'abstinence, le choix thérapeutique s'oriente indifféremment vers l'acamprosate ou la naltrexone. [289] [290] Il n'est pas prouvé que l'un de ces deux médicaments soit supérieur à l'autre en terme d'efficacité. Mais il semble qu'une prescription concertée entre médecins spécialiste et généraliste permette d'obtenir de meilleurs résultats thérapeutiques qu'en séparant les deux prestations.

Une pharmacothérapie associant la naltrexone et l'acamprosate peut être intéressante dans la prise en charge de la rechute, même en cas de forte consommation. Pour diminuer le craving, la première molécule à avoir été proposée est l'acamprosate. La naltrexone se montre également efficace dans cette démarche.

Le nalméfène a trouvé sa place au sein de l'arsenal thérapeutique comme adjuvant à la prise en charge psychosociale, dans un objectif de réduction de la consommation chez le patient faiblement dépendant ou non-dépendant.

b. Pharmacothérapie de deuxième intention : Disulfirame

En France, il peut être proposé après échec, ou refus, de l'acamprosate et de la naltrexone. Cependant, il n'est plus recommandé du fait de ses difficultés d'utilisation et de sa dangerosité.

Il s'adresse éventuellement aux patients motivés dans le maintien de l'abstinence, et dûment informés du risque d'effet antabuse. L'efficacité de ce médicament dans l'aide au maintien de l'abstinence est d'autant plus importante que son administration est supervisée. [268]

c. Pharmacothérapie alternative : Baclofène

Le recours au baclofène est possible dans l'aide au maintien de l'abstinence, après échec de l'acamprosate, de la naltrexone et du nalméfène.

Il peut aussi être utilisé dans la réduction de la consommation à un niveau faible chez le patient alcoolo-dépendant à haut risque, en cas d'échec du nalméfène.

3.2.3.3.2. Prise en charge hospitalière

En cas d'échec du traitement en ambulatoire, il est possible de recourir à l'hospitalisation. Elle s'adresse aux patients dépendants nécessitant un suivi médical et social au long cours, ou présentant une comorbidité psychiatrique ou somatique grave.

Une hospitalisation à temps partiel peut être une alternative suffisante chez des patients nécessitant des soins continus et spécifiques.

Une hospitalisation en soins de suite et de réadaptation peut s'avérer indispensable en cas de crises aiguës ou de comorbidités pouvant favoriser la rechute.

3.2.4. Rechutes

Les épisodes de rechute sont courants sur le chemin vers le rétablissement de l'alcoolodépendant. Leur fréquence est de 60 à 85% dans les 4 à 10 années suivant un traitement résidentiel. Ils font partie intégrante de l'évolution de la dépendance.

La gravité de la rechute est à nuancer. Dans la moitié des cas, le patient reprend une consommation moindre que celle à laquelle il s'adonnait avant d'expérimenter l'abstinence. Surtout, la rechute est substantielle en terme d'apprentissage. C'est un moyen pour le patient d'évaluer sa propre dépendance, et sa motivation pour y faire face. Il existe des éléments généraux favorables à la rechute : le craving et la perte (partielle) du contrôle comportemental. D'autres sont individuels et leur analyse permet au patient de déterminer les déclencheurs de son mésusage. Ils peuvent être internes, c'est-à-dire liés à des troubles anxieux ou dépressifs ; ou externes, c'est-à-dire liés à l'environnement (objets ou lieux de consommation). Leur précision permet d'élaborer des stratégies d'évitement adaptées.

Il existe différents niveaux de gravité de la rechute :

- Faible gravité : c'est l'écart avec la consommation d'un verre d'alcool.
- Moyenne gravité : c'est la re-consommation avec usage d'alcool pendant plusieurs jours, sans signe de dépendance avérée.
- Forte gravité : c'est la rechute avec des signes de dépendance.

En cas d'écart ou de re-consommation, une nouvelle phase de sevrage ambulatoire peut suffire à reprendre le chemin de l'abstinence.

En cas de rechute, il faut réinstaurer la prise en charge depuis son point initial. Il n'existe pas de méthode miraculeuse et les simples conseils de consommation sont insuffisants.

C. Limites de la prise en charge actuelle

La communication autour du baclofène a créé un fort engouement et a soulevé de multiples questions quant à la prise en charge de l'alcoolodépendance. Son intégration à l'arsenal thérapeutique, ainsi que celle du nalméfène, a permis la prise en charge des patients prêts à réduire leur consommation, sans pour autant la cesser totalement. [291] Ainsi, l'accès aux soins a été favorisé, et l'alliance thérapeutique améliorée.[40]

Cependant, il semble que seulement 30% des sujets souffrant d'un mésusage d'alcool reçoivent un traitement. [292] Parmi eux, plus de la moitié rechutent dans les six mois suivant le début de la prise en charge. L'une des problématiques soulevées est la difficulté d'observance sur le long terme. D'autre part, même si les interventions psychosociales affichent des résultats probants, la multiplicité des pratiques entretient un flou autour de ces approches. Elles sont, de fait, sous-utilisées ; alors que leur hétérogénéité est une richesse pour l'élaboration d'une prise en charge adaptée. [293]

Intervenir à un stade précoce du mésusage est une force thérapeutique sous-estimée. Elle nécessite des mesures de prévention structurelles et éducatives, comme le souligne le dernier rapport de l'OMS sur les stratégies à adopter face au problème de l'alcool en Europe. [294] Au travers des campagnes d'informations, les mesures éducatives cherchent à faire évoluer l'image véhiculée par l'alcool dans la population générale. La systématisation des interventions brèves permettrait, elle, de dépister le mésusage au-delà du traditionnel alcoolisme chronique, avec une augmentation de la prise en charge des alcoolisations épisodiques massives. [112]

La pharmacothérapie tient une place majeure dans la prise en charge de l'alcool-dépendance, notamment au travers de l'espoir de voir arriver sur le marché un médicament « miracle ». Mais les résultats obtenus avec les molécules aujourd'hui disponibles viennent contrecarrer cette ambition.

Même si les effets thérapeutiques de l'acamprosate et de la naltrexone sont indiscutables, ils demeurent modestes et n'améliorent que de 10% la prise en charge des patients.

Les espoirs placés dans les nouvelles thérapies (baclofène, nalméfène) s'amenuisent avec les études menées. L'examen des différentes études conduites en double-aveugle aboutit à la conclusion que l'efficacité du nalméfène dans la prise en charge de l'alcool-dépendance ne peut être établie. Il semble, qu'au mieux, il ne dispose que d'une efficacité limitée dans la réduction de la consommation d'alcool. [295] Quant au baclofène, dans l'attente des études permettant de trancher sur son intérêt dans la prise en charge de l'alcool-dépendance, l'inquiétude grandit face aux nombreuses intoxications dont il est la cause. [296]

Malgré ces sombres résultats, 50 à 60% des patients ayant initié un traitement perçoivent de réelles améliorations dans leur vie dans l'année qui suit. Ils ont une plus grande probabilité de maintenir leur mieux être dans les 3 à 5 années suivant. [297]

Il est envisageable que l'évolution des connaissances scientifiques fondamentales et cliniques de l'alcool-dépendance permette le développement de pharmacothérapies plus ciblées.

II. Les perspectives dans la prise en charge de l'alcool-dépendance

Dans une démarche de perfectionnement de la prise en charge pharmacothérapeutique de l'alcool-dépendance, l'équipe de développement des traitements de la NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) a identifié trois objectifs fondamentaux : [298]

- Rendre plus efficace le processus de développement des substances thérapeutiques
- Identifier des médicaments plus efficaces et personnaliser les approches thérapeutiques
- Faciliter l'implantation et l'adaptation des médicaments dans les prises en charges réelles

Le succès des objectifs fixés s'illustrerait par le développement de médicaments moins dangereux et plus efficaces, garantissant une meilleure sélection des options thérapeutiques. Ainsi, l'objectif ultime de minimisation de l'impact des troubles de l'usage d'alcool pourrait être atteint. [299]

A. Évolution des connaissances scientifiques fondamentales et cliniques

Le pouvoir addictif de l'alcool est de 15% (contre 32% pour le tabac). La consommation d'alcool ne rime donc pas systématiquement avec dépendance. De plus, la vitesse d'installation de la dépendance à l'alcool est lente. Elle peut prendre plusieurs années (contre quelques semaines pour le tabac).

Plusieurs facteurs de vulnérabilité sont incriminés et étroitement intriqués : génétiques, environnementaux, comportementaux ou encore biologiques. Mais de nombreuses questions subsistent face à la dépendance :

- Pourquoi certaines personnes consomment de l'alcool tout au long de leur vie sans complication quand d'autres deviennent dépendantes ?
- Quels sont les mécanismes impliqués ?
- Peut-on remédier à la maladie addictive ?

Les réponses attendues via l'évolution des connaissances scientifiques et fondamentales dans ce domaine sont incontournables pour l'établissement de nouvelles thérapies.

1) Mécanisme neurobiologique de l'alcool-dépendance

1.1. La dopamine et le circuit de récompense

Le système dopaminergique joue un rôle central dans l'installation et la consolidation de la dépendance à l'alcool. Il est impliqué dans de multiples processus physiologiques et comportementaux tels que les troubles du comportement alimentaire, la migraine, l'instinct maternel, la maladie de Parkinson, les psychoses, l'apprentissage, la mémoire, la cognition, les troubles de l'attention, la gratification et le renforcement, l'agressivité et l'impulsivité. [300]–[309]

D'une part, la dopamine agit via sa liaison à cinq sous-types de récepteurs. Les récepteurs D1 et D5 stimulent l'adénylate cyclase, les récepteurs D2, D3 et D4 l'inhibent.

D'autre part, elle est évacuée du milieu extracellulaire par un mécanisme de recapture, utilisant les transporteurs de la dopamine (DAT), et par son catabolisme. [310][311][312]

La modulation des récepteurs et des transporteurs de la dopamine constitue une approche pharmacologique potentielle dans le traitement du mésusage d'alcool. De nombreux brevets ont été déposés.

Les récepteurs D2 et D3 sont impliqués dans le phénomène de craving. Ils constituent des cibles thérapeutiques. [313] Les agonistes D2 atténueraient les propriétés renforçantes de l'alcool [314] [315]

Des combinaisons de traitements sont aussi brevetées. Elles incluent un modulateur des récepteurs ou des transporteurs de la dopamine, et un modulateur d'un autre système de neurotransmission. Elles permettent de réduire les effets secondaires induits par le blocage des récepteurs D2 (signes extrapyramidaux). Elles présentent aussi l'avantage de posséder une double action pharmacologique :

- Un antagoniste des récepteurs D2 et un antagoniste des récepteurs 5-HT3 [316].
- Un antagoniste partiel des récepteurs D2 et un antagoniste partiel des récepteurs 5-HT1A (bifeprunox et aripiprazole). [317]
- Un antagoniste des récepteurs D2 et un agoniste des récepteurs 5-HT1A. [318], [319]
- Un modulateur négatif des récepteurs D4 et un agoniste inverse, ou partiel, des récepteurs 5-HT2A. [19][20]
- Un antagoniste des récepteurs D2 et un antagoniste des récepteurs alpha2-adrénergiques.[322]

Une autre voie de développement est l'utilisation de composés qui miment l'accroissement de l'activité dopaminergique mésolimbique. Des études précliniques indiquent que des antagonistes des transporteurs de la dopamine se substituent aux effets de libération de dopamine par l'éthanol dans le noyau accumbens.[323] Il est attendu de ces agents qu'ils soient plus efficaces au début de l'abstinence.

Le système dopaminergique ne suffit pas à lui seul à expliquer les différents mécanismes de la dépendance alcoolique. Son intrication avec d'autres voies de neurotransmission, ou de neuromodulation est établie, mais reste à approfondir ; tous comme les facteurs de vulnérabilité à la dépendance existant en amont et en aval du circuit de récompense.

Une question reste en suspens : la modification de l'activité et de la réactivité des neurones dopaminergiques est-elle l'origine ou la conséquences des troubles psychopathologiques ?

1.2. Neuromodulation de l'alcool-dépendance [324]

Au premier circuit neurologique de la dépendance se superpose la neuromodulation gérée principalement par les systèmes sérotoninergiques, noradrénergiques et dopaminergiques. (Figure 17) Ces neurotransmetteurs sont les modulateurs finaux des sorties motrices et psychiques. Il semble que ce soit le dysfonctionnement d'un de ces systèmes qui induise la dépendance.

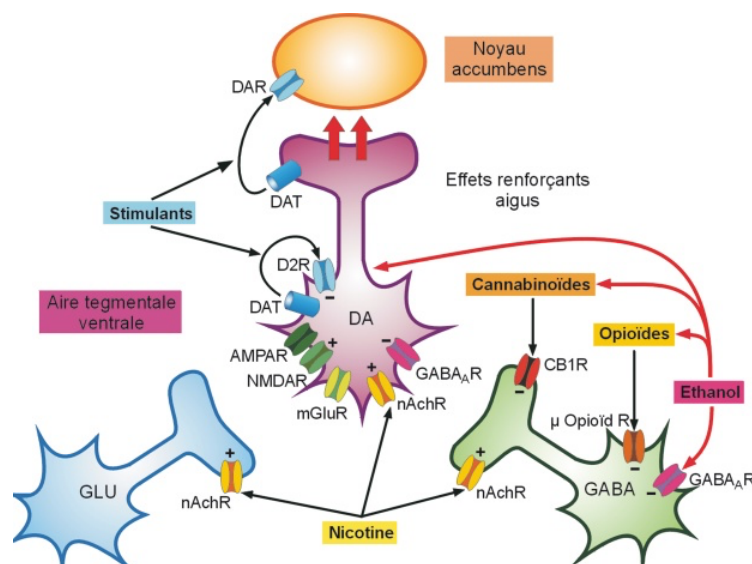


Figure 17 : Neurone dopaminergique de l'aire tegmentale ventrale projetant dans le noyau accumbens et sous le contrôle d'interneurones GABAergiques et opioïdiques. [236]

D'autres systèmes de neurotransmission, agissant de façon secondaire, sont également impliqués. Leur action, via leurs récepteurs spécifiques, dans la régulation de la libération de dopamine est établie : acétylcholine, opioïdes endogènes, endocannabinoïdes, corticotropin releasing factor (CRF), etc.

1.2.1. Systèmes cholinergique, glutamatergique et GABAergique

1.2.1.1. Acétylcholine [325]

L'acétylcholine agit via les récepteurs nicotiques localisés à travers tout le cerveau. Il en existe 12 sous-unités différentes ($\alpha 2$ à $\alpha 10$, $\beta 2$ à $\beta 4$). Elles s'assemblent pour former divers récepteurs nicotiques fonctionnels dont les antagonistes atténuent la consommation excessive d'alcool.

Les récepteurs hétéromériques sont constitués de 2 sous-unités α associées à deux sous-unités β . Le type de récepteurs nicotiques le plus abondant est localisé dans le système nerveux central. Plus de 90% des récepteurs nicotiques contiennent les sous-unités $\alpha 4$ - $\beta 2$.

Les récepteurs nicotiques homomériques ne sont constitués que d'un seul type de sous-unité : α ou β .

Les ligands des récepteurs nicotiques atténuent le comportement alcoolique en agissant sur les terminaux dopaminergiques clés du système méso-cortico-limbique.

La Sazetidine-A est une molécule hautement sélective qui désensibilise les récepteurs nicotiques $\alpha 4\beta 2$. Elle induit une réduction de l'auto-administration de nicotine et a aussi été testée pour ses effets sur la consommation d'alcool. Il s'avère qu'elle réduit la préférence de l'animal pour l'alcool et a un impact positif sur la consommation excessive d'alcool.

1.2.1.2. Glutamate [326]

Les neurones glutamatergiques sont distribués à travers tout le cerveau. Ils libèrent le glutamate, neurotransmetteur excitateur majeur du système nerveux central. Il existe des récepteurs métabotropiques et ionotropiques du glutamate : mGlu et iGlu.

Trois familles de récepteurs iGlu ont été identifiées : NMDA, AMPA¹⁷, KA¹⁸. Ils sont inhibés par l'alcool aux concentrations physiologiques.

Les récepteurs mGlu sont impliqués dans les effets de l'alcool. Les récepteurs mGlu du groupe I (mGluR1 et mGluR5) semblent importants dans la régulation des effets et de l'abus d'alcool.

La transmission synaptique rapide du système glutamatergique est médiée par les récepteurs AMPA et KA. Les récepteurs NMDA et mGlu interviennent dans la modulation de la libération du neurotransmetteur.

Les antagonistes des récepteurs Glu inhibent beaucoup des effets de l'alcool. En particulier, les antagonistes des récepteurs NMDA induisent une réduction de l'auto-administration d'alcool, de la rechute, du conditionnement comportemental et de la sensibilisation à l'activation motrice liée aux effets de faibles doses d'éthanol. Ils atténuent aussi la neurotoxicité du système nerveux central observée lors du sevrage alcoolique.

1.2.1.3. GABA [327]

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur majeur. Il a des projections au travers de tout le système nerveux central, notamment au niveau du cortex préfrontal et de l'amygdale. [44] Il intervient dans la dépression, l'appréhension, la maladie d'Alzheimer, le syndrome de Down, l'anxiété, la schizophrénie, la douleur et la dépendance. [328] [329]–[335]

Un vaste nombre de modulateurs du système GABAergique font l'objet de brevet :

- Prégabaline et gabapentine [336], [337]
- Les dérivés du pyridazino[4,5-b]-indole-1-acetamide [338]
- Les dérivés du pyrido[3,4-b]indole-4-carboxamide [339]
- Les précurseurs des dérivés cités ci-dessus [340]–[342]

Les récepteurs métabotropes GABA_B sont couplés aux protéines G. Leur fonctionnement est dépendant des canaux potassiques et calciques. L'activation des récepteurs GABA_B réduit l'activité de l'adénylate cyclase, et augmente la conduction potassique tout en limitant la conduction

¹⁷ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor

¹⁸ kainic acid receptor

calcique. Il en résulte une inhibition de l'excitabilité neuronale et de la libération de neurotransmetteurs.

Les récepteurs ionotropes GABA_A sont composés d'un canal chlore. Ils sont la cible principale du GABA. [343] La modulation des récepteurs GABA_A modifie l'action de l'alcool, ce qui en fait une voie thérapeutique potentielle. De fait, de nombreux brevets impliquant la fonctionnalité des récepteurs GABA_A ont été déposés. Ils concernent des agonistes fonctionnels des récepteurs GABA_A, ou des potentialisateurs :

- Les composés assimilés aux barbituriques [344]
- Les ligands se fixant au site de liaison des benzodiazépines [345]–[348]
- Les dérivés hétéro-aromatiques bicycliques ou tricycliques [349]

Un certain nombre de sous-unités ont été identifiées : alpha 1-6, bêta 1-3, gamma 1-3, delta, rho 1-3, epsilon et theta. Elles sont associées pour former des récepteurs hétéromériques. [343] Leur identification précise a permis le développement d'agents pharmacologiques plus spécifiques. Des traitements ayant une sélectivité pour une sous-unité particulière des récepteurs GABA ont ainsi été brevetés : alpha2-delta [350], alpha2, alpha3, alpha5. [351]

Des combinaisons de traitements sont en études. Par exemple, l'association d'un antagoniste des récepteurs GABA_A alpha1 (flumazénil) et d'un composé agissant contre le phénomène de dépendance (naltrexone). [352]

Des agents ciblant les systèmes GABAergique et glutamatergique ont également été brevetés :

- Le carisbamate. C'est un adjuvant du traitement de l'épilepsie. Il module les canaux sodiques voltage-dépendants et les courants calciques voltage-dépendants. Il est un modulateur allostérique de certains récepteurs GABA, et inhibe les récepteurs NMDA. [325]
- Les nitrates d'esters. Ce sont des traitements adjuvants utilisés dans la neurodégénération. Ils modifient les activités GABAergique et glutamatergique. [353][354]

1.2.1.4. Autres cibles thérapeutiques issues de l'étude des systèmes de neurotransmission

1.2.1.2.1. Les neurostéroïdes

Il en existe trois catégories générales : les neurostéroïdes pregnanes, les neurostéroïdes androstanes et les neurostéroïdes sulfatés. [355] Ils sont impliqués dans un certain nombre de processus physiologiques et comportementaux tels que l'anesthésie, la sédation, l'appréhension, l'anxiété, la sexualité, les troubles de l'humeur, l'agressivité, l'apprentissage, la mémoire, la plasticité synaptique, la gratification et la dépendance. [356][357][358][359]

Les neurostéroïdes agissent comme des modulateurs allostériques des récepteurs GABA_A. [355][356][360] L'administration aiguë d'éthanol, ou le stress, augmente le niveau central de neurostéroïdes et facilite l'activité des récepteurs GABA_A. [356][360][361]

Le métabolite de la progestérone (allopregnanolone) est le plus puissant modulateur endogène positif des récepteurs GABA_A identifié. Il produit un effet biphasique sur la prise d'alcool.

Il incite à la recherche d'éthanol, particulièrement chez l'homme. La femme semble plus résistante à son influence. Il est envisageable que les différences hormonales entre hommes et femmes puissent interagir avec l'induction de la plasticité des récepteurs GABA_A. Elles contribueraient ainsi à des divergences de genre face aux effets des neurostéroïdes sur le comportement du sujet suite à la consommation d'alcool.

Des brevets impliquant les neurostéroïdes androstane, dont la déhydroépiandrostérone (DHEA), pour le traitement de l'alcool-dépendance ont été déposés. [362]

Des recherches ont montré que le cerveau synthétise des estrogènes. [359] Associés aux stéroïdes, ils protègent des symptômes de sevrage induits par la lipoperoxydation et le dysfonctionnement mitochondrial dans le cerveau. [363][364] Le système GABAergique est également impliqué dans ces effets. [365]

Des brevets pour des traitements modulant, de façon positive ou négative, le taux d'estrogènes ont été déposés. [366]–[369]

1.2.1.2.2. Les polyamines [326]

Les polyamines sont des composés cationiques simples. L'arginine est convertie en putrescine, qui est le précurseur de la spermine et de la spermidine. Ce sont deux des principales polyamines.

La spermine et la spermidine sont ubiquitaires dans le cerveau, et sont impliquées dans de multiples fonctions neuronales. Elles se lient à la sous-unité NR2B des récepteurs NMDA et modulent les effets de l'éthanol dans le système nerveux central.

Une classe de polyamines se liant à des sites inhibiteurs affiche une efficacité au moins égale à celle des antagonistes NMDA (acamprosate, mémantine) dans l'inhibition de la rechute et la neuroprotection au cours du sevrage alcoolique.

1.2.1.2.3. La Glycine

La glycine agit via des récepteurs qui lui sont spécifiques (GlyR). Les récepteurs Gly, ou leurs sites de liaison, ont été impliqués dans des anomalies des motoneurones. Ils sont associés à des dysfonctionnements de l'initiation de la réponse, la vision, l'ouïe, l'appréhension, la nociception, l'apprentissage, la plasticité synaptique, la mémoire, ainsi qu'à des pathologies de la substance blanche, à la schizophrénie et à la dépendance. [55][56][372][373][374][375][376][377][378]

Les récepteurs Gly sont hétéromériques. Ils sont constitués d'une des 4 sous-unités alpha (α 1- α 4) et d'une sous-unité bêta. La Gephyrine est nécessaire à l'ancrage du récepteur Gly sur la membrane post-synaptique. Elle ne semble se lier qu'à la sous-unité bêta, ce qui souligne le besoin du récepteur d'être hétéromérique. Même si des récepteurs homomériques alpha ont aussi été identifiés.

Les récepteurs Gly permettent une entrée d'ions chlorure pour médier l'inhibition de la neurotransmission, d'une façon similaire au récepteur GABA_A. Ils ont une localisation pré- et post-synaptique au niveau des synapses contenant les récepteurs GABA_A et les récepteurs du glutamate (NMDA ou AMPA). [376][379] Un de ses récepteur a aussi été localisé sur les cellules de la glie (alpha4-bêta). [377]

L'éthanol semble moduler l'activité des récepteurs Gly au niveau des interneurons GABAergiques, et des neurones du noyau accumbens se projetant dans l'aire tegmentale ventrale. [371] Il potentialise les courants glycinergiques. L'utilisation d'un inhibiteur de la glycine ciblant le récepteur GlyT1 dans le traitement de l'alcoolodépendance a été brevetée. [380]–[383]

Diverses substances peuvent se lier aux récepteurs Gly et font l'objet d'études :

- La taurine agit comme un ligand endogène et médie certains des effets de l'éthanol à ce niveau. [373]–[375], [384]
- Les benzodiazépines et certains neurostéroïdes inhibent le courant associé à la sous-unité alpha2 du récepteur Gly [376][385]
- Les endocannabinoïdes modulent l'activité des récepteurs Gly au niveau des synapses inhibitrices. [374]

La glycine a aussi un site de fixation associé aux récepteurs NMDA, et agit comme un co-agoniste à ce niveau. [376][379] Ce site de liaison facilite l'internalisation des récepteurs NMDA. [379] Un antagoniste compétitif sélectif du site de fixation de la glycine aux récepteurs NMDA a été breveté dans le traitement de l'alcoolodépendance. [386]–[389]

La recapture de la glycine se fait via deux transporteurs : GlyT1 et GlyT2. Le transporteur GlyT1 est localisé au niveau des astrocytes, dans la partie pré-synaptique des synapses excitatrices. Le transporteur GlyT2 est situé sur la partie pré-synaptique des synapses inhibitrices. [376][379] Un inhibiteur général du transporteur de la glycine a été breveté dans le traitement de l'alcoolodépendance. [390]–[395]

1.2.2. Système noradrénergique

La noradrénaline joue un rôle dans la vigilance en favorisant la focalisation de l'attention du sujet. Elle permet d'optimiser la perception des stimuli externes. Pour se faire, chez les animaux naïfs¹⁹, les neurones noradrénergiques du locus cœruleus sont activés par les stimuli visuels, auditifs ou tactiles. [396]

Les corps cellulaires des neurones noradrénergiques sont situés dans le locus cœruleus.

¹⁹ Animaux non soumis à l'exposition répétée à une substance psychoactive

D'une part, la noradrénaline utilise les neurones glutamatergiques descendants (NA et ATV) pour induire la libération de dopamine. Cette dernière active les récepteurs D1 corticaux. [397] (Figure 18)

D'autre part, les fibres noradrénergiques descendantes induisent une hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 corticaux. En absence de fibres dopaminergiques descendantes, les fibres noradrénergiques ascendantes (transmission noradrénergique corticale) sollicitent l'hyperactivité locomotrice. Cette dernière pourrait être la source d'une augmentation de la transmission dopaminergique sous-corticale.

De ces observations découle une hypothèse selon laquelle les modifications du système dopaminergique pourraient être situées en aval, comme en amont, des troubles psychopathologiques. L'interaction entre les systèmes noradrénergique et dopaminergique se fait via les récepteurs alpha1b-adrénergiques. (Figure 18)

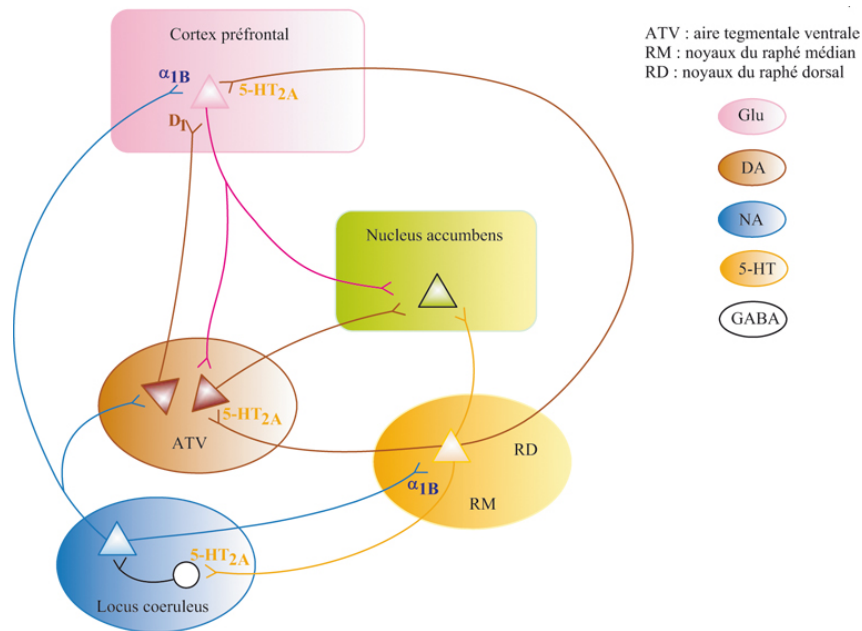


Figure 18 : Schéma des interactions entre les neurones monoaminergiques ascendants et les systèmes glutamatergiques descendants. [398]

Chez les souris α_{1b} -ARK0²⁰, les activités locomotrices sont moindres [399] ; et leur taux de base de dopamine est diminué de 30%. [400] Cependant, suite à la consommation d'une substance psychoactive (amphétamine), la libération de dopamine dans le noyau accumbens est plus importante. L'implication conjointe, au système noradrénergique, d'un autre système de neurotransmission dans la régulation de la libération de dopamine semble évidente.

²⁰ Souris dépourvues de récepteurs alpha1b-adrénergiques

1.2.3. Système sérotoninergique

1.2.3.1. La sérotonine

La sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans des processus variés : rythme veille-sommeil [401][402], impulsivité [403], prise alimentaire [404][405], agressivité, thermorégulation, nociception, comportement sexuel. [406][407] Son rôle est de protéger le SNC de stimuli trop intenses. Pour se faire, chez les animaux naïfs²¹, les neurones sérotoninergiques des raphés médian et dorsal sont inhibés par les stimuli visuels et auditifs. [408][409]

Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont situés dans les noyaux du raphé, au niveau de la zone médiane du bulbe-mésencéphale. Leurs collatérales sont nombreuses et ont une répartition diffuse dans l'ensemble du névraxe. La sérotonine est libérée dans l'ensemble des structures cérébrales. Sa fixation aux récepteurs 5-HT_{2A} permet d'induire les réponses locomotrices et neurochimiques à la substance psychoactive consommée.

Il est observé que les antagonistes sérotoninergiques augmentent l'impulsivité. Ils diminuent ainsi la capacité du sujet à différer l'action. Inversement, les agonistes sérotoninergiques diminuent l'impulsivité du sujet. Il semble que la sérotonine permette de freiner le choix d'une réalisation immédiate du plaisir au profit d'une stratégie plus longue et plus difficile.

L'action de la sérotonine sur l'axe corticotrope, avec la libération de CRF, induit une répétition effrénée de l'expérience gratifiante. C'est le craving compulsif. L'éthanol agissant comme un inhibiteur des monoamines oxydases, il induit une augmentation des taux extracellulaires de sérotonine et de dopamine dans le noyau accumbens. [41][410] Il favorise donc le développement du phénomène de craving. [411]

Il existe des preuves cliniques et pré-cliniques de l'implication des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} dans le mésusage d'alcool et certaines de ses manifestations comportementales. Des brevets ont été déposés pour des traitements ciblant ces récepteurs. Ce sont les dérivés de la pipérazine, de la pyrimidine ou du benzimidazolone. [21][22][412][413]

²¹ Animaux non soumis à une exposition répétée à une substance psychoactive

Les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} constituent des cibles thérapeutiques de choix du fait de leur implication dans la motivation à consommer de l'alcool. [414][415] Des dérivés de la pyrimidine sont utilisés à cet effet.

Le JNJ-5234801 est un anxiolytique qui exerce ses effets sur les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}. Contrairement aux benzodiazépines, il n'affecte pas les processus d'apprentissage et de mémorisation. Il n'induit pas non plus de sédation ou de relaxation des muscles squelettiques. De plus, aucune réaction aversive n'est observée en cas de consommation d'alcool. [325]

La modulation des récepteurs 5-HT_{2B} fait aussi l'objet d'un brevet pour le traitement du mésusage d'alcool et de la dépendance. [416]

Les récepteurs 5-HT₃ modulent les projections dopaminergiques dans l'aire tegmentale ventrale et jouent un rôle important dans le renforcement et la gratification liés à l'alcool. Il semble que les antagonistes de ces récepteurs réduisent la consommation d'alcool, le craving et la rechute. [417] Aussi, des composés bloquant les récepteurs 5-HT₃ (granisétron) utilisés seuls, ou en association à un antagoniste NMDA, sont brevetés. [418]

La concentration de sérotonine disponible dans la synapse est régulée par un mécanisme de recapture utilisant des transporteurs spécifiques. Ce contrôle permet notamment d'influer sur la capacité du sujet à différer l'action et le passage à l'acte. Il existe d'ailleurs une corrélation négative entre la concentration du 5-HIAA (catabolite de la sérotonine) dans le LCR, et le passage à l'acte suicidaire violent.

La quantité de sérotonine disponible dépend également de sa synthèse à partir du tryptophane. Les composés qui modulent le taux de tryptophane sont utilisés pour inhiber la consommation d'alcool via un mécanisme thérapeutique aversif similaire à celui du disulfirame [419], ou via l'inhibition de la tryptophane hydroxylase.[420]

1.2.3.2. L'interaction entre les systèmes sérotoninergique et noradrénergique

À l'état physiologique, il existe une régulation mutuelle entre les systèmes sérotoninergique et noradrénergique. Elle utilise les récepteurs alpha_{1b}-adrénergiques et 5-HT_{2A}. En absence de dépendance, la réponse de ce système à des stimuli identiques et répétés diminue progressivement, jusqu'au désintérêt du sujet pour les stimuli.

Des expériences utilisant des souris génétiquement modifiées ont été réalisées. Leur objectif est d'identifier les modifications neuronales liant les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques à la dépendance.

D'une part, les effets d'un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A} (SR46349B) ont été observés :

- Chez les souris sauvages²², il ne diminue que partiellement (80%) la réponse locomotrice faisant suite à la consommation d'une substance psychoactive (morphine). Cette réponse est celle du système noradrénergique.
- Chez les souris $\alpha 1b$ -ARK0, il annule totalement la réponse locomotrice attendue suite à l'administration de morphine.

D'autre part, les effets d'un antagoniste des récepteurs adrénergiques (prazosine) ont été observés :

- Chez les souris sauvages, il ne diminue que partiellement (80%) la réponse locomotrice faisant suite à la consommation d'une substance psychoactive (morphine). Cette réponse est celle du système sérotoninergique.
- Chez les souris $\alpha 1b$ -ARK0, il n'atténue pas la réponse locomotrice attendue suite à l'administration de morphine. Dans ces conditions, les effets de la substance psychoactive sont même multipliés par 3. Cette réponse correspond à une co-activation des récepteurs adrénergiques et sérotoninergiques.

La consommation répétée d'une substance psychoactive peut entraîner une modification de la réactivité des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques. Il y a une augmentation du taux de noradrénaline, et donc de l'activité locomotrice. Elle se traduit par une majoration des effets stimulants de la drogue. Elle résulte d'un découplage des deux systèmes. C'est-à-dire que les neurones adrénergiques et sérotoninergiques réagissent de façon indépendante. Leurs activations sont plus amples et désynchronisées.

Ce lien non fonctionnel au sein du système neuronal est le fruit de la réponse homéostatique à l'abus de substance psychoactive. Progressivement, il y a une transition depuis la consommation comme source de plaisir vers la consommation par soulagement du manque. C'est la sensibilisation comportementale, ou en d'autres termes, la dépendance. [421] L'augmentation des taux extracellulaires de dopamine, nécessaire à l'obtention d'une réponse locomotrice, ne suffit pas à induire un découplage des systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques, ni une sensibilisation comportementale. Cependant, elle est indispensable à son expression. [422]

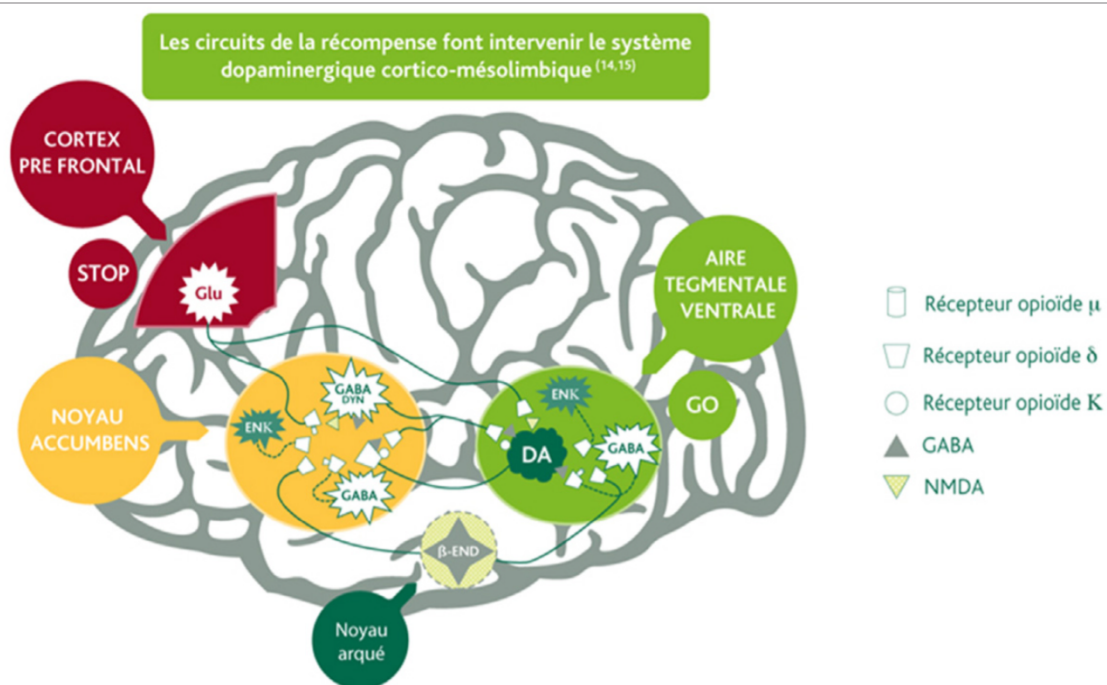
²² Les souris dites « sauvages » sont pourvues de récepteurs $\alpha 1b$ -adrénergiques.

La sensibilisation constitue un facteur de vulnérabilité à la rechute. Elle peut durer plus d'un an après arrêt de toute consommation de substance psychoactive [423], ou s'affaiblir au cours du sevrage. [424][425]

La sérotonine [426] et des inhibiteurs de ses récepteurs 5-HT_{2A} [427], utilisés en association avec des antagonistes alpha-adrénergiques, ou des inhibiteurs des transporteurs de la sérotonine ou de la norépinephrine [428]–[434], font l'objet de brevets.

1.2.4. Système opioïdérique [435] [48]

La découverte du rôle clé du système opioïdérique dans la neurotransmission médiée par l'alcool (récompense, syndrome de sevrage, rechute) a offert beaucoup d'attention à cette voie thérapeutique. [436][437]



DA : dopamine, Glu : glutamate, β-END : β-endorphine, ENK : enképhaline, DYN : dynorphine

Figure 19 : Le circuit cérébral de récompense et les neuromédiateurs impliqués. Organisation du système opioïdérique. [435]

Les récepteurs dits « classiques » (mu, delta, kappa) des opioïdes endogènes ont une localisation hétérogène dans le système nerveux central. [438][439] Ils sont préférentiellement retrouvés au niveau des régions des fonctions motrices et sensorielles, et des régions impliquées dans l'intégration et la perception de la sensorialité. [440][441]

1.2.4.1. Enképhalines

La pré-proenképhaline est le précurseur de la proenképhaline, elle-même précurseur de la Met-enképhaline et de la Leu-enképhaline. Ces dernières agissent sur les récepteurs delta. Les interneurons enképhalinergiques sont préférentiellement localisés dans les régions corticolimbiques.

Ces opioïdes stimulent le circuit de récompense. Ils interviennent ainsi dans la genèse du phénomène de tolérance et renforcent la dépendance. [442] Ils sont aussi suspectés d'être impliqués dans le développement de l'addiction. [436][443]

Il est observé qu'une déficience en pré-proenképhaline n'induit pas de diminution de la consommation d'alcool. Or, la neutralisation des récepteurs delta accroît le comportement d'auto-administration d'alcool. Ce sont donc les récepteurs delta qui constituent un facteur de vulnérabilité à l'alcoolodépendance.

1.2.4.2. Endorphines

Les β -endorphines agissent sur les récepteurs mu. Elles jouent un rôle majeur dans les effets renforçants de l'alcool. [444]

Un lien direct est établi entre la fonctionnalité des récepteurs mu et la préférence à l'alcool. [445][446] Aussi, une déficience en β -endorphines est corrélée à une diminution de la consommation d'alcool. Ce sont donc les β -endorphines et les récepteurs mu qui constituent des facteurs de vulnérabilité à l'alcoolodépendance.

De nombreux brevets ont été déposés. À titre d'exemple, pour la buprénorphine [447]–[449], la méthadone [450]–[453] et le fentanyl [454] , en tant qu'agonistes opioïdes pour traiter l'abus d'alcool et la dépendance.

1.2.4.3. Dynorphines

Les dynorphines agissent sur les récepteurs kappa. Elles induisent ainsi une diminution de la consommation d'alcool et du craving de soulagement.[455] Mais l'augmentation du taux de

dynorphines lors d'une administration aiguë d'alcool [456] induit des effets négatifs. [54][132] Les récepteurs kappa sont donc impliqués dans le maintien de la consommation d'alcool. [457]

Une absence de récepteurs kappa est liée à une réduction de la consommation d'alcool. [458][459]

Ces cibles du système opioïdérique constituent donc un facteur de vulnérabilité à l'alcoolodépendance.

1.2.4.4. « Pan-opioid »

Les « pan-opioid » sont des antagonistes opioïdes ayant une affinité pour les récepteurs mu, delta et kappa. [460]–[465] Ils tiennent un rôle majeur dans les traitements de la dépendance.

De nombreux développements thérapeutiques sont brevetés : formulations en libération prolongée, microsphère, autres agents de transport. Des voies d'administration différentes de la voie orale sont étudiées : transdermique, transmucoale, intramusculaire. Des travaux de formulation de prodrogues sont également brevetés. [466]

Dans certains brevets, le « pan-opioid » est combiné à un agoniste opioïde tel que la noribogaïne [155] [156] ou l'oxycodone. L'agoniste opioïde est utilisé pour traiter la douleur ou les symptômes de sevrage.

1.2.4.5. Nociceptine [469]

Le récepteur dit « non classique » des opioïdes endogènes fixe la nociceptine, ou orphanin, ou FQ peptide. [470] La nociceptine est un neuropeptide structurellement corrélé au système opioïde de la dynorphine A. Il se lie aux récepteurs ORL1 (Opioid Receptor-Like 1) appelés récepteurs NOP. Ils sont largement distribués au niveau cérébral.

L'action de la nociceptine sur les récepteurs NOP produit un effet anti-opioïde. Elle bloque l'induction de l'analgésie par le système supraspinal opioïde ; et induit une augmentation des taux de dopamine extra-cellulaires dans le noyau accumbens en cas de consommation d'une substance psychoactive (morphine).[471] Elle amplifie donc le renforcement et la motivation induits par l'alcool. [472]

Son intérêt pharmacologique réside dans ses effets anxiolytiques. [473][474] Ils lui confèrent un rôle majeur face à des conditions stressantes telles que le sevrage alcoolique [475], ou la recherche d'alcool. [476] La nociceptine est capable de soulager une émotion négative qui pourrait autrement renforcer la consommation d'alcool. [477] [478] Ce mécanisme dépend de l'activité antagoniste de la nociceptine sur l'action extrahypothalamique du CRF (Corticotrophin Releasing Factor), et notamment sur ses récepteurs CRF1R. [479][480]

La nociceptine semble donc jouer un rôle déterminant dans la rechute. Un agoniste des récepteurs NOP pourrait prévenir l'alcoolisation chez les patients qui ont recours à l'alcool comme anxiolytique.

La buprénorphine est un agoniste des récepteurs NOP et mu, et un antagoniste des récepteurs kappa. Administrée à faible dose, elle accroît la consommation d'alcool en agissant sur les récepteurs opioïdes classiques. Cet effet est bloqué par la co-administration de naltrexone.

Administrée à forte dose, elle induit une diminution de la consommation d'alcool en stimulant les récepteurs NOP. [481] Cette avantage est spécifique de la buprénorphine. Il n'est pas observé suite à l'administration de méthadone.

1.2.5. Autres facteurs influençant le mécanisme neurobiologique de la dépendance à l'alcool

1.2.5.1. Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde a une activité neuromodulatrice déclenchée par l'activation neuronale ou le stress cellulaire. Il est impliqué dans un certain nombre de processus physiologiques et comportementaux tels que le comportement alimentaire, la nociception, la plasticité synaptique, la thermorégulation, l'appréhension, l'apprentissage, la mémoire, la neurogenèse, la schizophrénie, la dépression, l'humeur et la dépendance. [482]–[488]

Les deux endocannabinoïdes principaux sont l'anandamide (N-arachidonoyléthanolamine) et le 2-AG (2-arachidonoylglycerol). Ils agissent via les récepteurs CB1 et CB2.

Les récepteurs CB1 sont principalement retrouvés dans le cerveau. Ils ont une localisation pré-synaptique. Ils inhibent la libération des neurotransmetteurs tels que le GABA et le glutamate. Certains agonistes des récepteurs CB1 stimulent les neurotransmissions sérotoninergique et de

norépinephrine. Une hétérodimérisation peut se faire entre les récepteurs CB1 et divers autres récepteurs : [489]

- les récepteurs D2 de la dopamine
- les récepteurs A2a de l'adénosine
- les récepteurs orexin-1 de l'orexine
- les récepteurs opioïdiques

Les récepteurs CB2 sont essentiellement localisés au niveau des cellules associées à l'immunité. Ils ont des effets immunosuppresseurs. [490]

L'anandamide peut aussi se lier aux récepteurs vanilloïdes VR1, autrement appelés TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1). [491][492]

Le stress cellulaire tend à augmenter le taux d'expression des récepteurs CB1 et CB2. Cet effet semble réduire la sévérité de symptômes tels que les douleurs neuropathiques.

De nombreux brevets ont été déposés concernant la modulation du système endocannabinoïde dans le traitement du mésusage d'alcool et de la dépendance. La plupart d'entre eux sont des antagonistes des récepteurs CB1 associés à la modulation d'autres systèmes de neurotransmetteurs. [493]–[495] Les agonistes des récepteurs CB1 et CB2 constituent également des voies d'étude, tout comme leurs agonistes inverses et leurs antagonistes. [496]–[498] À titre d'exemple, les précurseurs des composés pyrazoline, antagonistes des récepteurs CB1 et CB2, ont été brevetés. [499]

Les récepteurs VR1 constituent également des cibles pharmacologiques. [209][210] Leurs modulateurs peuvent être associés à d'autres agents agissant sur les récepteurs CB1 et CB2. [211][212]

Les traitements ne sont pas limités aux récepteurs CB et VR1. Ils incluent aussi l'inhibition des acides gras amide hydrolase-1,2 (FAAH). Ce mécanisme facilite la neuroprotection via l'augmentation du taux d'anandamide. [504]

L'évacuation des endocannabinoïdes depuis la fente synaptique se fait via un mécanisme de recapture, ou par dégradation enzymatique. [505] Cette régulation du système endocannabinoïde pourrait être la cible de nouvelles pharmacothérapies.

1.2.5.2. Le neuropeptide S [469]

Le neuropeptide S agit via son récepteur NPS. Il est largement exprimé dans les régions cérébrales ayant une implication forte dans la régulation des réponses affectives, des émotions et de la cognition. Elles sont l'amygdale, l'hippocampe et l'hypothalamus. [379]

Le neuropeptide S facilite la transmission dopaminergique de la voie corticomésolimbique, ce qui lui confère un rôle important dans les abus de substances psychoactives. [506] Il a des propriétés gratifiantes, et donc la capacité de promouvoir la recherche d'alcool, et la rechute. L'induction de la rechute serait médiée par les récepteurs orexin-1.[506]

Il fait aussi décroître la consommation d'alcool grâce à ses effets anxiolytiques, chez le patient dont la consommation d'alcool induit des émotions négatives.

1.2.5.3. L'histamine [325]

Les récepteurs histaminergiques H3 sont localisés sur des neurones non-histaminergiques au travers du système mésocorticolimbique. Ils régulent la libération d'une variété de neurotransmetteurs, dont la dopamine.

Les souris dépourvues de récepteurs H3 ont une moindre préférence pour l'alcool que leurs homologues sauvages.

Les antagonistes H3 induisent une réduction de la consommation d'alcool. Un antagoniste sélectif des récepteurs H3 est d'ailleurs testé pour ses effets sur la consommation et l'envie d'alcool. Inversement, les agonistes H3 induisent l'alcoolisation.

1.2.5.4. Les récepteurs purinergiques [298]

Les récepteurs purinergiques P2X4 appartiennent à la famille des récepteurs P2X. Ils sont exprimés dans le système nerveux central, dans les régions impliquées dans le renforcement des propriétés des substances psychoactives. Leur activation induit la consommation d'alcool.

Leurs effets semblent liés à leur modulation du système dopaminergique mésolimbique.

Plus particulièrement, l'activation du récepteur P2X4 pourrait contrer les effets du récepteur GABA_A. La stimulation concomitante de ces deux récepteurs pourrait réduire l'impacte des effets comportementaux induits par les agonistes GABAergiques, tels que la sédation ; tout en préservant les effets anxiolytiques.

Aucun agoniste sélectif des récepteurs P2X4 n'a été développé. Mais les effets bénéfiques de l'ivermectine constatés sur le mésusage d'alcool découleraient de la voie prurinergique. Ces observations permettent d'envisager le développement de nouvelles pharmacothérapies dans ce domaine.

1.2.5.5. Le GDNF [298]

Le GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor) est un facteur de croissance indispensable à la survie, à la régénération et au maintien de la transmission dopaminergique.

En cas de consommation excessive d'alcool, une abstinence de 24 heures occasionne une diminution substantielle des taux anormalement élevés de dopamine dans le noyau accumbens. Ce mécanisme est à l'origine du phénomène de craving. Le GDNF augmente l'activité des neurones dopaminergiques de la voie mesocorticolimbique, permettant ainsi une normalisation de la transmission dopaminergique. La capacité du GDNF à renforcer intrinsèquement sa propre activité, dans l'aire tegmentale ventrale, lui permet de se substituer potentiellement à l'alcool. En réalité, le GDNF supprime la motivation à rechercher et consommer de l'alcool, plutôt que de se substituer aux effets gratifiants de ce dernier. Il remédie aux changements allostatiques du système dopaminergique mésolimbique associés au sevrage suite à la consommation excessive et prolongée d'alcool.

L'administration d'un analogue du GDNF dans l'aire tegmentale ventrale diminue la consommation d'alcool chez les rats de 10 à 20%, que ceux-ci aient ou non des antécédents de mésusage. Le GDNF inhiberait donc la consommation d'alcool, qu'elle soit abusive ou modérée.

L'administration d'un analogue du GDNF dans l'aire tegmentale ventrale annule la reprise de la consommation d'alcool chez le rat. Le GDNF limiterait donc la recherche d'alcool menant à la rechute.

Le GDNF influence également le conditionnement des rats. Il le diminue rapidement chez ceux qui ont été entraînés à une consommation excessive d'alcool. Cette observation conforte l'hypothèse

selon laquelle le GDNF supprimerait la consommation excessive d'alcool, et éviterait la rechute. Son absence d'effet sur l'auto-administration de sucrose par les rats suggère que le GDNF n'aurait pas d'effet face aux récompenses naturelles.

Le rôle protecteur du GDNF contre l'installation du mésusage d'alcool est confirmé par l'étude de ses gènes. Le comportement face à l'alcool de souris hétérozygotes dépourvues du gène codant pour le GDNF (GDNF HET) a été comparé à celui de souris sauvages. Le conditionnement avec une préférence pour l'alcool, et l'augmentation de la consommation d'alcool suite à une longue période d'abstinence, sont plus forts chez les souris GDNF HET.

Les changements du système dopaminergiques liés au GDNF se produisent dans les minutes qui suivent son activation, ce qui offre un mécanisme d'action rapide.

Aussi, l'administration de GDNF dans l'aire tegmentale ventrale induit une augmentation du taux d'ARNm codant pour le facteur de croissance pendant au moins 48 heures. Cette régulation à long terme est inhibée par des protéines de synthèse, et par le rétrocontrôle par les transcrits du GDNF. L'activité thérapeutique du GDNF pourrait permettre de supprimer la recherche d'alcool sur 24 heures, voire plus longtemps.

Cependant, le GDNF ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Cette caractéristique en fait un médicament inutilisable par voie orale. Pour palier à ce déficit, des composés organiques passant la barrière hémato-encéphalique ont été identifiés. Ils augmentent l'expression du GDNF dans le cerveau.

L'un de ces composés est la cabergoline (Dostinex®, Cabaser®), médicament approuvé par la FDA dans le traitement de l'hyperprolactinémie. C'est un agoniste des récepteurs D2 à la dopamine. Une administration systémique de cabergoline augmente l'expression du GDNF dans l'aire tegmentale ventrale. Il en résulte une activation de la voie du GDNF dans cette région cérébrale et une diminution de la consommation d'alcool. Ce phénomène n'est observé que chez les souris sauvages. Il est aboli chez les souris hétérozygotes dépourvues de GDNF. Cette observation confirme que les effets supprimeurs de la consommation et de la recherche d'alcool, sont médiés par le facteur de croissance GDNF.

Toutes ces observations mènent à identifier le GDNF comme une approche thérapeutique prometteuse dans la prise en charge de l'alcoolodépendance.

2) Facteurs de susceptibilité à l'alcool-dépendance

Les dysfonctionnements neurobiologiques induisent des caractéristiques comportementales spécifiques de l'installation et du développement de la dépendance. [507] Elles sont étroitement intriquées avec l'environnement du sujet. (Figure 20)

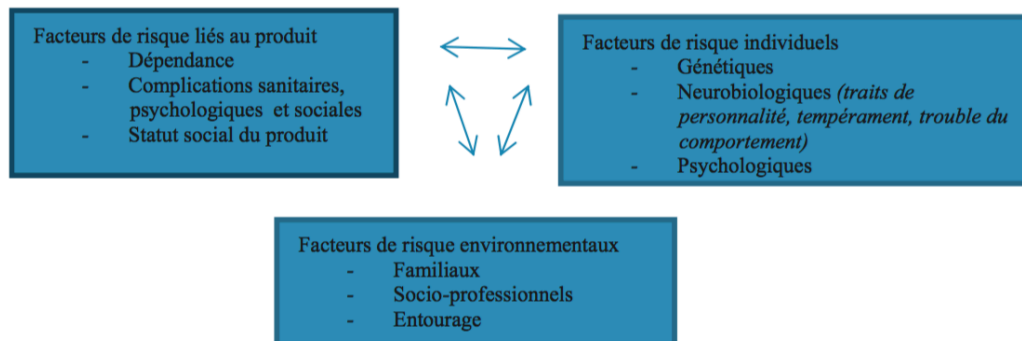


Figure 20 : Interaction entre le produit, l'individu et son environnement : facteurs de risque. [508]

Différentes études et observations ont permis d'établir des critères individuels de détermination de ces facteurs de vulnérabilité, ainsi que l'influence de l'environnement. Ils permettent de faire état des déterminants pathogéniques situés en amont de tout type de mésusage d'alcool et de dépendance.

2.1. Facteurs environnementaux, personnels et comportementaux

2.1.1. Vulnérabilité environnementale

L'environnement constitue un creuset où l'alchimie addictive peut éventuellement opérer. La vulnérabilité environnementale est définie par la disponibilité du produit et l'initiation précoce de la consommation.

Il est observé des différences de comportement vis-à-vis de l'alcool selon le milieu dont sont issus les sujets, ou celui dans lequel ils évoluent. De plus, chez les adultes, les facteurs psychosociaux associés à la consommation d'alcool sont en partie différents entre hommes et femmes. [509][510][511]

Une corrélation est également établie entre la précarité financière, le chômage, la solitude, et le recours à l'alcool. Les variables environnementales ayant un impact négatif sur l'état psychique du sujet constituent des facteurs de vulnérabilité.

L'installation et l'évolution de l'alcool-dépendance sont directement influencées par les facteurs de politique environnementale : prix de l'alcool, accès à l'alcool, accès à des traitements spécialisés et adaptés, etc. Les facteurs de vulnérabilité environnementale constituent donc un levier d'action dans la prévention et la prise en charge de la pathologie.

2.1.2. Vulnérabilité personnelle

Les causes personnelles incluent l'histoire familiale, l'enfance, l'adolescence, et l'acquisition de compétences sociales et relationnelles. [156]

Il est établi que l'usage précoce de toute drogue accroît le risque de développement d'une dépendance à l'âge adulte. [512]

Il existe aussi des variabilités individuelles face à la dépendance : modalités d'expression de la dépendance, types de conséquences, sévérité des conséquences. À titre d'exemple, une étude a montré que la consommation de café pouvait protéger le foie des méfaits induits par l'alcool.[513]

2.1.3. Vulnérabilité comportementale [514]

Des traits comportementaux favorables au développement d'une dépendance ont été identifiés. L'anxiété, un caractère introverti, une tendance dépressive, sont des facteurs d'utilisation de l'alcool comme psychotrope. En cas de comportement auto-agressif, l'alcool peut également être utilisé comme un moyen d'assouvir la personnalité masochiste du sujet. Les conséquences subies de l'alcoolisation peuvent alors être recherchées. [515]

Ces observations sont étayées par les études psychopathologiques qui ont permis de définir une « personnalité pré-addictive ». Elle relève de l'identification de différents traits comportementaux associés à l'alcool-dépendance : recherche de sensations, recherche de nouveautés, personnalité antisociale.

La recherche de sensations s'exprime par une recherche de danger, d'aventure, et d'expérience ; chez un sujet désinhibé et présentant une susceptibilité à l'ennui. Elle est corrélée à un faible niveau de base de l'activité cérébrale. Les expériences nouvelles et complexes constituent un moyen d'élever le niveau d'activation et d'éveil cérébral. [516]

Les scores obtenus à l'échelle de Zuckerman ont permis d'établir une différence de genre. Chez la femme, la quantité d'alcool consommée est corrélée à une volonté de désinhibition. Chez l'homme, elle s'associe de surcroît à une recherche de danger et d'aventure. [517]

Un autre axe d'étude considère la dépendance comme une fixation au stade oral du développement. Elle représente une conduite régressive se substituant à la vie sociale et sexuelle. [518] L'oralité est synonyme d'une incapacité d'indépendance. Il en résulte une recherche obstinée de dépendance par le sujet. Pour son accession à un plaisir fusionnel, il développe un mode relationnel exclusif caractérisé par : une immaturité affective et relationnelle, une dépendance vis-à-vis de l'objet, une impossibilité de différer l'accession à un plaisir oral archaïque.

L'alcool est utilisé pour assouvir un désir primitif. Ce « désir pharmacogénique » [519] se substitue progressivement aux autres désirs, même les plus instinctuels, jusqu'à devenir primordial.

La détermination des traits comportementaux est un moyen diagnostique pour recourir à la pharmacothérapie ciblant le (ou les) système(s) de neurotransmission dysfonctionnels, dans un objectif de personnalisation des traitements.

Les études neurophysiologiques et génétiques viennent confirmer les études psychopathologiques selon lesquelles les facteurs comportementaux sont constitutifs de la vulnérabilité à l'alcoolodépendance. Elles apportent d'autres clés d'utilisation des pharmacothérapies.

2.2. Facteurs cognitifs [520] [521]

2.2.1. Fonctionnalité des régions cérébrales

2.2.1.1. Les lobes frontaux et le système « réflexif-cognitif »

Les fonctions exécutives sont représentées par l'inhibition, la flexibilité et la mise à jour. Ce sont trois processus distincts et interdépendants dont le siège se situe au niveau des lobes frontaux. [522]

L'inhibition est la capacité à inhiber intentionnellement une réponse dominante, ou automatique, si nécessaire. La flexibilité cognitive est l'habileté à s'extraire d'une tâche non pertinente pour s'engager dans une activité mentale plus judicieuse. La mise à jour est le maintien actif d'une information en mémoire de travail, l'intégration de nouvelles informations plus utiles, le remplacement d'anciennes informations moins pertinentes.

Les lobes frontaux sont donc impliqués dans la résolution de problèmes, la planification, la mémoire de travail. Le système « réflexif-cognitif » gère les comportements contrôlés. Il est soutenu par les aires préfrontales et orbitofrontales. (Figure 21 p.147)

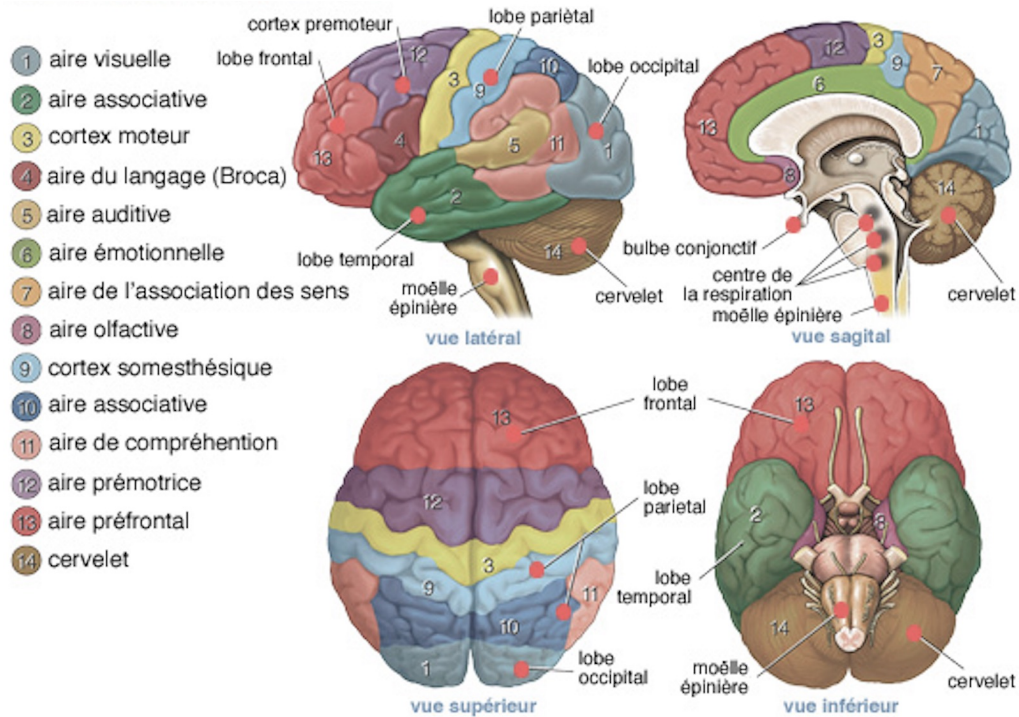


Figure 21 Anatomie et zones fonctionnelles du cerveau. [523]

Le cortex préfrontal est le siège de la motivation. Il intervient dans le contrôle du circuit de récompense en motivant la consommation d'alcool jusqu'à ce qu'elle ne soit plus sous contrôle. Il semble que quelques épisodes de binge drinking à l'adolescence suffisent à induire une forte motivation à la consommation à l'âge adulte. Ce trait comportemental est associé à une anxiété accrue, et une moindre réactivité du noyau accumbens à l'alcool. [524][525]

Le cortex orbitofrontal est le siège de la mémoire pathologique. [526][55] Elle fait suite aux stimuli environnementaux associés aux effets des drogues. Son rôle dans le craving, et donc dans la rechute, est majeur.

Le cortex prémoteur est le siège de l'attention. Il semble que la présence de biais attentionnels, envers les stimulations liées à l'alcool, constitue un facteur de vulnérabilité au binge drinking. [527][528] Ce lien est notamment observé chez les hommes.

Des anomalies morphologiques des lobes frontaux peuvent rendre dysfonctionnels les processus exécutifs. [529][530] Ils présentent la particularité d'être hautement héréditaires. Des troubles de ces processus cognitifs sont d'ailleurs observés dans l'alcoolodépendance. Ils sont liés à une hypoactivité des régions frontales, induisant une perte des contrôles comportementaux. [55][531]

Une sous-activation du système réflexif conduit à une désinhibition et une impulsivité. Ces traits comportementaux, comme l'ensemble des fonctions exécutives, jouent un rôle majeur dans les addictions. [532] Une activité fronto-pariétale réduite constitue un prédicteur du développement ultérieur de pratiques de binge drinking. [533] [534]

2.2.1.2. Les régions limbiques et le système « affectif-automatique »

Le système « affectif-automatique » est le siège des réponses automatiques et impulsives. Il est sous-tendu par les régions limbiques.

Les régions limbiques sont représentées par l'hippocampe, l'amygdale, la circonvolution, le fornix et l'hypothalamus. L'amygdale élargie ou « étendue amygdala » est le siège de l'affect. Elle est constituée de trois structures présentant des similitudes cytoarchitecturales : noyau central de l'amygdale, noyau du lit de la strie terminale et la zone de transition du noyau accumbens. (Figure 22)

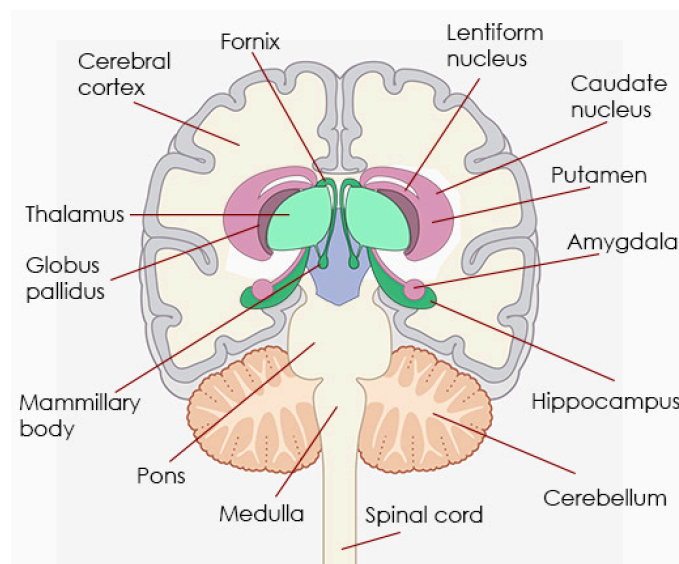


Figure 22 : Illustration schématique des structures morphologiques du système limbique. Coupe coronale du cerveau. [535]

Le système limbique étendu intervient dans les situations d'anticipation de la récompense, en rendant les stimuli particulièrement incitatifs. Il y a une réorganisation des priorités des circuits de récompense avec une priorisation plus importante des « récompenses immédiates » face aux « récompenses différées ». La dépendance est corrélée à une suractivation du système affectif. Ce mécanisme participe activement au craving.

Au delà des altérations cognitives causées par le binge drinking, des déficits dans le traitement des stimulations émotionnelles sont également observés. Ils s'illustrent par une plus grande anxiété et une moindre réactivité du noyau accumbens à l'alcool. [524][525] Ces troubles pourraient être impliqués dans le développement et le maintien du mésusage d'alcool. [536]

2.2.1.3. Développement et maintien de la dépendance

Les schémas cognitifs interviennent dans toutes les étapes du traitement de l'information. [537] Ils se construisent précocement et demeurent relativement rigides. Ils sont donc difficilement modifiables avec le temps. [538]

Le système de récompense renforçant la consommation de substance psychoactive implique :

- Une composante affective. C'est la perception théorique de la récompense située au niveau de l'amygdale élargie.
- Une composante cognitive. C'est le processus d'apprentissage et de conditionnement situé au niveau de l'hippocampe, siège de la mémoire contextuelle.
- Une composante motivationnelle située au niveau du cortex préfrontal.

Les modèles dual-process [539] proposent que l'addiction se fonde sur un déséquilibre entre le système « réflexif-cognitif » et le système « affectif-automatique ». Il y a une hyperactivation des régions impliquées dans la motivation, la mémoire, le conditionnement, les émotions. Elle est couplée à une hypoactivation des régions impliquées dans le contrôle comportemental. Cette dérégulation fonctionnelle peut faire suite au développement de l'addiction [540][541], mais aussi le précéder. [542]

Le dysfonctionnement des schémas cognitifs renforce l'élaboration de nouveaux schémas addictifs. C'est la boucle « structuro-fonctionnelle ». [543] L'immaturation cérébrale constitue une fenêtre de vulnérabilité. La maturation du système affectif-limbique étant plus précoce que celle du système réflexif-préfrontal, le contrôle du comportement d'alcoolisation est plus difficile chez l'adolescent. [544]

2.2.2. Endophénotypes morphologiques cérébraux

Comme établi précédemment, les facteurs étiopathogéniques impliqués dans la vulnérabilité à l'alcool relèvent de dysfonctionnements cognitifs. Ils sont définis par des anomalies de la flexibilité mentale, d'inhibition, et un plus haut niveau d'impulsivité ; et se traduisent par des traits comportementaux caractéristiques. Ce sont des endophénotypes.

Les liens existants entre les structures cérébrales et leurs fonctionnalités permettent d'associer les anomalies morphologiques cérébrales (structurelles et volumétriques) à des altérations des processus cognitifs exécutifs définis. Les anomalies morphologiques cérébrales concernent les sujets à haut risque de développer une alcoolo-dépendance. Elles constituent des facteurs de vulnérabilité. Ce sont les endophénotypes morphologiques cérébraux.

2.2.2.1. Anomalies structurelles et volumétriques

Des réductions de volume sont observées. La diminution du volume de substance blanche au niveau du cortex orbito-frontal est associée à un score plus élevé d'impulsivité. C'est un facteur intermédiaire explicatif de vulnérabilité à l'alcoolo-dépendance. [545]

Les diminutions de volumes au niveau des gyrus frontal, cingulaire et parahippocampique, de l'amygdale, du thalamus et du cervelet sont corrélées à des conduites antisociales.

Le déficit de volume peut s'atténuer avec le temps. Il induit un retard neurodéveloppemental dans la maturation des structures impliquées dans les processus de motivation et de récompense. Ces derniers sont d'autant plus sollicités à l'adolescence, et font partie des facteurs impliqués dans la vulnérabilité à l'alcoolo-dépendance. [546]

Il est observé que les volumes de cervelet sont plus importants (total et substance grise) chez les sujets à haut risque. Il y a un retard dans la réduction âge-dépendante de la substance grise du cervelet, nécessaire au développement des aires associatives (opérations cognitives plus complexes). Des pertes de volume du cervelet sont retrouvées dans de nombreuses addictions.[547]

Les diminutions significatives des fractions d'anisotropie dans le faisceau longitudinal inférieur gauche sont un indicateur de diffusion réduite. [548] Les anomalies de la microstructure de la substance blanche précédant l'abus d'alcool constituent un facteur de vulnérabilité. Elles sont associées à un plus haut niveau d'impulsivité, à des réponses motivationnelles avec une préférence marquée pour les récompenses immédiates et une intolérance à l'attente.

Une diminution significative de volume de substance blanche au niveau du corps calleux est observée chez les sujets à haut risque d'alcool-dépendance. Elle est corrélée à des conduites antisociales. [549]

Les anomalies du circuit fronto-cérébelleux impactent les fonctions exécutives et favorisent les prises de risques, notamment le mésusage d'alcool.

2.2.2.2. Démembrement phénotypique

Chez le sujet sain à haut risque sont observées des moindres performances aux tâches exécutives. Elles se traduisant par des troubles de l'inhibition [550], de la flexibilité cognitive [551] et un plus haut niveau d'impulsivité. [552] Leur corrélation avec la présence d'anomalies au niveau des lobes frontaux [529][530], des circuits cortico-cérébelleux [553] et du système limbique [554] est établie. Ces anomalies constituent des facteurs de vulnérabilité. [555]

Les sujets jeunes non alcool-dépendants issus de familles à cas multiples d'alcool-dépendance ont un moindre activation cérébrale durant les tâches d'inhibition et de prise de décision. Ces anomalies préexistent au niveau du fonctionnement frontal chez les sujets à haut risque. [556][557]

Les modifications du contrôle inhibiteur [558] et des capacités attentionnelles [559] incriminent une réduction de volume du corps calleux, du pont et du vermis cérébelleux. [560][561]

Les caractères observables, issus des anomalies morphologiques cérébrales, sont constitutifs de la vulnérabilité à l'alcool-dépendance :

- Âge de début du trouble, complications somatiques, sociales et de sevrage [562][563]
- Altération de la flexibilité mentale et des processus d'inhibition [552]
- Personnalité impulsive, recherche de sensations [564][563]
- Diminution de l'amplitude de l'onde P300 [565] ...

Les anomalies morphologiques cérébrales constituent donc d'authentiques marqueurs de vulnérabilité. Leur détermination peut être utilisée dans l'initiation d'une prise en charge adaptée, notamment dans un objectif de personnalisation des traitements.

2.3. Facteurs génétiques

Les paramètres caractéristiques de l'alcoolodépendance ont de multiples influences. Ils peuvent être corrélés à des facteurs génétiques. Les modifications épigénétiques peuvent être la conséquence d'éléments environnementaux, tels que la consommation d'alcool, ou être issues de l'héritage génétique.

Les facteurs génétiques représentent 50 à 60 % des facteurs de dépendance alcoolique.[566] Ils sont communs aux différentes dépendances. [567] Ils représentent l'héritabilité de la dépendance, soit la proportion de la variance phénotypique attribuables aux facteurs génétiques dans les addictions. Dans le cas de l'alcoolodépendance, l'héritabilité moyenne est de 60%.[568] Elle est plus élevée dans certains sous-groupes : [569][568][570]

- précocité de l'âge de début de consommation
- forte sévérité de la dépendance
- tolérance initiale plus élevée à l'alcool
- association à des traits psychopathiques

À partir de ces critères, deux sous-types de dépendance sont définis. Le type I concerne les adultes sans antécédents psychiatriques ou criminels, ni antécédents d'alcoolisme familial. L'héritabilité y est de 20%.

L'alcoolodépendance de type II inclut une forte concentration familiale de cas, une initiation de la consommation avant 25 ans, des troubles neuropsychologiques précoces, des comportements délictueux et des conséquences sociales ou somatiques graves. [571] Elle intègre une vulnérabilité biologique et génétique de l'individu. Son héritabilité est estimée à 88%.

Plus de 600 gènes sont incriminés dans l'alcoolodépendance. C'est l'ensemble des modifications modulant le niveau d'expression des gènes qui contribuent à l'apparition de l'addiction. La somme des facteurs génétiques impliqués influencent l'âge de début de consommation, le comportement addictif et la capacité du sujet à développer un trouble de l'usage. [569][570] Elle est constitutive de la vulnérabilité de l'individu.

Les facteurs génétiques peuvent influencer le métabolisme de l'alcool ou les mécanismes neurobiologiques impliqués dans l'alcoolodépendance. [572] Ils sont aussi des facteurs d'échec, ou de succès, des pharmacothérapies.

2.3.1. Vulnérabilité génétique relative au métabolisme de l'alcool

Il existe une variabilité des effets ressentis par chacun face à l'alcool. Certaines personnes présentent une tolérance spontanée élevée avec des effets positifs et modérés. D'autres souffrent d'une intolérance spontanée à l'alcool. Ces variabilités interindividuelles peuvent s'expliquer par l'existence d'un polymorphisme génétique concernant les enzymes du métabolisme de l'éthanol.

2.3.1.1. L'alcool déshydrogénase (ADH)

Il existe un polymorphisme génétique de l'ADH. Chez l'homme, 7 gènes (ADH 1 à ADH 7) codant pour des sous-unités différentes sont identifiés. Les isoenzymes (2 sous-unités associées) sont réparties en 5 classes définies selon leurs propriétés. [573]

La sous-unité B1, issue de l'allèle ADH2*1, a une forte affinité pour l'éthanol, même si son activité est faible. Elle est prédominante chez les Caucasoïdes.

La sous-unité B2, issue de l'allèle ADH2*2, a une faible affinité pour l'éthanol, mais son activité est faible. Elle est prédominante chez les Asiatiques. Les individus présentant ce polymorphisme ont un risque minimisé d'être des consommateurs excessifs d'alcool. Cette spécificité est retrouvée dans toutes les ethnies (Asiatiques, Maoris Néo-Zélandais, Caucasoïdes). [34][574][575]

ADH1B et ADH2 sont deux gènes codant pour l'ADH. Le gène ALDH2 code pour l'ALDH. Ces gènes peuvent fournir une protection face à l'alcool-dépendance. Il y a une accumulation d'acétaldéhyde à la moindre consommation d'alcool due à un excès de métabolisme associé à un déficit de catabolisme. Il en résulte des « flushs » aversifs. [569]

2.3.1.2. L'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH)

Il existe un polymorphisme génétique de l'ALDH. De multiples gènes, codant pour des isoenzymes différentes, ont été identifiés comme étant des facteurs de vulnérabilité à l'alcool-dépendance.

L'enzyme issue de l'allèle ALDH2*1 est très active. Elle est présente chez tous les Caucasoïdes.

L'enzyme issue de l'allèle ALDH2*2 est inactive. Elle est retrouvée chez environ 50% des Asiatiques. [576] Cette fréquence élevée peut résulter d'une sélection d'individus résistants aux effets délétères de toxines alimentaires et de maladies infectieuses, via leur enzyme inactive. [577]

Le déficit en ALDH2 est un trait dominant. Il occasionne une accumulation d'acétaldéhyde, source d'une symptomatologie décrite sous le terme d'« effet antabuse ». Il y a une intolérance à l'alcool avec un « flush » facial (afflux de sang), maux de tête, hypotension, tachycardie, faiblesse musculaire, brûlures épigastriques.

De fait, l'allèle ALDH2*2 induit une diminution de la quantité et de la fréquence de consommation d'alcool : il protège d'une alcoolisation excessive. [578][579] Néanmoins, l'effet protecteur semble diminuer sous l'influence de changements environnementaux et culturels ; or, les risques de cancers de l'œsophage ou du tractus aérodigestif sont majorés en cas de consommation d'alcool. [580]

Un autre polymorphisme de l'ALDH2 affecte son activité ou sa régulation. [581][582] L'activité diminuée de l'enzyme peut engendrer des réactions d'aversion modulant le risque de mésusage d'alcool. Ce polymorphisme est commun aux Asiatiques, Afro-Américains et Caucasoïdes.

En dépit de sa nature aversive, l'inhibition de l'ALDH demeure une méthode fondamentale dans le traitement du mésusage d'alcool. Inspirées de cette voie pharmacologique, diverses pharmacothérapies ont été brevetées. L'un des objectifs est de rendre ce type de traitement moins aversif. Ceci peut être obtenu par le développement de nouveaux inhibiteurs de l'ALDH qui induisent moins de symptômes aversifs, comparativement au disulfirame.

Administré à de très faibles concentrations, le GS-455534 inhibe l'ALDH2 mitochondriale. Mais il n'a pas d'effet sur l'ALDH1 ni sur la mono-amine-oxydase, contrairement au disulfirame. Ceci lui confère un profil d'action avec moins d'effets secondaires que le disulfirame. [325] Le cyanamide et ses métabolites sont d'autres actifs brevetés pour leur capacité à perturber l'ALDH. [583][584]

Sur le plan de la phytothérapie, des isoflavones ciblant l'ALDH1 ont été brevetées dans le traitement de l'alcoolodépendance. [585]–[587] Parmi celles-ci, les C-Glycosylisoflavones ont un substitut alkyl-aminoalkyle. [588][589] Elles fournissent une alternative au système aldéhyde déshydrogénase sur lequel se concentrer. Elles ont des réactions similaires mais moindres que celles induites par le disulfirame.

Sont aussi en études des agents filmogène du collagène [590] [591] et des peptides terminaux des pénicillamines. [592] Ils agissent comme des agents séquestrant et sont généralement utilisés dans des conditions d'empoisonnement à l'alcool.

La metadocine est un carboxylate de la pyridoxine-pyrrolidone. Elle agit comme un nettoyeur de l'éthanol. [593]

L'acide D-glycérique accélère l'oxydation de l'éthanol. Ce mécanisme va de paire avec un renforcement de l'oxydation de l'aldéhyde en son métabolite inoffensif, l'acide acétique. [594]

Élaborer des pharmacothérapies moins aversives peut se faire par la combinaison d'un inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase à un des composants suivants :

- un inhibiteur de la monoamine oxydase (sélégiline) [595]–[601]
- une benzodiazépine [602]
- un antagoniste opioïde [603]
- un médicament incluant du tryptophane ou de la bensérazide [604]–[606]

Un des métabolites majeurs de ce type de combinaison est l'acide taurocholique. Il est impliqué dans la conversion métabolique de l'éthanol. De plus, la participation de la méthionine confère des propriétés anti-oxydantes et accroît la lécithine hépatique, ce qui va en même temps réduire la stéatose hépatique qui est une conséquence de l'alcoolisation chronique. [607]

Un autre type de combinaison de traitements brevetée est l'association d'un actif ayant une fonctionnalité similaire au disulfirame, le [N,N'-bis-(3-aminopropyl)- cyclohexane-1,4-diamine], au tétramétanesulfonate monohydrate [608], [609], ou à des dérivés de la quinazolinone [610]. L'administration se fait par voie orale. Les effets induits ne semblent pas aussi aversifs que ceux du disulfirame.

Une altération de l'activité de l'ALDH peut aussi être réalisée au niveau de l'expression des gènes. [611]

2.3.2. Vulnérabilité relative au mécanisme neurobiologique de l'alcool

2.3.2.1. Polymorphisme génétique au niveau du circuit dopaminergique

Le circuit dopaminergique est affecté par le polymorphisme génétique à de nombreux niveaux. Tous ces polymorphismes peuvent influencer le développement et l'expression de l'abus d'alcool et de l'alcool-dépendance.

Les gènes codant pour la dopa décarboxylase (Dcd), la COMT (CatécholOrthoMethylTransferase) (Comt) [612] et la monoamine oxydase de type A (MAOA)(Maoa) [613] sont concernés. Leurs polymorphismes impactent la fonctionnalité des enzymes et donc influent directement sur la quantité de dopamine.

Les gènes *Drd1* [614][615], *Drd2* [616][617] et *Drd4* [618][619], codant respectivement pour les récepteurs D1, D2, et D4 de la dopamine sont soumis à une certaine variabilité. Ce polymorphisme est à l'origine de modifications de la neurotransmission dopaminergique.

Le récepteur D2 de la dopamine est localisé au niveau des synapses de l'aire tegmentale ventrale et du noyau accumbens. Il en existe deux isoformes. L'isoforme D2L est présynaptique, l'isoforme D2S est postsynaptique. Ces deux isoformes permettent la régulation de la synthèse et de la sécrétion de dopamine dans la fente synaptique. [620]

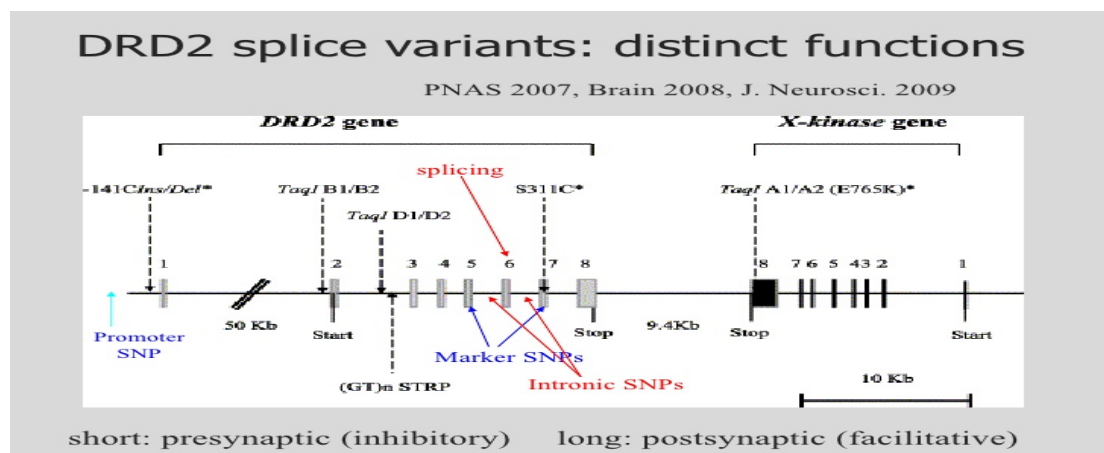


Figure 23 : Schématisation de la structure du gène DRD2 codant pour le récepteur D2 de la dopamine. [621]

Le polymorphisme TaqIA (SNPrs1800497) est situé à l'extrémité 3' du gène DRD2 (Dopamin Receptor D2), dans le gène ANKK1 (Ankyrin repeat and kinase domain containing 1). Ce dernier code pour la X-kinase. Elle permet une régulation potentielle du récepteur D2.[622] (Figure 23 p.156)

Le polymorphisme SNPre6277 du DRD2 induit un déséquilibre de liaison avec le SNPrs1800497 de ANKK1. Il s'agit d'une mutation synonyme de l'acide aminé Proline290 du DRD2. Elle affecte la stabilité de l'ARNm et la synthèse du récepteur DRD2. Elle est un facteur de vulnérabilité à l'alcool-dépendance.[623]

L'allèle A1 induit une hyposensibilité des récepteurs à la dopamine. Sa présence prédispose aux comportements impulsifs et compulsifs, et induit l'amplification de la recherche d'expérience par l'individu. [620][624] Il en résulte une vulnérabilité accrue à l'alcool-dépendance.

Il existe aussi un polymorphisme des gènes codant pour la famille de transporteurs de type I [625][626] Il concerne SLC6A3 (Solute carrier family 6, member 3) et DAT1 (dopamine active transporter I). Le polymorphisme de SLC6A3/DATI est un nombre variable du nombre de répétitions des tandems [VNTR] 9 et 10 dans l'exon n°15. Il influence l'activité de recapture de la sérotonine, et est retrouvé chez les alcool-dépendants ayant des complications sévères de sevrage.

2.3.2.2. Polymorphisme génétique au niveau du circuit sérotoninergique

Le polymorphisme géniques de marqueurs sérotoninergiques dans la transmission (précurseurs, enzymes de synthèse et de catabolisme, récepteurs, transporteurs, etc.) est source d'une inégalité des individus face au risque d'alcool-dépendance.[627]

2.3.2.1.1. Le précurseur de la sérotonine [628]

Le tryptophane (Trp) est le précurseur de la sérotonine, mais aussi de la kynurénine et de ses dérivés. La sérotonine est impliquée dans le contrôle de l'impulsivité. Certains des dérivés de la kynurénine disposent de propriétés neuromodulatrices impliquées dans les phénomènes de mémorisation.

L'existence d'un polymorphisme des gènes impliqués dans le métabolisme du tryptophane pourrait donc expliquer les différences interindividuelles observées dans les troubles du comportement sous

alcool, notamment les ivresses pathologiques avec troubles de la mémorisation au cours d'épisodes impulsifs.

TDO2 et IDO1 sont des gènes clés de la voie des kynurénines. Il existe un polymorphisme génétique affectant leurs régions promotrices. Il impacte l'activité de la tryptophane-2,3-dioxygénase (TDO), enzyme catalysant la première étape de la voie des kynurénines. Une différence significative de son activité est observée chez les patients alcoolodépendants présentant ou non une susceptibilité aux ivresses pathologiques.

Les études actuelles concernant la tryptophane hydroxylase, enzyme de synthèse de la sérotonine, ne sont pas concluantes.

2.3.2.1.2. Les transporteurs de la sérotonine

Le transporteur de la sérotonine est impliqué dans l'activation du circuit de récompense. Chez une souris dont le gène codant pour le transporteur de la dopamine est invalidé, l'action appétitive de l'alcool disparaît en absence de transporteur de la sérotonine. [629] Il tient donc un rôle clé dans le maintien de la dépendance.

La fonctionnalité du transporteur de la sérotonine est modulée par la délétion, ou non, de 44 pb (-1212-1255) dans la région promotrice du gène du gène.

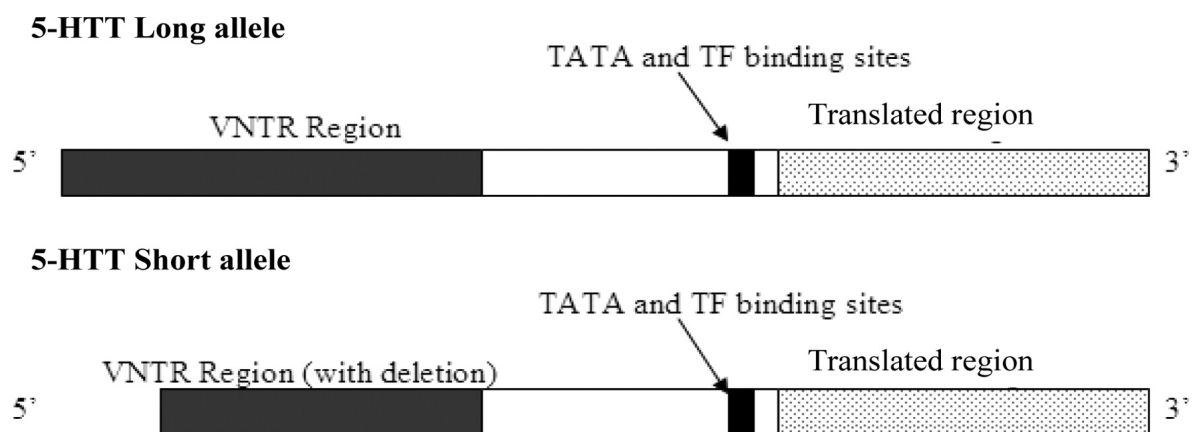


Figure 24 : Schématisation de la structure du gène codant pour le transporteur de la sérotonine. Polymorphisme génétique. [630]

Le variant court (S) est caractérisé par la délétion de ces 44 pb. (Figure 24 p.159) Le génotype biallélique SS a une plus faible activité de recapture de la sérotonine. Il va de paire avec une réduction de la transmission sérotoninergique due à une désensibilisation des récepteurs présynaptiques ou post-synaptiques. [631]

Ce phénomène induit une tolérance initiale à l'alcool plus élevée, et donc à un risque de mésusage accru. De plus, il y a un excès significatif de la transmission de l'allèle S des parents hétérozygotes à l'enfant atteint d'alcool-dépendance.[632] L'allèle S constitue donc un facteur génétique de vulnérabilité à l'alcool-dépendance.[633]

Il est notamment associé au diagnostic d'alcool-dépendance chez les sujets sévèrement dépendants présentant des complications graves de sevrage (delirium tremens). [634] Il est retrouvé dans l'alcoolisme masculin de type II avec une forte comorbidité addictive et des profils multi-dépendants [635] ; ainsi que dans les consommations de type dipsomaniaque.[636]

Il existe aussi une relation dose-effet entre l'allèle S et la sévérité de l'acte suicidaire chez le dépendant, ainsi qu'avec la répétition des tentatives de suicide. Le risque suicidaire est 2,5 fois plus important chez les porteurs de l'allèle S que chez les porteurs de l'allèle L.[637]

Le variant long (L) est caractérisé par la présence du fragment de 44 pb.(Figure 24 p.159) Sa transcription est 2 fois à 2,5 fois plus élevée que celle du variant court (S). L'activité de recapture de la sérotonine du transporteur est donc augmentée. [638]

Le transporteur 5-HT2A est impliquée dans l'alcool-dépendance chez les sujets impulsifs ou violents ; et à l'alcool-dépendance chez les sujets exprimant une forme inactive de l'ALDH.[639][640]

Le transporteur 5-HT1B est impliqué dans l'alcool-dépendance chez les sujets violents. Ses polymorphismes T-261G et A-161T ont un retentissement fonctionnel via une modification de la capacité de liaison aux facteurs de transcription.[634]

Les études actuelles concernant les récepteurs 5-HT2C, 5-HT5A et 5-HT7 ne sont pas concluantes.

2.3.2.3. Polymorphisme génétique au niveau du circuit opioïdérique

Il existe un polymorphisme du gène codant pour le récepteur $\mu 1$ aux opioïdes. [641]–[643] Chez certains alcoolo-dépendants, un polymorphisme des gènes codants pour les récepteurs $\kappa 1$ et $\delta 1$ est retrouvé. [644][645] Il pourrait aussi influencer l'efficacité de la naltrexone.

Le panel génétique d'un individu détermine, à un certain degré, l'efficacité d'une pharmacothérapie utilisant les récepteurs aux opioïdes comme cible thérapeutique.

2.3.2.4. Polymorphisme génétique au niveau du circuit glutamatergique

Le gène VGLUT3 est indispensable à la communication par le glutamate. Il est muté à une fréquence dix fois plus élevée dans un groupe de patients toxicomanes sévères que dans un groupe d'individus sans antécédents psychiatriques.

Son blocage induit une augmentation des effets stimulants de la drogue ressentis, un plus fort développement de l'addiction et un accroissement des rechutes. Il constitue donc un facteur de vulnérabilité à l'alcool-dépendance.

Cependant, au sein du groupe de patients polytoxicomanes, la mutation du gène VGLUT3 n'est présente que dans 5% des cas. Cette observation atteste du caractère plurifactoriel de l'addiction, et plus généralement de la complexité des maladies psychiatriques.

2.3.2.5. Polymorphisme génétique au niveau du circuit GABAergique

Le gène GABRA2 code pour le récepteur GABA α 2. Il est impliqué dans les effets neurobiologiques de l'alcool.[646]

Il est également incriminé, avec le gène du BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), dans les anomalies volumétriques observées au niveau du cervelet.

Le variant SNPrs6943555 du gène AUTS2 (Autism susceptibility candidate 2) est un régulateur transcriptionnel neuronal. Il semble intervenir dans la régulation du mécanisme neurobiologique de l'alcool. Son allèle mineur A est corrélé à une diminution de la production de l'ARNm AUTS2 de 20% (hétérozygote) à 50% (homozygote). Elle implique une réduction de 5,5% de la consommation d'alcool chez les individus concernés. [647]

2.3.2.6. Influence du BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) et son polymorphisme génétique

Le BDNF est aussi appelé neurotrophine. Il joue un rôle essentiel dans la synaptogénèse, ce qui lui confère une place centrale dans les mécanismes de la dépendance.

Son polymorphisme (Val66Met) est retrouvé dans 20 à 30% des populations européennes, américaines et asiatiques. [648] Il est associé à une anomalie volumétrique du cervelet et constitue une vulnérabilité à l'alcool-dépendance.

2.3.2.7. Influence du CRH-R1 et son polymorphisme génétique

Le stress est l'exposition à des stimuli extérieurs considérés comme menaçants ou dangereux induisant anxiété, peur, tristesse ou inquiétude. Si les événements stressants débordent les capacités de l'individu, ils ont un impact négatif.

La consommation d'alcool peut être corrélée au nombre d'évènements stressants vécus par un individu au cours de sa vie. [649] Le nombre de jours de grande consommation (plus de 5 unités chez l'homme ; plus de 4 unités chez la femme) augmente de 24% par événement stressant rapporté. [650]

Sachant que l'héritabilité de l'alcool est estimée à 40-70%, [651] il est raisonnable de soupçonner l'implication de facteurs génétiques. L'alcoolisation (normale ou pathologique) faisant suite à un épisode de stress relève d'une interaction gène-environnement.

Le stress stimule l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. [652] La libération de corticolibérine (CRH, Cortico-releasing hormone) par l'hypothalamus active le locus cœruleus et l'hypophyse.[653][654]

Le locus cœruleus et l'amygdale peuvent se stimuler l'un l'autre, et activer l'hypothalamus à leur tour. Pour se faire, il y a libération de noradrénaline, un neurotransmetteur impliqué dans l'alerte, l'éveil et l'initiation des réponses périphériques au stress. La noradrénaline active également les systèmes périphériques.

L'hypophyse peut stimuler la surrénale en libérant de l'ACTH. La surrénale libère du cortisol qui active l'amygdale, mais aussi les systèmes périphériques.

Le CRH-R1 joue un rôle intermédiaire entre le stress et la consommation d'alcool. Il présente plusieurs variants génétiques codant pour des protéines impliquées dans la réponse au stress.

Les deux polymorphismes du gène CRH-R1 sont le htSNPrs1876831 et le htSNPrs242938. Ce dernier ne présente pas d'interaction gène-environnement (stress).[655] Le htSNPrs1876831 est une séquence intronique ayant un rôle fonctionnel. Il correspond à une altération du site de réception du facteur de transmission Sp1. Il donne une transcription du génotype spécifique de CRH-R1, qui induit une modulation de la quantité de protéines traduites.

L'haplotype rs1876831 comporte 6 autres SNPs. Il y a donc 7 polymorphismes différents pour ce gène.[656] Les 6 SNPs du CRH-R1 sont significativement associés à l'alcool-dépendance. Plusieurs d'entre eux sont liés à des endophénotypes électrophysiologiques de dépendance à l'alcool (onde P3).[657]

3) Développement de nouveaux axes de prise en charge en corrélation avec l'évolution de la connaissance de la dépendance à l'alcool

Même si un certains nombres de facteurs et de mécanismes sont clairement étudiés et identifiés comme étant en lien avec la dépendance, et ce depuis longtemps ; le champs des connaissances dans ce domaine reste largement méconnu. Les études actuellement menées, et à mener, sont amplement nécessaires à l'évolution des connaissances et à la mise au point de nouvelles stratégies et moyens thérapeutiques.

D'un point de vue clinique, l'observation répétée d'altérations cognitives et cérébrales chez les binge drinkers pourrait conduire à développer des programmes d'intervention préventifs et prophylactiques avec un double objectif.

D'une part, un défi majeur semble être de retarder au maximum l'apparition des premières consommations d'alcool et leur expansion vers le binge drinking. Une vaste gamme de programmes préventifs, notamment basés sur l'entretien motivationnel, a été développée, mais leur efficacité reste à ce stade modeste. [658] Au vu de l'effet délétère d'un début précoce de la consommation, le développement de programmes à l'efficacité validée afin de retarder le début de consommation devrait constituer un objectif majeur d'intervention auprès des enfants et adolescents.

D'autre part, une fois le binge drinking installé, une visée prioritaire devrait être de réhabiliter les fonctions cognitives altérées afin de rendre à l'individu les capacités, en particulier au niveau exécutif, de reprendre le contrôle de sa consommation d'alcool et d'éviter le passage vers l'alcool-dépendance. Des programmes de remédiation cognitive, qui ont prouvé leur efficacité chez des sujets alcool-dépendants [659], pourraient dans ce cadre être adaptés pour être appliqués aux binge drinkers.

Au-delà de la lutte contre le développement de l'alcoolodépendance, l'évolution de la connaissance des mécanismes impliqués dans son maintien, sa consolidation et ses rechutes est nécessaire au perfectionnement de la prise en charge.

Les approches translationnelles œuvrent dans ce sens en offrant de nouvelles connaissances et perspectives sur la pathologie. Elles permettent le développement de pharmacothérapies innovantes. (Figure 25)

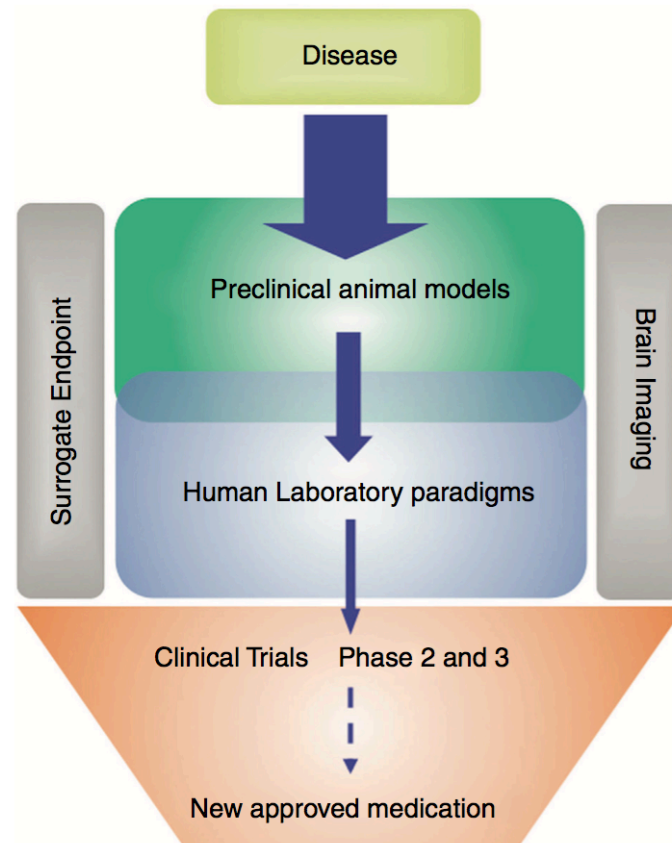


Figure 25 : Schématisation des différentes étapes de l'approche translationnelle de la pathologie alcoolique pour le développement de nouvelles pharmacothérapies. [469]

Cependant, le nombre limité de pharmacothérapies qui ont été développées avec succès, et le manque de développement validé, limitent l'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour ce domaine de recherche. [469]

À ce phénomène s'additionne la difficulté d'aboutir à un médicament présentant les caractéristiques et la sécurité d'emploi nécessaires à sa mise sur le marché. En effet, un vaste nombre de substances à l'essai se voient invalidées au cours des tests précliniques. (Figure 26 p.164)

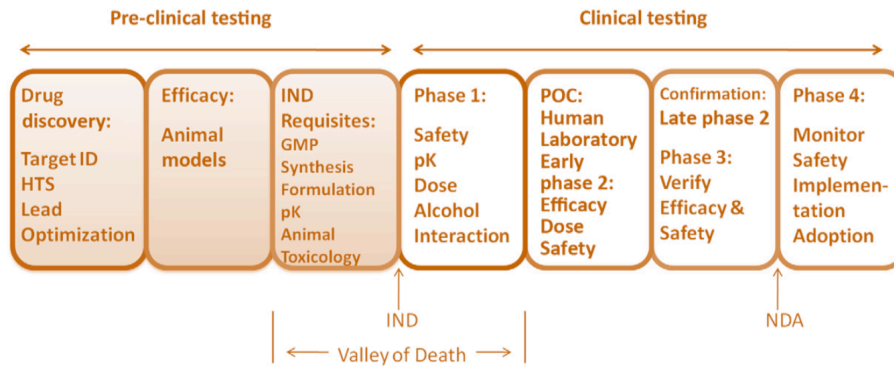


Figure 26 : Les phases de développement d'un médicament. GMP = Good Manufacturing Practice ; HTS = High-Throughput screening ; IND = Investigational new drug ; NDA = New Drug Application ; POC = Proof-Of-Concept ; pK = Pharmacokinetics. [299]

Sur le plan de la neurochimie, les recherches fondamentales, précliniques et cliniques indiquent que l'abus et la dépendance à l'alcool sont corrélés à des altérations affectant différents systèmes de neurotransmission. Ces observations offrent un vaste champ de cibles pharmacologiques potentielles (brevets) dans le traitement des troubles liés à l'usage d'alcool.

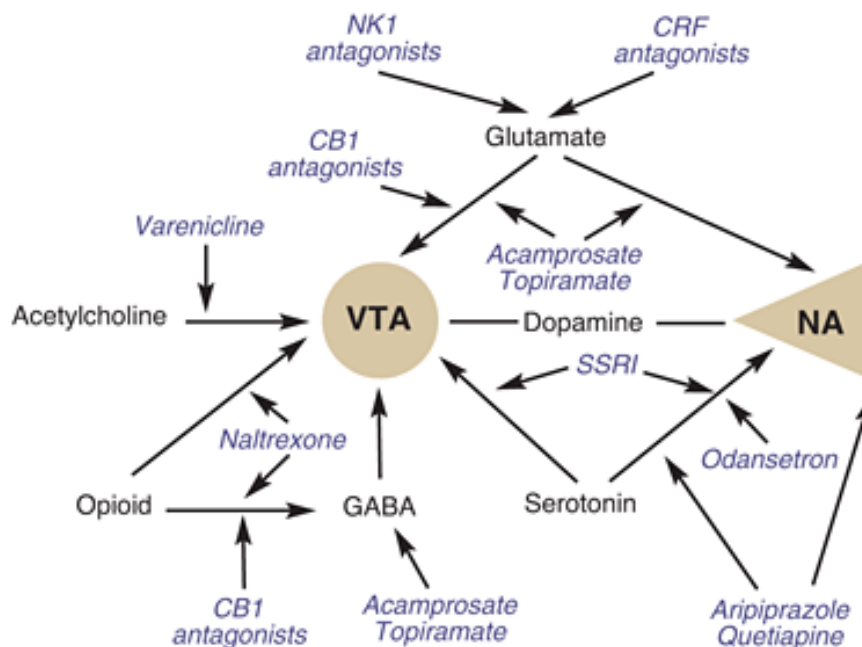


Figure 27 : Mécanisme neurobiologique de l'alcool-dépendance. Illustration schématique des différentes cibles de la pharmacothérapie existantes et envisageables. [660]

Les troubles de l'usage d'alcool sont sujets à une grande variabilité. Il est donc peu probable qu'une seule intervention médicamenteuse soit efficace pour tous les individus souffrant de ces troubles. Néanmoins, le champ des actions pharmacologiques envisageables s'élargie. Parmi celles-ci, certaines semblent plus prometteuses. (Figure 27)

B. Les traitements en études

1) Allopathie [661]

Les nouvelles pharmacothérapies sont développées selon trois angles d'attaque de la pathologie.

En premier lieu, il s'agit de réguler les voies de la récompense en ciblant les systèmes dopaminergique (antipsychotiques atypiques) et opioïdérique (naltrexone). Ce sont les médicaments anti-craving.

Une autre approche possible cible les mécanismes obsessionnels en régulant le système sérotoninergique. Elle utilise les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (ondansétron) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (sertraline).

Pour finir, il est possible d'agir sur le sevrage et les symptômes associés (anxiété, tension, éveil) en régulant les systèmes GABAergique et glutamatergique (gabapentine, topiramate).

D'une façon générale, la sertraline, la prazosine, le topiramate, l'ondansétron, et l'aripiprazole représentent les nouveaux traitements neuropharmacologiques potentiels de l'alcool-dépendance. [662]

1.1. Pharmacothérapies utilisant le système GABAergique

1.1.1. Les antiépileptiques et anticonvulsivants

Depuis longtemps, un intérêt est porté aux antiépileptiques et anticonvulsivants dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Un certain nombre d'entre eux ont été testés depuis les années 1970 : le topiramate, la carbamazépine, le valproate de sodium, la gabapentine, la lamotrigine et le zonisamide. [325]

Le consensus est que les anticonvulsivants sont des traitements adjuvants d'intérêt dans la prise en charge du syndrome de sevrage, mais ne se substituent pas totalement aux benzodiazépines qui demeurent le traitement de choix. [663]

L'hypothèse est que les anticonvulsivants pourraient être bénéfiques dans le traitement chronique de l'alcool-dépendance, pour induire et maintenir l'abstinence et prévenir la rechute. Elle naît du fait que cette classe pharmaceutique agit sur les symptômes liés au sevrage tels que les troubles du sommeil, l'anxiété, la sensibilité au stress, et persistant pendant des semaines après l'achèvement de la désintoxication aiguë.

1.1.1.1. Topiramate [664][665][666]

a. Molécule active et AMM

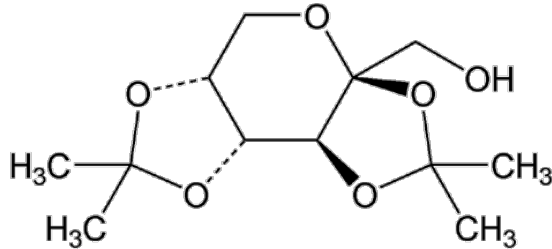


Figure 28 : Formule semi-développée du topiramate [266]

AMM du 08/07/1986, modifiée le 03/03/2003 :

Médicament utilisé dans le « traitement des crises d'épilepsie généralisées et partielles en monothérapie après échec d'un traitement antérieur chez l'adulte et l'enfant à partir de 2ans ».

Sa potentielle utilisation dans le traitement de la dépendance à l'alcool fait l'objet de nombreux brevets. [5][6][669][670][671]

b. Mécanisme d'action

Il a de multiples mécanismes d'action. Il module les activités GABAergiques et glutamatergiques, et donc le système de récompense. Il est antagoniste des récepteurs AMPA/kainate du glutamate, potentialise le GABA, renforce la fonctionnalité des récepteurs GABA_A et inhibe l'anhydrase carbonique.

Ses différentes voies d'action lui confèrent un rôle dans la régulation des comportements addictifs et alimentaires. [672]

Il peut supprimer l'excitabilité cérébrale induite par l'alcool par son action sur les récepteurs GABA_A contenant les sous-unités bêta1 ou bêta3 [673], et par son action sur les récepteurs kainate contenant les sous-unités GluK1. [13][14]

c. Études et résultats

Deux études d'envergure, contrôlée contre placebo, ont montré l'efficacité du topiramate dans le traitement de la dépendance à l'alcool. [4][5]

Une étude contre placebo a montré des résultats positifs avec un traitement par topiramate, administré à 300 mg par jour : réduction du nombre de jours d'alcoolisation et du pourcentage de jours de forte consommation.[678] Le topiramate peut aussi atténuer l'alcoolisation en inhibant le craving. [676]

Une administration de topiramate à raison de 200 mg par jour montre aussi de bons résultats. Face à des stimuli induits par l'alcool, il permet une réduction significative de la consommation, comparativement au placebo. Cependant, il n'altère pas le phénomène de craving.[679]

d. Perspectives et limites d'utilisation

L'inconvénient majeur du topiramate est son profil d'effets indésirables. Ils peuvent inclure une déficience cognitive, une sédation, une acidose rénale et des calculs rénaux résultant de l'inhibition de l'anhydrase carbonique. [680]

L'altération cognitive peut s'illustrer par une altération de la fluidité verbale et de la mémoire de travail, qui sont particulièrement problématiques. [681]–[683] Elles constituent une raison majeure d'abandon de la pharmacothérapie. [682] Une altération de la mémoire visuelle peut éventuellement être observée. Les fonctions exécutives ne semblent, quant à elles, pas affectées. [684]

Une investigation pharmacologique a rapporté que le SNP (rs2832407) du gène GRIK1, codant pour le récepteur kaïnate 1, était associé aux taux sériques de topiramate. La sévérité des effets indésirables induits par le topiramate peut donc être liée au génotype.[685]

D'autre part, le topiramate réduit l'appétit et aide à la perte de poids. Le risque de mésusage doit donc être contrôlé.

Le topiramate constitue un traitement prometteur pour la prise en charge des dépendances, qu'elles soient liées à l'alcool ou à la cocaïne. Il est d'ores et déjà prescrit dans ces indications (hors AMM) dans de nombreux pays, notamment aux Etats-Unis.

La lamotrigine, le levetiracetam et le zonisamide sont d'autres antiépileptiques qui ont une large combinaison de mécanismes d'action. [686]–[688]. Ils ont été évalués dans le traitement du craving et de l'envie irrésistible de consommer de l'alcool.

1.1.1.2. Zonisamide [689]

a. Molécule active et AMM

Plusieurs composés sulfamide et sulfonamide ont été identifiés. Ils partagent des similitudes structurales avec le topiramate. [690]–[693] Parmi ces composés, seul le zonisamide est approuvé aux Etats-Unis comme étant un anticonvulsivant à large spectre d'action. [694]

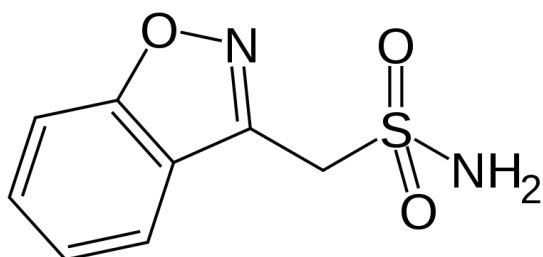


Figure 29 : Formule semi-développée du zonisamide. [266]

Avis de la Commission de la Transparence du 17/12/2014 :

Médicament utilisé « en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans ».

b. Mécanisme d'action

Il inhibe la libération de glutamate [695] et diminue l'activité du récepteur AMPA. [696] Ainsi, il limite l'excitabilité du système glutamatergique.

Il régule aussi les transporteurs du GABA et améliore l'activité des récepteurs GABA. [697]

L'association de ces deux mécanismes permet de contrebalancer l'excitabilité cérébrale retrouvée chez les individus présentant un mésusage d'alcool. [698][699]

c. Études et résultats

Diverses preuves sur modèles animaux et humains établissent le rôle favorable du zonisamide dans la réduction de la consommation d'alcool. [700] [701]

Des études ouvertes, [702][703] et des essais cliniques contrôlés par placebo, [704] sont également en faveur de cette aptitude du zonisamide chez l'alcoololo-dépendant. Le traitement par zonisamide permet une réduction du craving, de la consommation hebdomadaire et de l'envie irrésistible de boire chez le patient alcoololo-dépendant. [703] Il diminue la consommation intensive de façon globale. [704]

Un essai en double aveugle, contrôlé par placebo, a été mené en utilisant plusieurs anticonvulsivants : zonisamide à 400 mg par jour, topiramate à 300 mg par jour, levetiracetam à 200 mg par jour. Il a été conduit pendant 14 semaines. [689]

L'objectif était d'établir l'impact de ces substances actives sur la consommation d'alcool, ainsi que leurs effets neurotoxiques.

Le zonisamide et le topiramate ont montré une réduction significative du nombre de verres consommés par jour, et du pourcentage de jours de forte consommation. Ces deux principes actifs [705]–[707] diminuent la consommation d'alcool chez les sujets souffrant de mésusage. [704]

Le levetiracetam n'a induit qu'une diminution significative du nombre de jours de forte consommation.

Sur le plan neurologique, seul le topiramate a montré une amélioration significative du ralentissement mental, après 11 à 12 semaines de traitement. Parallèlement, il est responsable d'une réduction modeste de la fluidité verbale et de la mémoire de travail, au même titre que le zonisamide.

d. Perspectives et limites d'utilisation

Dans son utilisation classique, le zonisamide semble aussi avoir des effets sur la cognition. Après un traitement de un an, les patients montrent un déclin significatif de leur fluidité verbale et de leur attention [708], mais aussi une altération de la mémoire. [709] La

décroissance de ces performances suggère un possible impact négatif du zonisamide sur les fonctions exécutives.

Des troubles cognitifs ont également été rapportés par les patients recevant le zonisamide pour le traitement de leurs troubles liés à l'usage d'alcool (essais cliniques). [704] Mais ces perturbations semblent moins sévères que celles induites par le topiramate.[37][46]

Le zonisamide, comme le topiramate, est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Mais il a une incidence moindre sur les paresthésies [711]–[714] et l'acidose métabolique. [680]

Il partage d'autres actions thérapeutiques avec le topiramate telles que des effets anti-migraine [32][33] et une facilitation de la perte de poids [717].

C'est un agent prometteur pour le traitement de l'alcool-dépendance qui aurait un meilleur profil de tolérance que le topiramate.

1.1.1.3. Gabapentine [718][719]

a. Molécule active et AMM

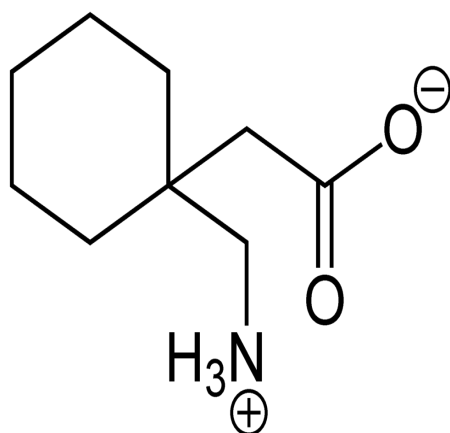


Figure 30 : Formule semi-développée de la gabapentine. [266]

Avis de la Commission de la Transparence du 20/01/2016 :

Médicament utilisé « en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans », « en monothérapie dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans », et « dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post- zostérienne chez l'adulte ».

b. Mécanisme d'action

La gabapentine bloque spécifiquement la sous-unité alpha-2d des canaux voltage-dépendant au niveau des sites présynaptiques. Il en résulte une modulation de la neurotransmission GABAergique. [720]

Ainsi, elle normalise le stress induit par l'activation du GABA dans l'amygdale, qui est lui-même un facteur d'alcool-dépendance. Ce mécanisme fournit un excellent raisonnement préclinique pour évaluer la gabapentine dans le traitement de l'alcool-dépendance. [721]

c. Études et résultats

Diverses études ont montré que la gabapentine a un impact positif sur le craving pour l'alcool, ainsi que sur les troubles du sommeil et de l'humeur induits par l'alcool. [722] [723]–[728]

Une étude a été menée pour établir le rôle de la gabapentine dans l'abstinence alcoolique. Elle a été réalisée contre placebo, en double aveugle. La gabapentine a été administrée à trois dosages quotidiens différents : 1800 mg, 900 mg ou 0 mg. Elle offre des résultats positifs, après 12 semaines de traitement : [729]

- augmentation significative des taux d'abstinence soutenue
- diminution significative de la consommation excessive : nombre de jours de forte consommation et nombre de verres hebdomadaires
- amélioration des troubles de l'humeur (dysphorie) et du sommeil
- diminution du craving secondaire à l'arrêt de la consommation d'alcool

Il y a une relation dose-effet linéaire, avec une meilleure efficacité à 1800 mg par jour. Ces résultats répliquent les découvertes positives de plusieurs essais précédents de moindre envergure.

Un point important est que cet essai [729] a été réalisé chez des patients en soins ambulatoires. Ils étaient capables de s'abstenir d'alcool pendant plusieurs jours avant d'initier le traitement par la gabapentine. Il est donc nécessaire de déterminer si l'efficacité de la gabapentine dépend de la période initiale d'abstinence, et de ce que ça révèle de son mécanisme d'action.

Aussi, pour une grande proportion de patients alcoolo-dépendants se présentant en soins primaires, les paramètres de consommation ont été déclassés de « sévères » à « modérés ». Ceci suggère le fort potentiel de la gabapentine comme traitement de l'alcoolo-dépendance en soins primaires.

d. Perspectives et limites d'utilisation

Administrée à la dose de 1800 mg par jour, la gabapentine traite la dépendance à l'alcool et les symptômes associés à la rechute, incluant le craving et les troubles de l'humeur et du sommeil.

Lors d'un traitement par gabapentine à forte dose, des effets indésirables des anticonvulsivants classiques peuvent apparaître (sédation, vertiges).

Si le traitement est conduit à des posologies modérées, la gabapentine est bien tolérée et présente peu d'effets indésirables.

La gabapentine n'est pas métabolisée par le foie, ce qui représente un avantage pour les patients qui ont des troubles de la fonction hépatique associés à leur mésusage d'alcool.

De plus, elle n'interfère pas avec le métabolisme des substances illicites ou prescrites communément utilisées. [730] De plus, la gabapentine ne semble pas présenter de risque d'abus.

La gabapentine présente un profil d'utilisation non dangereux et bien toléré. Elle semble avoir un potentiel pour un usage répandu dans le traitement de l'alcoolo-dépendance en soins spécialisés comme en soins primaires.

Au delà de son implication dans la dépendance à l'alcool, elle a montré une réduction significative de la consommation de marijuana, du craving et des troubles de l'humeur associés. [731]

La démonstration de l'efficacité de la gabapentine dans la prévention de la rechute chez les patients alcoolo-dépendants constitue une problématique importante dans le développement de pharmacothérapies n'ayant pas les inconvénients du topiramate.

e. Combinaison à la naltrexone [732]

La naltrexone est un médicament possédant déjà une AMM dans le traitement des troubles liés à l'usage d'alcool. Cependant, elle ne fonctionne pas chez tous les individus. Aussi, il semble que les symptômes tels que l'insomnie et l'instabilité de l'humeur, plus évidents au début de l'abstinence, pourraient mieux répondre à la gabapentine.

Un essai clinique a évalué la pertinence et l'efficacité de la combinaison de la naltrexone à la gabapentine en phase précoce d'abstinence, c'est-à-dire au cours des 6 premières semaines de traitement. L'association de la naltrexone à la gabapentine a montré :

- un délai plus long avant la consommation excessive que la naltrexone seule
- moins de jours de forte consommation que la naltrexone seule
- moins de jours de consommation que la naltrexone seule

Plusieurs paramètres ont été mis en évidence au cours de l'essai. Le manque de sommeil était associé à une consommation plus forte dans le groupe uniquement traité par la naltrexone, mais pas dans le groupe où elle était combinée à la gabapentine. Un historique de syndrome de sevrage était associé à une meilleure réponse dans le groupe utilisant la combinaison de traitements. Cependant, les différences observées entre les groupes se sont estompées au fil des semaines.

La combinaison de la naltrexone à la gabapentine semble donc améliorer les résultats thérapeutiques comparativement à l'utilisation de la naltrexone seule, pendant les six semaines suivant l'arrêt de la consommation d'alcool. Cet effet ne perdure pas lorsque le traitement par gabapentine est suspendu.

f. Combinaison au flumazenil [733]

Le flumazenil est un antagoniste des sites de fixation sur les récepteurs GABA_A des benzodiazépines. Il affecte l'activité GABAergique en augmentant le taux des récepteurs ayant moins de sous-unités alpha4, qui sont plus favorables aux effets GABAergiques. Il évite le développement de la tolérance aux benzodiazépines et le syndrome de sevrage qui s'en suit.
[734]

La gabapentine et le flumazenil pourraient affecter différents aspects de l'alcoolodépendance, dont la dys-régulation est plus importante chez les individus déclarant un syndrome de sevrage. Ces médicaments réduisent les symptômes de sevrage et la consommation d'alcool. Il a été observé que cette combinaison thérapeutique, affectant le GABA et le glutamate, réduit plus efficacement la consommation d'alcool chez les individus avec un plus fort syndrome de sevrage. [735]

L'étude évalue si cette découverte est corrélée à l'évolution des performances cognitives, qui sont elles-mêmes affectées par les activités corticales du GABA et du glutamate.

Les individus ayant une intensité de syndrome de sevrage plus élevée, ont une amélioration plus marquée de leur comportement face l'alcool lorsqu'ils reçoivent le flumazenil et la gabapentine combinés, comparativement à ceux ayant un syndrome de sevrage mineur, ou à ceux recevant le placebo.

Ce bénéfice thérapeutique est observé pendant la phase précoce de l'abstinence. Mais il pourrait contribuer à la diminution de la consommation d'alcool ultérieure.

L'ensemble des résultats de l'étude permet d'établir l'hypothèse que :

- l'intensité du syndrome de sevrage est associée à l'ampleur de la déficience neurocognitive
- la gabapentine et le flumazenil améliorent les fonctions exécutives, l'inhibition de la réponse et l'impulsivité chez le sujet. Ils sont d'autant plus efficaces chez les patients ayant un niveau d'impulsivité élevé
- les individus qui montrent la plus grande amélioration dans ces domaines auraient des résultats améliorés quant à leur consommation

1.1.1.4. Les autres antipsychotiques et anticonvulsivants

a. Lamotrigine

La lamotrigine bloque les canaux sodiques via plusieurs mécanismes d'action non déterminés. Elle a montré une réduction du craving dans les modèles précliniques [736] et cliniques. [737] En combinaison avec la clozapine, la lamotrigine a montré une réduction du craving chez les patients souffrant de schizophrénie et d'alcool-dépendance. [737]

b. Levetiracetam

Le levetiracetam ne se lie pas aux récepteurs glutamatergiques ou GABAergiques, mais aux protéines des vésicules synaptiques (SV2) dans le cerveau. Un brevet a été déposé pour cette molécule. [738]

Le levetiracetam s'est initialement montré prometteur dans le traitement des troubles de l'usage d'alcool. Il a montré une réduction du craving dans des études ouvertes. [739] Mais son usage dans cet objectif n'est pas confirmé par les dernières études. [60][63]

Dans un essai en double aveugle contre placebo, le levetiracetam n'a pas montré d'effets bénéfiques sur la consommation d'alcool chez les patients souffrant de troubles sévères liés à l'usage d'alcool.[740]

c. Prégabaline [742]

Une étude a collecté des données préliminaires sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de la prégabaline dans l'atténuation de la sévérité des symptômes de sevrage au cours du traitement du sevrage alcoolique.

La prégabaline a été administrée à raison de 300 mg par jour. Le diazepam y était associé comme traitement de secours.

Il n'y a pas eu de différence significative observée en comparant la quantité totale de diazepam additionnel nécessité dans les deux groupes (placebo, prégabaline). De plus, la prégabaline et le placebo ont montré des effets similaires sur les paramètres cliniques liés à la consommation d'alcool.

La fréquence des effets indésirables et des abandons de traitement n'était pas différente d'un groupe à l'autre. La prégabaline et le placebo ont montré le même profil de tolérance et de sécurité.

L'étude a montré la relative sécurité d'emploi de la prégabaline dans le traitement du syndrome de sevrage. Cependant, les résultats n'ont pas fourni d'évidence en faveur de la prégabaline, comparativement au placebo, concernant son efficacité dans le traitement du syndrome de sevrage.

1.1.2. Autres

1.1.2.1. Oxybate de sodium [743][744]

a. Molécule active et AMM

L'oxybate de sodium (acide γ -hydroxybutyrique ou GHB) est une courte chaîne d'acide gras physiologique, dont la structure est similaire au GABA.

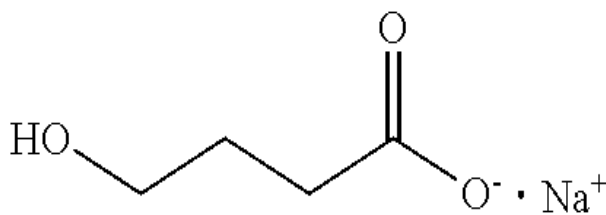


Figure 31 : Formule semi-développée de l'oxybate de sodium. [266]

AMM du 01/03/2007 :

L'oxybate de sodium est une spécialité agréée à l'usage des collectivités dans le « traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie ».

Différentes alternatives d'utilisation du GHB ont été brevetées :

- les amides d'acide du GHB [745]–[748]
- les oligomères du GHB [749]–[751]
- les dérivés méthoxybutyramide du GHB [752]–[754]

Le GHB est utilisé dans le traitement de la dépendance à l'alcool en Italie depuis 1992 et en Autriche depuis 1999, sous le nom d'Alcover®. Il a une formulation orale (solution liquide). Il est administré à la dose de 50 à 100 mg, divisée en trois administrations quotidiennes. [755][756] Il est largement utilisé dans ces pays européens, mais il y est délivré sous contrôle médical strict. [757]

b. Mécanisme d'action

Le GHB module l'activité des récepteurs GABA. Il est retrouvé dans le système nerveux central où il se lie directement aux récepteurs GABA_B. [758][759] Il exerce un effet mimétique de l'éthanol. [760]–[762] Une fois converti en GABA, il agit aussi sur les récepteurs GABA_A. [763]

Il a aussi son propre récepteur dans le cerveau. [764] Ce dernier présente de nombreuses homologies fonctionnelles avec le récepteur GABA_B.

Il semble aussi moduler, directement ou indirectement, l'activité d'autres neurotransmetteurs, notamment des systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques.

Il peut être administré par voie orale ou intraveineuse. Par voie orale, l'absorption digestive est rapide. Le pic plasmatique est atteint en 30 à 60 minutes. Le métabolisme hépatique est presque complet, moins de 5% du GHB sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. L'effet de premier passage hépatique est important. La biodisponibilité absolue du GHB est d'environ 30%.

c. Études et résultats

D'une part, une étude Cochrane a montré que l'oxybate de sodium, dosé à 50 mg/kg, est plus efficace que le placebo et aussi efficace que les benzodiazépines dans le traitement du syndrome de sevrage. [765] Il s'est même montré supérieur au diazépam dans la réduction des signes de sevrage et de l'hypercortisolisme. [766] Il réduit rapidement les symptômes de sevrage, alors qu'ils augmentent progressivement avec le placebo.

Les seuls effets secondaires constatés ont été des vertiges transitoires après l'administration du GHB. [767]

Aussi, une étude multicentrique a montré que l'oxybate de sodium est aussi efficace que l'oxazépam dans le traitement du syndrome de sevrage non compliqué. [768]

D'autre part, l'oxybate de sodium dosé à 50 mg/kg a montré son efficacité dans le traitement du mésusage d'alcool au travers de nombreuses études.

Il s'est montré supérieur à la naltrexone et au disulfirame dans le maintien de l'abstinence, et la réduction du craving. [765] Les patients recevant trois à six doses par jour de GHB ont rapporté un craving moindre. [769]

Dans un objectif thérapeutique de réduction de la consommation, le traitement par oxybate de sodium s'est montré bénéfique. Il offre une consommation contrôlée plus fréquente à 3 mois [770], avec un nombre de verres quotidiens significativement plus bas. Aussi, la reprise d'alcool suite à un traitement par GHB conduit moins souvent à une consommation excessive à 3 mois, et le craving est moindre. Un traitement de 6 mois par GHB à la dose de 50 mg/kg/jour diminue significativement le craving pour l'alcool par rapport au placebo. [771] Le craving pour l'alcool est plus favorablement supprimé par l'augmentation du dosage de l'oxybate de sodium. [772]

Dans un objectif thérapeutique d'abstinence, le recours au GHB s'avère pertinent. Il mène à un meilleur taux d'abstinence à 3 mois que le placebo. [770]

Les différences observées à 3 mois, entre les patients traités par placebo et ceux traités par GHB, ne sont plus significatives à 6 mois. [765]

Malgré tout, une autre méta-analyse conclut qu'il n'y a pas assez de preuves d'efficacité et de bonne tolérance concernant le GHB. Des différences fortes par rapport au placebo, aux benzodiazépines, et aux anticonvulsivants, n'ont pas été mises en évidence. [218]

d. Perspectives et limites d'utilisation

Le GHB montre des effets thérapeutiques bénéfiques transitoires. [44][45] Ils sont liés à la courte demi-vie du GHB. [774] Pour augmenter l'efficacité du traitement, avant d'augmenter le dosage à plus de 100 mg/kg/jour, il est recommandé de le fractionner en 3 à 6 prises quotidiennes. Cette méthode constitue une approche plus sûre. [775]

De fait, le GHB est un médicament qui nécessite six administrations journalières. Ce paramètre constitue un frein à l'utilisation clinique de l'oxybate de sodium chez les patients souffrant de troubles liés à l'usage d'alcool. En cas de cirrhose, sa demi-vie est augmentée. Cette augmentation est limitée, et le risque d'accumulation faible mais nécessite de rester à une posologie basse avec une surveillance régulière. [776]

Un autre handicap à l'utilisation du GHB est son pouvoir addictogène menant à un éventuel mésusage, voire une dépendance.

Le surdosage de GHB induit un coma profond avec myoclonies, dépression respiratoire, hypoventilation et bradycardie. Cette symptomatologie régresse très vite du fait de l'élimination rapide du produit, ce qui peut donner une fausse sensation de sécurité chez les usagers. [763]

L'arrêt du GHB peut être source d'un syndrome de sevrage. Il s'apparente cliniquement à celui de l'alcool et des médicaments sédatifs et hypnotiques. Les troubles végétatifs seraient relativement faibles et transitoires, les symptômes psychotiques plus durables. [777]

Des épisodes de craving, liés à l'utilisation abusive de l'oxybate de sodium, ont aussi été observés. [778] Les effets recherchés par les patients sont l'euphorie, la relaxation et l'augmentation de leur sexualité. Ils peuvent aller jusqu'à la perte de conscience, l'overdose et l'amnésie pendant l'usage ou après l'usage. L'usage régulier induit tolérance et dépendance. [779] Néanmoins, le craving ne représente qu'un phénomène limité, ne concernant qu'environ 10% des alcoolo-dépendants, et aucun cas de décès n'est documenté. [124][126][128]

Les effets indésirables du GHB peuvent parfois être graves. Ils sont nombreux : vertiges, nausées, vomissements, asthénie, convulsions, confusion, agitation, hallucinations, insuffisance respiratoire, perte de conscience, etc. Ils sont souvent associés à un usage inadapté du produit. [781][765]

À la dose de 50 mg/kg, les effets indésirables les plus fréquents sont les vertiges. Sont aussi déclarés des diarrhées, céphalées, rhinites, et nausées. Quelques cas de vertiges, céphalées et sensation d'ébriété ont nécessité l'arrêt du traitement. [765]

À la dose de 100 mg/kg, les effets indésirables les plus fréquemment ressentis ont été : vertiges, diarrhées, rhinite, nausées et crise convulsive. Aucun patient n'a arrêté le traitement du fait de ces événements. [765]

À la dose de 300 mg/kg/jour, en 3 à 8 prises, pendant quelques semaines à 10 ans, des effets indésirables ont pu être observés mais aucun événement grave n'a été recensé. Cependant, certains patients augmentaient leur posologie quotidienne moyenne de GHB, considérant la dose prescrite comme insuffisante. Certains d'entre eux ont eu des épisodes d'intoxication aiguë, et quelques uns étaient dépendants au GHB. [780]

La marge de sécurité du GHB semble assez faible. Les doses de 20 à 30 mg/kg sont susceptibles de provoquer euphorie ou au contraire des pertes de mémoire et une somnolence.

À la suite d'un consensus sur les pratiques actuelles de prescription de l'oxybate de sodium en Italie, différents points ont été mis en avant. Ils ont permis l'élaboration de nouvelles stratégies de bonnes pratiques cliniques :

- Le traitement des patients avec l'oxybate de sodium est de durée variable, adaptée à l'amélioration de la motivation du patient à s'abstenir de boire. Il ne faut pas traiter tous les patients à des heures fixes, mais à des moments variables dépendants de l'amélioration de leur motivation à l'abstinence.
- Le dosage du GHB est augmenté jusqu'à ce que le craving alcoolique soit supprimé. Il ne faut pas utiliser des doses inférieures à 50 mg/kg/jour pour prévenir le craving, mais recourir à une dose à laquelle le patient peut contrôler son craving, en maintenant une limite maximale à 100 mg/kg/jour.
- L'oxybate de sodium n'est pas considéré comme un traitement de dernière chance.
- Il n'est pas nécessaire d'attendre l'abstinence alcoolique avant d'initier le traitement par oxybate de sodium.
- L'oxybate de sodium n'est pas contre-indiqué avec un traitement par méthadone. [782]
- En association à cette pharmacothérapie, une approche psychosociale est conseillée pour se focaliser sur la prévention de la rechute.

En essais cliniques, l'oxybate de sodium a été administré pendant 3 à 12 mois. [765][755][756] Il n'y a pas d'accord sur une durée de traitement maximale. Elle dépend des progrès du patient dans sa motivation à rester totalement abstiné. Selon l'EMA, la prise en charge de l'alcool-dépendance nécessite une pharmacothérapie pendant au moins douze mois, mais préférablement quinze mois, pour consolider l'abstinence alcoolique au long terme. [197]

Pour conclure, qu'il s'agisse de la prévention du sevrage, de son traitement ou de la prévention de la rechute, on ne dispose, parmi le grand nombre de publications qui lui sont consacrées, que de peu d'études de qualité méthodologiquement suffisante. Il n'est donc pas possible de conclure quant au rapport bénéfice/risque du GHB dans le traitement de l'alcool-dépendance, ni de le situer parmi les autres pharmacothérapies actuellement validées.

Il semble, malgré tout, que l'oxybate de sodium puisse être considéré comme un traitement sûr et efficace pour le traitement de l'alcool-dépendance, tant dans la prise en charge du syndrome de sevrage que dans la prévention de la rechute. [20][24]–[26][758][759] De plus, aucun effet additif n'est induit par la consommation d'alcool pendant le traitement. [765]

Néanmoins, une attention particulière doit être portée à son potentiel addictogène, chez des patients qui sont, par définition, vulnérables au mésusage de substances psychoactives.

e. Combinaison à d'autres pharmacothérapies

Dans une étude comparative, le GHB, la naltrexone et le disulfirame ont permis de diminuer la consommation d'alcool et d'améliorer l'abstinence, sans différence significative entre les trois traitements sur la réduction de consommation, ni sur le maintien de l'abstinence. Un effet plus important a tout de même été observé avec le traitement par GHB. Le craving a aussi été réduit avec les trois traitements, et les anomalies biologiques améliorées.

Il n'a pas été montré de différence après 12 mois de traitement, entre les groupes GHB et naltrexone, sur la réduction de la consommation, ni sur le maintien de l'abstinence, même si un effet plus important a été observé dans le groupe GHB. [783]

Dans une étude comparative entre la naltrexone et le GHB, il a été montré qu'un nombre significativement plus important de patients a été abstiné sous GHB. Parmi les non

abstinents, aucun patient n'a présenté de consommation excessive sous naltrexone. Sous GHB, les reprises d'alcool ont toujours conduit à une consommation excessive. [784]

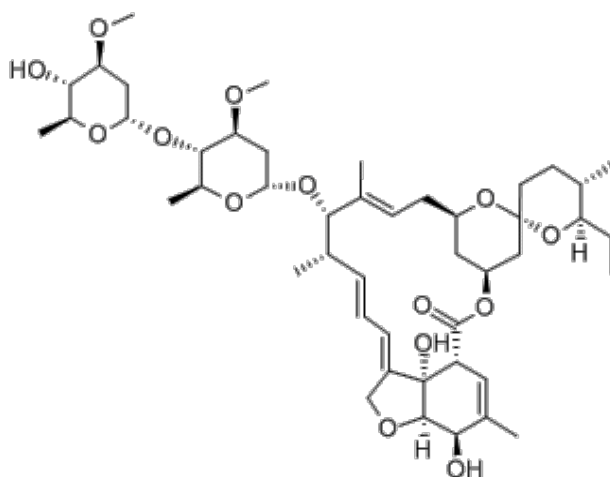
Une augmentation de l'efficacité peut être obtenue par l'association de l'oxybate de sodium à d'autres substances. Sa combinaison à la naltrexone est supérieure à la naltrexone seule, ou à l'oxybate de sodium seul, dans l'initiation et le maintien de l'abstinence. L'objectif thérapeutique est atteint chez 70% des alcoolos-dépendants après 3 mois de traitement. [785] Il est à noter que les reprises d'alcool ont plus fréquemment conduit à une consommation excessive, bien que non significative, dans le groupe GHB.

La combinaison de l'oxybate de sodium au disulfirame a permis d'initier et de maintenir l'abstinence pendant 6 mois chez 65% des patients alcoolos-dépendants non répondeurs au traitement par l'oxybate de sodium seul. [786]

Une étude associant l'escitalopram a été menée. La triple association GHB, naltrexone, escitalopram s'est révélée significativement supérieure aux autres modalités de traitement - qui étaient l'escitalopram seul, la naltrexone seule, et l'association de la naltrexone au GHB - sur la réduction de la consommation d'alcool. [787]

1.1.2.2. L'ivermectine [298]

a. Molécule active et AMM



AMM du 28/09/2001 :

L'ivermectine est un antiparasitaire à large spectre. Il est utilisé dans le « traitement de la gale sarcoptique humaine ».

Figure 32 : Formule semi-développée de l'ivermectine. [266]

b. Mécanisme d'action

L'ivermectine est un modulateur allostérique puissant et sélectif des récepteurs P2X4. Elle a une action antagoniste sur les effets inhibiteurs de l'éthanol sur les récepteurs P2X4. Considérant que les récepteurs P2X4 jouent un rôle dans l'induction du comportement alcoolique, l'ivermectine est capable de bloquer ou d'inhiber une partie des effets de l'alcool.

En particulier, le récepteur P2X4 pourrait contrer les effets du récepteur GABA_A, suggérant que la stimulation concomitante de ces deux cibles pourrait réduire l'impact des effets comportementaux typiquement associés aux agonistes GABAergiques (sédation, préférence), tout en préservant ses effets anxiolytiques.

L'action de l'ivermectine sur les récepteurs P2X4 suggère que des agents potentialisateurs agissant sur ces cibles pourrait participer à la réduction des troubles liés à l'alcool.

c. Études et résultats

L'ivermectine impacte significativement la consommation d'alcool. [788] Une injection intrapéritonéale, de 1,25 à 10 mg/kg d'ivermectine :

- réduit significativement la consommation d'alcool sur 24 heures
- limite les accès de binge drinking pour une durée de 4 heures
- limite le comportement d'auto-administration d'alcool

L'ivermectine est capable de réduire la prise d'alcool sur 24 heures dans un modèle d'alcoolisation chronique à court terme. Une administration aiguë d'ivermectine semble réduire le comportement d'auto-administration d'alcool chez les rats. [789] Ces résultats suggèrent que l'ivermectine pourrait aider au traitement des troubles liés à l'usage d'alcool.

Pour confirmer le potentiel thérapeutique de l'ivermectine dans les comorbidités psychiatriques associées aux troubles de l'usage d'alcool, ses effets sur des paradigmes comportementaux - comportant plusieurs aspects de perceptions, émotions et fonctions cognitives – ont été évalués. Les résultats indiquent que les doses d'ivermectine réduisent significativement la consommation d'alcool, mais sollicitent aussi de complexes changements comportementaux. En particulier, l'ivermectine réduit l'anxiété et le déclenchement des réponses sensitivo-motrices. Ceci reflète le profil de l'ivermectine sur la régulation comportementale, possiblement via l'activation combinée du récepteur P2X4 et du récepteur GABA_A.

d. Perspectives et limites d'utilisation

L'ivermectine pourrait être utilisée comme agent thérapeutique dans les troubles liés à l'usage d'alcool.

Aussi, l'importance biologique de la réduction sensitivo-motrice doit être consciencieusement évaluée. Ces résultats, avec les données cliniques indiquant la haute tolérance et la sécurité d'emploi de l'ivermectine, sont les témoins du fort potentiel thérapeutique de ce type d'agents pharmacologiques comme nouveaux médicaments dans les troubles liés à l'usage d'alcool et l'anxiété, avec peu ou pas de risque de développer une dépendance.

Le possible transfert de ces découvertes, et l'utilisation potentielle de l'ivermectine chez l'Homme dans le traitement des troubles liés à l'usage d'alcool, est aidé par son utilisation en tant que traitement anti-parasitaire depuis plus de 20 ans. Elle est une substance active bien tolérée, avec peu d'effets secondaires.

De plus, il a été montré que l'ivermectine passe la barrière hémato-encéphalique et est connue pour avoir des effets sur le système nerveux central chez l'Homme. [790]

1.1.2.3. Ganaxolone et Gaboxadol [298]

a. Molécules actives

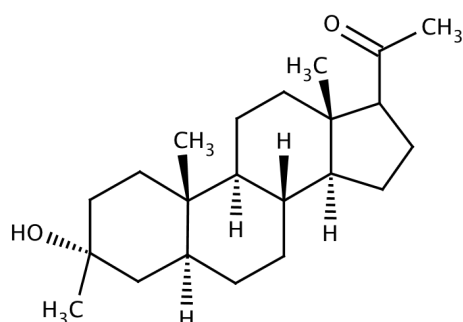


Figure 33 : Formule semi-développée de la Ganaxolone. [791]

La ganaxolone est un neurostéroïde synthétique, analogue de l'allopregnanolone. Il est en phase II d'essais cliniques pour le traitement de la migraine, de l'épilepsie et des troubles post-traumatiques.

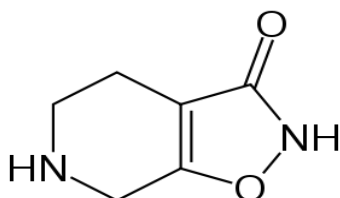


Figure 34 : Formule semi-développée du Gaboxadol. [792]

Le gaboxadol est en phase III des essais cliniques pour le traitement de l'insomnie et des troubles dépressifs majeurs.

b. Mécanisme d'action

La ganaxolone et le gaboxadol sont des agonistes des récepteurs GABA_A, pour lesquels ils présentent une forte affinité.

c. Études et résultats

Concernant la consommation d'éthanol sur 24 heures, 5 à 10 mg/kg de ganaxolone entraîne une diminution significative de la quantité d'alcool consommée. Dans la première heure, ces mêmes doses entraînent une augmentation de la consommation d'alcool consommée, puis elles suppriment la prise d'éthanol sur 3 heures. L'administration de ganaxolone entraîne aussi une réponse dose-dépendante, en augmentant l'auto-administration d'alcool pendant 30 minutes. Il y a un accroissement de la consommation pour une dose de 1 mg/kg ; une réduction et une annulation du comportement alcoolique pour une dose de 30 mg/kg.

Le gaboxadol présente le même profil d'efficacité sur la consommation d'alcool suite à son administration :

- 2 à 4 mg/kg : accroissement significatif de la consommation
- 4 mg/kg : réduction significative de l'auto-administration d'alcool
- 8 mg/kg : suppression du comportement alcoolique
- 8 à 16 mg/kg : réduction significative de la consommation

Les doses inférieures à 10 mg/kg permettent d'obtenir des concentrations de substance active au niveau du SNC qui activent sélectivement les récepteurs GABA_A.

La ganaxolone est métaboliquement plus stable que l'allopregnanolone. Il est prédit qu'elle devrait aboutir à des effets similaires mais plus prolongés face à la consommation d'alcool. En effet, l'effet biphasique observé est similaire à celui constaté suite à l'administration d'allopregnanolone, mais dure plus longtemps.

d. Perspectives et limites d'utilisation

Le gaboxadol et la ganaxolone ont des résultats similaires sur la régulation de la consommation d'alcool. Ces deux molécules ont des effets biphasiques sur la prise continue d'alcool. Ils présentent des différences quant à leur délai et leur durée d'action.

Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse selon laquelle les taux de neurostéroïdes, et leur activation des récepteurs GABA_A, sont déterminants dans la consommation d'alcool et son renforcement. Les principes actifs ayant la capacité de réguler ce phénomène constituent donc des traitements potentiels de l'alcool-dépendance.

1.2. Pharmacothérapies utilisant les systèmes glutamatergique et acétylcholinergique [793]

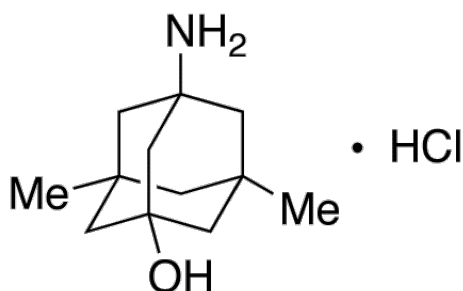
Il a été observé que l'administration d'un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate inhibe le développement de la tolérance à l'alcool. [794] Ce phénomène est le témoin de l'implication du système glutamatergique dans la tolérance à l'alcool.

D'une part, des études précliniques sur le système glutamatergique ont mené à une exploration intensive de nouvelles pharmacothérapies pour l'alcool-dépendance.[54][55]

D'autre part, dans des études cliniques, les antagonistes des récepteurs NMDA ont été utilisés pour produire un état d'intoxication ressemblant aux effets de l'éthanol. [797] De fait, les pharmacothérapies pouvant contrecarrer cet effet en agissant sur les récepteurs NMDA ont été étudiées chez les patients alcool-dépendants. [798]

1.2.1. Memantine [799]

a. Molécule active et AMM



AMM du 15/11/2005 :

Médicament utilisé dans le « traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer ».

Figure 35 : Formule semi-développée de la mémantine. [266]

b. Mécanisme d'action

La mémantine est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Elle a une affinité modérée pour ces récepteurs. Elle régule ainsi les effets induits par des taux élevés de glutamate.

c. Études et résultats

Dans les modèles animaux, les antagonistes des récepteurs NMDA réduisent la réponse conditionnée à l'alcool, la sensibilisation de la réponse locomotrice à l'alcool, et l'auto-administration d'alcool. [800] Il a été montré que la mémantine réduit la consommation d'alcool chez l'animal [801], et constitue un agent prometteur à tester pour le traitement de l'alcool-dépendance.

Deux études sur humains [802][798] ont montré que la mémantine, à des doses allant de 15 à 40 mg, réduisait le craving pour l'alcool. Un essai clinique ouvert a aussi rapporté une réduction de la consommation d'alcool et de l'envie irrésistible de boire. [803]

Cependant, une étude en double aveugle de 16 semaines, contrôlée par placebo, utilisant la mémantine à la posologie de 40 mg/jour, n'a pas montré de bénéfice significatif chez les alcool-dépendants. [804]

L'efficacité potentielle de la mémantine dans la réduction de la consommation d'alcool et du craving, et la dose optimale pour y parvenir, restent des questions en suspens.

Une étude contre placebo a été menée pour déterminer les effets de la mémantine sur la consommation d'alcool et le craving chez les consommateurs excessifs, ayant ou non des antécédents familiaux d'alcool-dépendance. Elle a aussi exploré l'influence de la mémantine sur l'impulsivité.

Différents dosages ont été utilisés pour évaluer la relation dose-effet de la mémantine sur la consommation d'alcool, le craving pour l'alcool, et la réponse subjective à l'alcool.

La mémantine à la dose de 20 mg par jour réduit le craving pour l'alcool chez les consommateurs excessifs mais n'influence pas la consommation d'alcool. Aucun effet des antécédents familiaux d'alcool-dépendance n'a été observé. La mémantine pourrait perturber le lien existant entre le mécanisme de récompense induit par l'alcool et la consommation, possiblement en bloquant les récepteurs NMDA.

Chez les buveurs modérés, la mémantine réduit le craving précédent la consommation d'alcool mais faillit à supprimer le craving qui émerge de la consommation d'alcool. Elle

réduit tout de même le craving suivant l'exposition à la première dose d'alcool chez les buveurs qui ont des habitudes de consommation excessive.

Chez les participants ayant un plus haut niveau d'impulsivité, l'administration de 40 mg de mémantine réduit le craving mais augmente la consommation d'alcool et les stimuli liés à l'alcool. Les signaux des récepteurs NMDA pourraient jouer des rôles divergents dans la médiation des signaux liés au craving et à la consommation d'alcool chez les forts consommateurs. La potentielle efficacité de la mémantine en monothérapie dans les troubles de l'usage d'alcool pourrait être limitée par sa tendance à désinhiber la consommation d'alcool chez certains individus.

Le fait est que c'est la plus faible, et non la plus forte, dose de mémantine qui réduit le craving pour l'alcool. Une plus forte dose de mémantine accroît les effets stimulants de l'éthanol. La stimulation par l'alcool est connue pour renforcer la consommation d'alcool. [805] Il y a une dissociation entre la capacité de la mémantine à réduire le craving pour l'alcool, et la suppression de la consommation d'alcool. L'explication pourrait être que l'antagonisme NMDA compromettrait le contrôle exécutif sur les comportements impulsifs tels que la consommation excessive. Le blocage des récepteurs NMDA augmenterait donc l'impulsivité. [806] Ceci suggère que la diminution de l'interaction du glutamate avec ses récepteurs NMDA pourrait contribuer à diminuer l'inhibition du comportement en cas de troubles psychiatriques. [807] La mémantine affaiblirait alors les facultés de recrutement du réseau de contrôle exécutif. [808]

Les individus qui sont plus impulsifs ont une augmentation de leur consommation d'alcool à la plus haute dose de mémantine, ce qui suggère que cette dernière pourrait avoir désinhibé l'alcoolisation chez ces participants. De façon intéressante, l'augmentation de la consommation est associée à une diminution du craving, ce qui conforte l'idée que le traitement par mémantine induit une dissociation entre la consommation et le craving chez les consommateurs excessifs.

d. Perspectives et limites d'utilisation

Les antagonistes des récepteurs NMDA offrent de potentiels bénéfiques dans le traitement du craving et des effets dissociatifs subjectifs induits par l'alcool. [58][59]

Il y a donc un intérêt grandissant pour l'antagonisme pharmacologique des récepteurs NMDA, qui pourrait jouer un rôle dans le traitement de l'alcool-dépendance en atténuant la gratification induite par l'alcool, source du craving et donc de la consommation d'alcool. [811] Mais les antagonistes NMDA pourraient altérer l'impulsivité en augmentant la préférence du sujet pour les récompenses immédiates.[812]

Par conséquent, l'augmentation de la stimulation pourrait expliquer que la plus forte dose de mémantine ne réduise ni le craving ni la consommation d'alcool.

Une meilleure approche serait éventuellement d'utiliser de plus faibles doses d'antagonistes, tels que la mémantine, ou de recourir à une autre méthode de modulation du système NMDA, pour diminuer le craving chez les consommateurs excessifs.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la mémantine sont les maux de tête, les vertiges, les nausées, la fatigue, la nervosité. Ils sont corrélés à la dose administrée.

En considérant la naltrexone et la mémantine en combinaison, le potentiel thérapeutique maximal pourrait être atteint puisqu'ils affectent des processus différents liés à l'alcool.

1.2.2. Autres : les bêta-lactames

La réduction du taux de glutamate extracellulaire résulte de l'augmentation de l'expression des transporteurs du glutamate, tels que GLT1 et EAAT1. [813] Le transporteur GLT1 joue un rôle clé puisqu'il est responsable de la récupération de 90% du glutamate extracellulaire. [814][815]–[817] L'augmentation de son expression, ou de son activité, est associée à une réduction de la consommation d'alcool. C'est pourquoi les transporteurs GLT1 constituent une cible thérapeutique de choix dans le traitement de l'alcoololo-dépendance.

L'harmine est un alcaloïde bêta-carboline naturel. Elle est l'un des composés majeurs identifiés pour réguler l'expression du GLT1 dans des modèles *in vitro* et *in vivo*. [818] La thiopyridazine augmente le niveau d'expression des protéines GLT1 de façon dose-dépendante. Une succession de résultats prometteurs ont été obtenus dans cette voie de recherche. L'objectif est d'aboutir à un éventuel activateur des transporteurs GLT1. [819]

Les antibiotiques bêta-lactames présentent l'un des plus fort potentiel de stimulation de l'expression des protéines GLT1. [820] La substance majeure semble être la ceftriaxone.

a. Molécule active et AMM

La ceftriaxone est un antibiotique bêta-lactame.

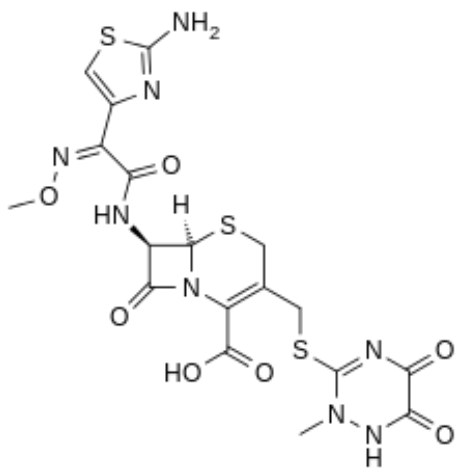


Figure 36 : Formule semi-développée de la ceftriaxone. [266]

AMM du 10/04/2000 de la ceftriaxone, Rocéphine® :

Médicament utilisé comme « antibiothérapie d'urgence avant hospitalisation en cas de suspicion clinique de purpura fulminans, c'est-à-dire devant un état fébrile associé à un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique, et ce quel que soit l'état hémodynamique du patient ».

b. Mécanisme d'action

La ceftriaxone induit une augmentation de l'expression des transporteurs GLT1 dans la moelle épinière [821], associée à une augmentation de la recapture du glutamate. Elle a un effet direct sur l'homéostasie du glutamate. Ces récepteurs sont aussi appelés EAAT2 (Excitatory Amino Acid Transporter 2) chez l'Homme. [820], [822]–[824]

c. Études et résultats

Les effets positifs de la ceftriaxone ont été montrés dans des expérimentations animales in vitro [825][826] et in vivo. [824][827][828] Cet antibiotique a montré une réduction dose-dépendante significative de la consommation d'alcool, avec une diminution de la préférence pour l'alcool dans les modèles de rats. [829]

Une injection quotidienne unique de ceftriaxone à 200 mg/kg, pendant 5 jours, a augmenté la recapture du glutamate dans le striatum. Elle a amélioré l'activité fonctionnelle du GLT1 dans l'hippocampe et la moelle épinière. [822] Une réduction significative de la consommation quotidienne d'alcool, pendant 15 jours consécutifs, a été observée. [829]

Les plus hautes doses ont induit des diminutions plus importantes de la consommation d'alcool. Elles sont corrélées à une augmentation de l'expression des GLT1 dans le noyau accumbens et le cortex préfrontal, pendant 8 jours. [829]

Les plus faibles doses n'ont pas occasionné la même augmentation de l'expression des transporteurs GLT1. Mais elles ont permis une réduction temporaire de la consommation d'alcool, comparativement aux hautes doses administrées.

Les rats, chez lesquels la ceftriaxone a été administrée, ont montré une réduction de la consommation d'alcool, comparativement à ceux qui ont reçu une solution saline.

L'effet de longue durée de la ceftriaxone est corrélé à l'augmentation de l'expression des GLT1 dans le cortex préfrontal et le noyau accumbens. Il est suggéré que ce mécanisme puisse contrer l'augmentation du taux extracellulaire du glutamate, qui pourrait être source d'une alcoolisation chronique.

La ceftriaxone a montré qu'elle inhibait la prise d'alcool avec de plus petites doses, sans changement de l'expression des GLT1. Ce phénomène suggère qu'elle pourrait avoir des

effets pharmacologiques supplémentaires [829], incluant par exemple les protéines de phosphorylation PKC qui interfèrent, au niveau de la surface cellulaire, avec l'expression des GLT1.

D'autres études ont montré que la ceftriaxone augmente l'activité du GLT1, sans en affecter l'expression, dans des régions cérébrales incluant l'hippocampe, le striatum et le cortex frontal. [828]

La ceftriaxone a été bien étudiée. Il s'avère qu'elle passe la barrière hémato-encéphalique [830]–[833] et augmente l'expression des transporteurs GLT1 dans le système nerveux central. [822][820][824][829] Elle joue aussi un rôle neuroprotecteur. [834]

d. Perspectives et limites d'utilisation

La ceftriaxone est un antibiotique présentant une bonne sécurité d'emploi, excepté lorsqu'elle est utilisée à de fortes posologies. Elle induit alors des troubles digestifs, et notamment des diarrhées pouvant être source d'une déshydratation du sujet.

Des essais cliniques sont nécessaires au positionnement de la ceftriaxone au sein de l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge de l'alcoolodépendance. Mais elle semble constituer une pharmacothérapie prometteuse.

1.3. Pharmacothérapies utilisant le système dopaminergique

1.3.1. Les neuroleptiques atypiques

1.3.1.1. Aripiprazole [835]

a. Molécule active et AMM

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique.

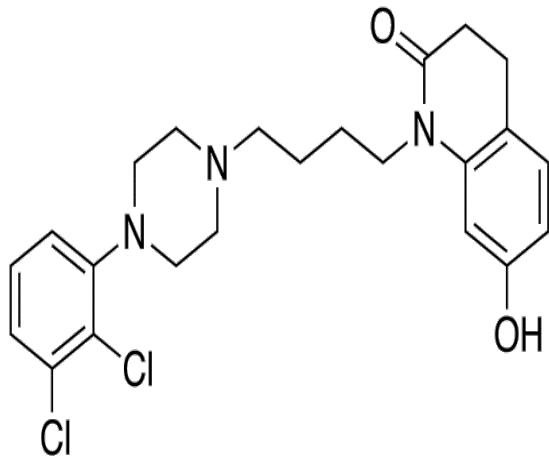


Figure 37 : Formule semi-développée de l'aripiprazole. [266]

AMM du 05/11/2009 :

L'aripiprazole est « indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus » et « dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole ».

b. Mécanisme d'action

L'aripiprazole a un mécanisme d'action différent des autres antipsychotiques atypiques, notamment de part son profil de liaison aux récepteurs. [836]

Il montre une haute affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3, et les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et 5-HT2A ; une affinité modérée pour le site de recapture de la sérotonine et ses récepteurs 5-HT2C et 5-HT7, pour les récepteurs dopaminergiques D4, les récepteurs alpha1-adrénrgiques et les récepteurs H1 à l'histamine.

Il fonctionne comme un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5-HT1A ; et comme un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A. [837]

La pharmacodynamique de l'aripiprazole montre aussi une importante interaction avec un grand nombre de récepteurs couplés aux protéines G.

Son action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques peut représenter une stratégie de normalisation de la neurotransmission dopaminergique. Il pourrait remédier à la déplétion de dopamine observée au moment du sevrage. [838] Cette action sur la dopamine est associée à une augmentation de l'activité du gyrus cingulaire antérieur qui contrôle le craving pour l'alcool. L'aripiprazole est donc un candidat potentiel pour le traitement de différents types de dépendances.

Son action sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A au niveau du cortex préfrontal améliore le contrôle de l'impulsivité.

Il présente aussi un effet anti-inflammatoire via l'inhibition de l'activation microgliale, [839] avec un effet prometteur sur la production de cytokines, comme celui montré par les nouveaux antidépresseurs. [840]

c. Études et résultats

Considérant l'efficacité d'autres antipsychotiques agissant sur les systèmes dopaminergique et sérotoninergique, tels que l'olanzapine [841] et la quétiapine [842], dans la diminution de la consommation d'alcool, du craving, et de l'intensité des symptômes psychiatriques ; l'aripiprazole devrait recevoir une grande attention dans le traitement de l'abus de substance. [841][843] Une réduction de la consommation excessive d'alcool a d'ailleurs été observée chez les sujets traités par aripiprazole. [844]

Les premières études menées sur l'aripiprazole ont montré que ce dernier est efficace pour réduire la consommation d'alcool en cas d'abus, diminuer le craving, et atténuer la sévérité des symptômes psychopathologiques. [845][846]

Une étude multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée par placebo, a montré l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'aripiprazole. Les sujets ont rapporté une diminution plus importante des effets subjectifs du craving, et du craving lui-même, lorsqu'ils étaient traités par l'aripiprazole, comparativement au placebo. [846]

Une comparaison a été effectuée entre des patients traités par aripiprazole à la posologie de 15 mg par jour, et d'autres traités par placebo, pendant 8 jours.

L'étude montre que l'aripiprazole a été bien toléré. Il a réduit le désir de s'alcooliser, induit par la consommation d'un premier verre, notamment chez les patients les plus impulsifs. [847]

Cette étude suggère que l'aripiprazole améliore le contrôle de l'impulsivité en améliorant le fonctionnement du cortex frontal chez les patients alcoolo-dépendants.

Différents chercheurs ont essayé de déterminer si une combinaison de différents médicaments pourrait avoir une meilleure efficacité que l'utilisation d'un médicament pris seul dans la réduction de l'usage d'alcool chez les patients dépendants.

La sécurité d'emploi et la tolérance de l'association de l'aripiprazole au topiramate a été étudiée. [848] Tous les participants ont été traités par 300 mg de topiramate et 30 mg d'aripiprazole pendant 36 jours. Il en a résulté une diminution de la consommation d'alcool. De plus, aucune évidence d'effets indésirables issus de cette combinaison n'a été observée. Aussi, il semble que cette combinaison thérapeutique puisse être administrée en toute sécurité avec une modeste quantité d'alcool.

Une étude randomisée en double aveugle, contre la naltrexone, a établi l'efficacité de l'aripiprazole sur la consommation d'alcool, le craving et l'amélioration des symptômes psychiatriques. [849]

Le nombre de sujets faisant des rechutes n'était pas significativement différent entre les deux groupes. Mais il a été montré que les patients traités par aripiprazole restaient abstinents plus longtemps que ceux traités par naltrexone. Cependant, les patients traités par naltrexone ont montré de meilleurs résultats en terme de craving, comparativement à ceux traités par aripiprazole.

d. Perspectives et limites d'utilisation

L'aripiprazole est le premier antipsychotique atypique à avoir été proposé pour le traitement de l'alcool-dépendance, en 2003. [850]

Il a ensuite été testé dans un essai clinique contrôlé randomisé mais a échoué dans les premiers résultats. [851] Dans un autres essai en double aveugle, il a montré une réduction du craving [852] mais de moindre ampleur qu'avec la naltrexone. [849]

L'aripiprazole s'est montré efficace dans divers troubles psychiatriques [853]–[855], avec un profil favorable d'effets indésirables. [856][857]

L'aripiprazole est un traitement candidat pour différents types de dépendances, avec de bonnes preuves d'efficacité pour les mésusages d'alcool, de cocaïne, d'amphétamine et de tabac. Surtout, il pourrait constituer une alternative chez les sujets ayant plusieurs abus de substances.

1.3.1.2. Quétiapine [858]

a. Molécule active et AMM

La quétiapine est un antipsychotique atypique

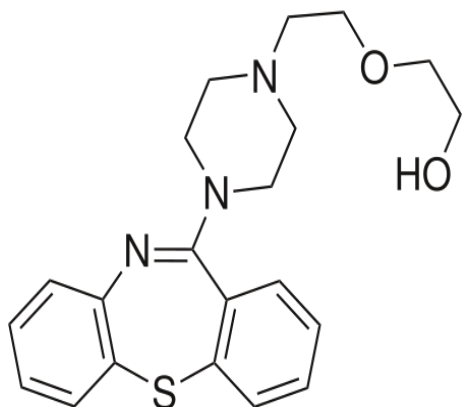


Figure 38 : Formule semi-développée de la quétiapine.
[266]

AMM du 23/11/2010 :

La quétiapine est indiquée dans le « traitement de la schizophrénie », le « traitement des troubles bipolaires », et comme « traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie ».

b. Mécanisme d'action

La quiétapine est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D1 et D2, des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et 5-HT2A, des récepteurs histaminergiques H1 et des récepteurs adrénergiques alpha1 et alpha2.

Sa voie d'action sur les récepteurs 5-HT2A et D2 dans le système mésolimbique dopaminergique est sensé diminuer la libération de dopamine dans le noyau accumbens, et donc réduire les effets renforçants de l'alcool.[859] Grâce à cette action sur le système mésolimbique dopaminergique, elle devrait réduire les effets subjectifs liés à l'alcool et le craving.

La quiétapine pourrait aussi affecter le processus de contrôle inhibiteur et réduire l'impulsivité dans la prise de décision [860], comme augmenter l'inhibition du comportement ; ce qui a été décrit pour les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D1 [861] et adrénergiques alpha2 [862]. Il s'avère que la quiétapine diminue l'impulsivité dans divers troubles psychiatriques.

c. Études et résultats

Il a été montré que la quiétapine améliore l'abstinence, possiblement en traitant les troubles du sommeil chez les patients alcoolo-dépendants. [863][864] Les patients traités par quiétapine rapportent un nombre significativement plus important de jours d'abstinence, et des hospitalisations significativement moindres, comparés aux patients non traités par quiétapine. [863]

Elle a aussi montré qu'elle fournissait un bénéfice dans la réduction du craving chez les patients souffrant d'un alcoolisme de type B. [865]

Dans une étude sur les alcoolo-dépendants présentant des troubles de l'humeur, et un craving persistant après le sevrage, une nette majorité des individus recevant de la quiétapine sont restés abstinents pendant 2 à 7 mois. [866]

Dans une étude ouverte chez des patients souffrant d'alcoolodépendance avec pour comorbidité un trouble bipolaire, une schizophrénie ou une personnalité « border-line », la quiétapine a été utilisée comme unique thérapie. [842] Dans cette étude, la quiétapine a réduit la consommation d'alcool globale, l'intensité des symptômes psychiatriques, et aussi le craving.

Dans un essai clinique, la quiétapine a réduit le craving et a diminué l'usage d'alcool chez les alcoolodépendants de type B (début précoce de la pathologie, comorbidités cliniques plus importantes, impulsivité).[843]

Une recherche a montré que les patients traités par quiétapine rapportaient une réduction subjective de l'intoxication alcoolique, comme un moindre craving pour l'alcool au cours de l'administration d'alcool, et un taux de craving hebdomadaire plus faible, comparativement aux patients traités par placebo.[867]

Une étude a cherché à observer les effets de la quiétapine dans la dimension spécifique de l'impulsivité, à savoir l'inhibition de la réponse. [858] Elle cherchait à élucider le mécanisme d'action de la quiétapine dans les troubles liés à l'usage d'alcool. Il s'agit d'une étude contrôlée par placebo, dans laquelle la quiétapine a été administrée à raison de 400 mg/jour.

Les analyses révèlent un effet significatif de la quiétapine dans l'amélioration de l'inhibition de la réponse. Ces résultats apportent des preuves préliminaires suggérant que la quiétapine améliore l'inhibition de la réponse chez les patients alcoolodépendants, comparativement au placebo.

Spécifiquement, les patients traités par quiétapine améliorent leurs performances de tâche, ce qui améliore l'inhibition de la réponse. La quiétapine agit plutôt au niveau du processus inhibiteur de la réponse qu'au niveau du processus initiateur de la réponse. Elle accroît la capacité des patients à inhiber une puissante réponse, ce qui améliore leur capacité globale à inhiber la réponse.

La quiétapine décroît l'impulsivité. Elle est associée à une diminution significative des symptômes dépressifs, mais pas à une réduction de l'usage d'alcool chez les patients ayant des troubles bipolaires et une dépendance à l'alcool. [868]

Une étude a été réalisée sur l'utilisation de la quiétapine chez les consommateurs excessifs. Elle a été menée en double aveugle, contre placebo. Elle n'a pas montré de différence d'efficacité entre la quiétapine et le placebo dans la réduction de la consommation d'alcool chez les consommateurs excessifs. [869]

Aussi, dans un vaste essai, la quiétapine ne s'est pas montrée supérieure au placebo dans la réduction de l'alcoolisation intensive des patients. Elle a également échoué dans l'amélioration du phénomène de craving. [870]

d. Perspectives et limites d'utilisation

La quiétapine améliore l'inhibition de la réponse chez les patients alcoolo-dépendants. Les résultats offrent un nouveau mécanisme d'action qui est cohérent avec les données de la littérature sur l'usage de quiétapine pour d'autres troubles psychiatriques, et avec ses effets pharmacologiques.

Les effets indésirables les plus courants sont les vertiges, la bouche sèche, la dyspepsie, l'augmentation de l'appétit, la sédation et la somnolence. [869]

En apportant une réduction significative de l'impulsivité chez les patients présentant des troubles psychiatriques, la quiétapine a montré qu'elle était un traitement prometteur pour la prise en charge de l'alcoolo-dépendance. [843]

1.3.1.3. Olanzapine [871]

a. Molécule active et AMM

L'olanzapine est un neuroleptique atypique.

Avis de la Commission de la Transparence du 30/11/2011 :

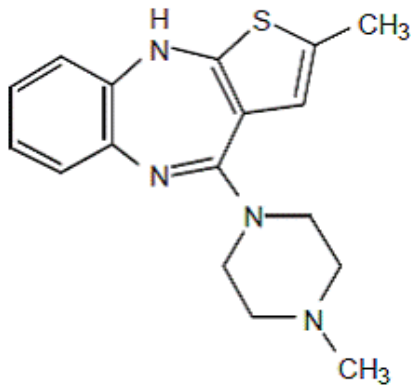


Figure 39 : Formule semi-développée de l'olanzapine. [266]

« L'olanzapine est indiquée dans le traitement de la schizophrénie (...) dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères (...) dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque ».

b. Mécanisme d'action

L'olanzapine agit comme antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 et D4, et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂.

Elle possède une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D4.

c. Études et résultats

Les effets de l'olanzapine sur la consommation d'alcool ont été observés dans une étude menée contre placebo. [872] Les résultats ont montré qu'une dose unique d'olanzapine était capable de réduire la forte envie de boire de l'alcool et la perte de contrôle de la consommation, sans affecter le mécanisme de récompense induit par l'alcool. L'olanzapine a montré une réduction du craving et de la consommation d'alcool.

Les patients ont été soumis à des stimuli induisant la consommation d'alcool. Il a été observé qu'après cette exposition, le traitement par olanzapine ne permettait de réduire le craving que chez les individus possédant une longue séquence de répétition allélique VNTR sur le gène Drd4. [873]

Une étude de douze semaines a montré que les individus ayant 7 répétitions alléliques sur le gène Drd4, ou plus, rapportaient une réduction des stimuli liés au craving et à la consommation d'alcool suite à l'utilisation d'olanzapine. Le craving n'était pas atténué par l'olanzapine chez les sujets ayant moins de 7 répétitions alléliques sur le gène Drd4. [841]

Toutes les analyses ont indiqué une diminution de la consommation d'alcool et du craving, couplée à une augmentation du contrôle du patient sur sa consommation d'alcool, au cours du traitement.

Les analyses dose-réponse indiquent que, comparativement au placebo, les participants recevant l'olanzapine à la posologie de 5 mg ont eu un craving pour l'alcool réduit. Les participants recevant le traitement à la posologie de 2,5 mg ont eu une diminution de la proportion de jours de consommation, et une augmentation de leur contrôle sur l'usage d'alcool. L'amélioration du contrôle de la consommation d'alcool est restée significative pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement, pour le groupe traité par 2,5 mg d'olanzapine. Des expériences subjectives suggèrent que les doses de 2,5 et 5 mg étaient équitablement tolérées.

Les résultats indiquent que l'olanzapine est efficace dans le craving pour l'alcool de façon dose-dépendante. La réduction de l'envie irrésistible de boire pendant les 12 semaines de traitement était la plus intense à la dose de 5 mg, intermédiaire pour 2,5 mg et moindre avec le placebo. Ces résultats suggèrent que l'olanzapine atténue le craving de façon dose-dépendante, les doses les plus fortes produisent un craving momentanément moindre.

Les participants recevant l'olanzapine à la posologie de 2,5 mg ont montré une meilleure amélioration dans leur contrôle de l'usage d'alcool et une moindre proportion de jours de consommation, comparativement au placebo, au cours des 12 semaines de traitement. Le groupe recevant 5 mg n'a pas montré de différence avec le placebo.

Les résultats soutiennent la notion que le dosage est une variable importante à considérer quant à l'efficacité de l'olanzapine.

Initialement, le traitement n'a pas d'effet sur la quantité d'alcool consommée au cours des jours d'alcoolisation. Cependant, tous les groupes ont montré un effet significatif dans le temps, de telle sorte que le nombre de verres consommés les jours de consommation a diminué.

Six mois après la fin du traitement, le groupe traité par l'olanzapine à la dose de 2,5 mg avait un nombre de jours de consommation moindre, et un plus fort contrôle de sa consommation, que les participants du groupe placebo. Les différences observées entre le groupe à 2,5 mg et celui à 5 mg ne sont pas significatives, mais elles suggèrent que le dosage à 2,5 mg montre une meilleure réponse au traitement que celui à 5 mg. Ces résultats fournissent la preuve qu'une plus faible dose d'olanzapine est supérieure à une dose plus élevée, ou au placebo, pour réduire le craving et augmenter le contrôle subjectif de l'usage d'alcool.

Toutefois, l'absence de différence significative dans la consommation d'alcool en condition de traitement affaiblit l'utilité clinique de l'olanzapine dans le traitement de l'alcoolodépendance.

d. Perspectives et limites d'utilisation

Le rapport bénéfice-risque de l'antipsychotiques atypique varie selon l'orientation clinique. Dans un contexte de prise en charge de l'alcoolodépendance, les bénéfices des antipsychotiques atypiques ne contrebalancent pas le risque d'apparition d'effets secondaires sévères. [874] Il semble que même si l'antipsychotique est utilisé à faible dose, la balance bénéfice-risque ne soit pas en faveur de l'olanzapine.

En fin de compte, les antipsychotiques atypiques ont montré qu'ils apportait un certain bénéfice au patients souffrant de troubles liés à l'usage d'alcool, et à ceux qui ont des troubles psychiatriques associés. [865] Il est attendu que les antipsychotiques atypiques réduisent les symptômes de craving, en étant dépourvus des effets secondaires associés à la première génération d'antipsychotiques. [872] Pour autant, les antipsychotiques atypiques ne semblent pas constituer une option viable pour un usage clinique dans le traitement de l'alcoolodépendance. [874]

1.3.2. Halopéridol [875]

1.3.2.1. Molécule active et AMM

L'halopéridol est un antipsychotique typique de la classe des neuroleptiques.

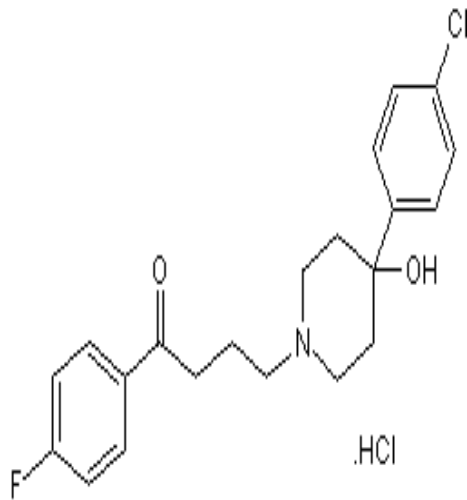


Figure 40 : Formule semi-développée de l'halopéridol.
[266]

Avis de la Commission de la Transparence du 07/11/2012 :

L'halopéridol est indiqué dans le « traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapies habituelles », dans les « états psychotiques aigus et chroniques », dans les « vomissements lors de traitements antimétaboliques post-radiothérapeutiques », dans les « chorées (mouvements anormaux), maladie des tics de Gilles de la Tourette », dans « les troubles graves du comportement », et dans le « traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques ».

1.3.2.2. Mécanisme d'action, études et résultats

L'hypothèse selon laquelle la première génération d'antipsychotiques bloque les stimuli incitant à la consommation d'alcool et atténue le phénomène de craving est prouvée.

Les effets thérapeutiques de l'halopéridol dans la prise en charge de l'alcoolodépendance sont liés au fait qu'il soit un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2. Il régule donc le système de récompense.

Chez les alcoolodépendants, un traitement anticipatoire par l'halopéridol réduit significativement le phénomène de craving et la quantité d'alcool consommée. Il permet aussi de réduire l'impulsivité du patient.

1.3.2.3. Perspectives et limites d'utilisation

La conséquence préjudiciable aux antipsychotiques de première génération, sont les effets extrapyramidaux incluant le contrôle moteur (akathisie), et les troubles des mouvements involontaires (dyskinésie).

Leurs effets indésirables limitent leur utilisation en recherche et en application clinique dans le traitement des troubles liés à l'usage d'alcool.[876]–[878]

Ils ne constituent pas des traitements viables dans la prise en charge de l'alcool-dépendance, mais offrent des espoirs solides pour l'utilisation des antipsychotiques atypiques dans cette indication.

1.4. Pharmacothérapies utilisant les systèmes adrénergique et acétylcholinergique

La nicotine et l'éthanol augmentent la libération de dopamine dans le circuit de récompense. L'hypothèse qu'ils jouent un rôle synergique lorsqu'ils sont administrés simultanément est vérifiée. [879] Aussi, certains des effets de l'éthanol dans le cerveau semblent médiés par l'activation des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine. [880]

1.4.1. Prazosine [881]

a. Molécule active et AMM

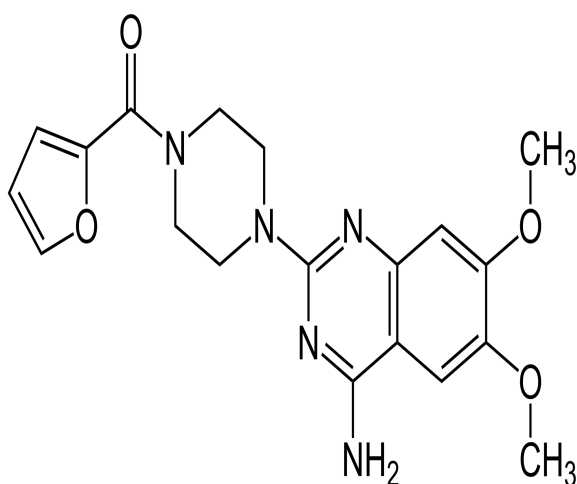


Figure 41 : Formule semi-développée de la prazosine.
[266]

Avis de la Commission de la Transparence du 17/09/2014 :

La prazosine est un médicament indiqué dans la prise en charge de l'hypertension artérielle.

La prazosine est approuvée par la FDA dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'hyperplasie bénigne de la prostate.

b. Mécanisme d'action

La prazosine est un antagoniste des récepteurs alpha1 adrénergiques périphériques et centraux. [882] Elle augmente la libération de norépinephrine au niveau du système nerveux sympathique.

Les récepteurs alpha1 adrénergiques régulent la sécrétion de cortisol.[883] Une élévation du taux de norépinephrine est associée à une augmentation de la réponse cortisolique induite par le stress. [884]

La prazosine a aussi un effet thérapeutique vasodilatateur. [885] Ceci présente un intérêt face à l'hypertension artérielle transitoire lors de l'abstinence. [886]

Les effets thérapeutiques de la prazosine sont liés au blocage sélectif des récepteurs post-synaptiques et non à la libération pré-synaptique de la norépinephrine. Les effets vasculaires sympathiques sont réduits, ainsi que le rétrocontrôle de la libération de norépinephrine.

L'augmentation apparente de l'activité sympathomimétique est supposée compensatoire de l'antagonisme partiel des récepteurs alpha1 par la prazosine.

Les adaptations du système de stress, et la diminution de la pression artérielle, pourraient jouer un rôle dans la réduction de l'anxiété, les émotions négatives, et par conséquent sur le craving pour l'alcool.

c. Études et résultats

Il a été démontré qu'elle est efficace dans le stress induit par la réintégration de l'alcool dans les modèles précliniques. [887]–[889]

Une expérience sur animaux a montré que pendant les 5 jours suivant l'administration de prazosine, la consommation chronique d'alcool induite par l'anxiété était réduite ; ainsi que l'auto-administration d'alcool par les rats, et le stress induit par la recherche d'alcool. [889]

Dans une étude en double aveugle contre placebo, la prazosine a été administrée aux patients à raison de 16 mg par jour pendant 4 semaines. [881]

Le groupe traité par prazosine a montré une diminution significative du craving pour l'alcool, de l'anxiété, et des émotions négatives suivant l'exposition au stress. Il y a aussi eu une diminution significative du stress induit par le craving pour l'alcool, l'anxiété et les émotions négatives. Inversement, ces types de réponses étaient marqués dans le groupe placebo.

Le groupe placebo a montré une augmentation significative du stress et des stimuli induits par le craving pour l'alcool, de l'anxiété, des émotions négatives, et de la pression artérielle (réponse émoussée de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien). L'intensification de ces paramètres n'a pas été observée dans le groupe traité par la prazosine.

La prazosine apparaît efficace pour diminuer le stress et les signaux induits par le craving pour l'alcool, et pourrait normaliser le phénomène de stress associé à la phase précoce d'abstinence ou de réduction de la consommation.

Dans cette étude, il est montré que la prazosine est sûre et bien tolérée au cours des 5 semaines de traitement.

La prazosine augmente significativement les niveaux de cortisol plasmatiques, comparativement à ceux en condition neutre. Cliniquement, ce mécanisme impacte la réponse au stress chez les alcoolodépendants toujours consommateurs, ou en phase précoce de prise en charge. [890][891] Il a été associé au craving pour l'alcool et aux facteurs de rechute, indépendamment des individus. [890]

L'augmentation de la réponse cortisolique au stress dans le groupe traité par la prazosine pourrait représenter une adaptation de l'individu face à l'abstinence. Elle pourrait contribuer à la diminution du stress et des signaux induits par les émotions négatives et le craving dans les populations d'individus présentant une haute dérégulation du système de stress.

La prazosine élève aussi significativement les taux périphériques de norépinephrine, comparativement au placebo. Elle augmente aussi la libération neuronale de norépinephrine.

Des études observationnelles ont montré une relation étroite entre la consommation de plus de trois verres quotidiens et l'hypertension. [892] Ainsi qu'une association entre la consommation d'alcool et l'hypertension, même chez de faibles consommateurs, ou lors d'une alcoolisation sociale. [893]

Les effets hypotenseurs de la prazosine pourraient contribuer à diminuer les émotions subjectives négatives liées au stress et induire une réduction concomitante du craving pour l'alcool.

d. Perspectives et limites d'utilisation

La prazosine diminue significativement les mécanismes d'induction du stress. [887] Elle limite le stress et les signaux induits par le craving pour l'alcool, l'anxiété, et le dysfonctionnement des réponses au stress au moment de l'abstinence précoce chez les patients alcoolo-dépendants. [882] Elle module donc les facteurs de rechute chez les individus alcoolo-dépendants.

Les individus traités par prazosine rapportent :

- une diminution du nombre de jours de consommation hebdomadaire
- une diminution du nombre de verres bus par jour de consommation

La prazosine constitue donc une pharmacologie potentiellement efficace dans le traitement de l'alcoolo-dépendance. [882]

1.4.2. Varénicline [894]

a. Molécule active et AMM

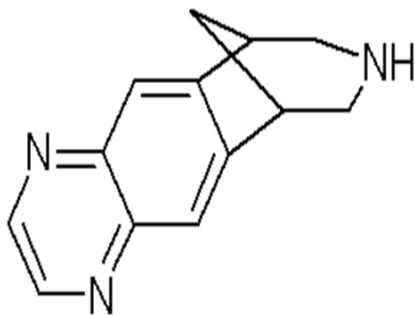


Figure 42 : Formule semi-développée de la varénicline. [266]

Avis de la Commission de la Transparence du 24/06/2009 :

La varénicline est un médicament « indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte ».

La varénicline est un traitement approuvée par la FDA pour l'arrêt du tabac.

b. Mécanisme d'action

Les récepteurs nicotiques pourraient jouer un rôle significatif dans les effets de récompense induits par la nicotine et l'éthanol. [895][896][897] Ceci en fait une cible moléculaire prometteuse dans le traitement des troubles liés à l'usage du tabac et de l'alcool.

La varénicline se lie à de multiples sous-unités des récepteurs nicotiques. Elle agit comme un agoniste partiel sur les sous-unités alpha4-bêta2, alpha3-bêta2 et alpha6-bêta2. Elle est un agoniste entier des sous-unités alpha7 et alpha3-bêta4. Elle a une haute affinité pour le sous-type alpha4-bêta2.[898]

c. Études et résultats

La varénicline a fait l'objet d'études précliniques [897], [899], [900] et cliniques [901][902] comme médicament réduisant la consommation d'alcool. Elle a montré des effets bénéfiques dans les modèles précliniques de craving en réduisant les rechutes induites par les stimuli liés à l'alcool. [903] Il a été montré dans des études sur animaux, et chez l'Homme, qu'elle réduisait la consommation d'alcool chez ceux qui étaient fumeurs et buveurs.

Un essai en double aveugle contre placebo a examiné les effets de la varénicline à la suite de la consommation du premier verre d'alcool, chez des patients fumeurs. [904] Les consommateurs excessifs ont rapporté une réduction de leur consommation d'alcool, du craving et des effets de renforcement subjectifs liés à l'alcool quand ils étaient traités par varénicline. Des buveurs fumeurs, traités par varénicline pendant 3 semaines, ont rapporté une réduction du craving pour l'alcool et un moindre nombre jours de consommation, comparativement à ceux traités par placebo. [902]

De plus, un essai randomisé en double aveugle de 16 semaines, étudiant les consommateurs excessifs d'alcool, et fumeurs, a été désigné pour déterminer les effets de la varénicline sur le craving. Il a révélé que les patients traités par varénicline rapportaient moins de craving que les patients traités par placebo. [901]

Une autre étude pilote a montré que les effets de la varénicline, en termes de résultats obtenus sur la consommation d'alcool, ne sont pas significativement meilleurs que ceux obtenus avec

le placebo. [905] En effet, aucune différence significative n'a été observée entre la varénicline et le placebo concernant la fréquence des jours d'abstinence et le nombre de patients qui sont abstinents, ou qui ont des jours d'abstinence. Aussi, aucune association n'a été trouvée entre la réduction de la consommation d'alcool et les conséquences liées à l'alcoolisation, ou une amélioration de la qualité de vie. Ces résultats peuvent être attribués au fait que des changements de ces paramètres mettent souvent plusieurs mois, après l'initiation de la réduction de la consommation d'alcool, pour être observés.

Toutefois, un essai a été mené en double aveugle chez des patients alcoolo-dépendants, fumeurs et non fumeurs. La varénicline a été administrée pendant 2 à 13 semaines, et ses effets ont été évalués contre placebo. [894] Cet essai a montré que les patients traités par varénicline avaient un craving significativement moindre que ceux traités par placebo. Des diminutions significatives du pourcentage de jours de forte consommation et du nombre de verres bus par jour ont aussi été constatées. Il est à noter que les effets du traitement par varénicline étaient similaires chez les fumeurs et les non fumeurs. La varénicline a été bien tolérée, les effets indésirables constatés étaient attendus et de sévérité intermédiaire. Les résultats étaient meilleurs et plus significatifs pendant les 5 dernières semaines de traitement, sur une durée totale de traitement allant de 9 à 13 semaines.

d. Perspectives et limites d'utilisation

La varénicline diminue significativement l'usage d'alcool en termes de : [906]

- pourcentage de jours de forte consommation
- nombre de verres par jour
- nombre de verres par jour de consommation
- craving

Les effets de la varénicline sur l'usage d'alcool sont indépendants du statut de fumeur du patient, et sont comparables à ceux rapportés avec la naltrexone et l'acamprosate.

Les effets indésirables les plus souvent associés à la varénicline sont les nausées, les rêves anormaux, et la constipation.

Ces différents résultats confère à la varénicline le statut de traitement potentiellement viable dans la prise en charge des troubles liés à l'usage d'alcool.

1.5. Pharmacothérapies utilisant le système sérotoninergique [326]

Les antagonistes des récepteurs sérotoninergique 5-HT et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) constituent des interventions pharmacologiques qui ciblent les mécanismes obsessionnels.

Le rôle du système sérotoninergique dans le craving est principalement focalisé sur la participation du contrôle des impulsions procédé par des médiateurs du comportement addictif [907], ciblant l'antagonisme des récepteurs 5-HT₃ largement exprimés, et l'inhibition sélective de la recapture de la sérotonine.

Le système sérotoninergique a aussi été identifié comme un composant crucial de l'expérience de craving.

En dépit de recherches intensives dédiées à la compréhension des effets de l'alcool sur le système sérotoninergique, les études utilisant les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ont des résultats contradictoires.[61][62]

Différentes variations génétiques au sein du système sérotoninergique suggèrent que diverses populations, comme les alcoolo-dépendants de type A ou B, pourraient répondre différemment au traitement par les ISRS [63][64][912]. Ils pourraient même bénéficier de traitements utilisant des antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₃. [913][914][915] Les alcoolo-dépendants de type B pourrait nécessiter une pharmacothérapie plus complexe qu'un simple blocage de la recapture de la sérotonine. [916]

L'influence de la génétique pourrait être responsable des résultats conflictuels dans l'étude des relations entre la sérotonine et la dépendance à l'alcool.

Il semble que les interactions génétiques pourraient être spécifiques du genre. Ces variations font des pharmacologies agissant sur le système sérotoninergique des médicaments complexes d'utilisation.

1.5.1. Ondansétron [917]

a. Molécule active et AMM

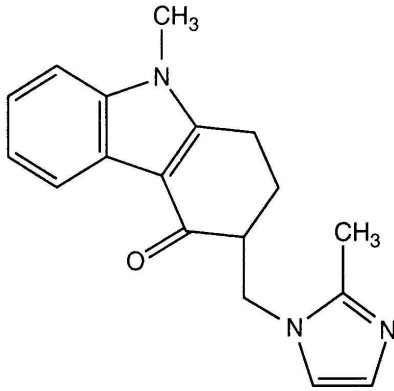


Figure 43 : Formule semi-développée de l'ondansétron. [266]

Avis de la Commission de la Transparence du 26/06/2002 :

L'ondansétron est un médicament indiqué dans la « Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique modérément émétisante dans les cas où la voie orale n'est pas adaptée ».

b. Mécanisme d'action

L'ondansétron est un antagoniste spécifique des récepteurs 5-HT₃. Il ne peut pas se lier directement au transporteur de la sérotonine 5-HTT. [918]–[921]

c. Études et résultats

Les génotypes 5-HTTLPR-LL et rs1042173 (SLC6A4-LL/TT) du gène codant pour le transporteur de la sérotonine, prédisent une réduction significative de la sévérité de la consommation d'alcool chez les alcoolo-dépendants recevant l'antagoniste des récepteurs 5-HT₃ qu'est l'ondansétron.

Une étude a exploré d'autres marqueurs de la réponse au traitement par l'ondansétron dans l'alcoolodépendance en examinant les polymorphismes dans les gènes HTR3A et HTR3B, qui régulent directement le fonctionnement et la liaison des récepteurs 5-HT₃ avec l'ondansétron.

Les individus qui portent un ou plusieurs des génotypes rs1150226-AG et rs1176713-GG dans le gène HTR3A, et rs17614942-AC dans le gène HTR3B, montrent une différence significative entre l'ondansétron et le placebo concernant le nombre de verres bus au cours d'une journée de consommation d'alcool, et le pourcentage de jours de forte consommation. La combinaison des génotypes HTR3A/HTR3B et SLC6A4-LL/TT augmente les résultats de la cohorte cible de près de 20% à 34%. Il est donc évident qu'un panel de génotypes peut être utilisé pour prédire les résultats du traitement de l'alcool-dépendance par l'ondansétron.

L'ondansétron est significativement plus efficace dans les sous-populations porteuses du polymorphisme LL et SLC6A4 du transporteur de la sérotonine.

Les porteurs de ce polymorphisme boivent un peu moins de verres standard par journée de consommation et ont un taux de journées d'abstinence plus élevé que les non porteurs du génotype SLC6A4-LL/TT.

Lorsque les sujets ne sont pas subdivisés selon leurs génotypes au sein d'une étude, aucune différence significative n'est constatée entre les patients traités par placebo ou par ondansétron. La détermination des génotypes du transporteur 5-HTT est prédictive de la réponse au traitement par l'ondansétron. [922] Le génotype SLC6A4-LL/TT est associé à une réduction de l'expression des transporteurs 5-HTT chez les individus alcool-dépendants. [636], [923]–[925]

Trois génotypes dans les gènes HTR3A et HTR3B sont significativement associés à l'efficacité de l'ondansétron dans le traitement de l'alcool-dépendance. La possession d'au moins un des trois génotypes associés à l'efficacité de l'ondansétron (HTR3A-rs1150226-AG, HTR3A-RS1176713-GG, HTR3B-rs17614942-AC), et du génotype SLC6A4-LL/TT, est prédictif d'une réponse positive au traitement par l'ondansétron. Environ 34% des individus d'une cohorte sont porteurs de ces génotypes.

Tous les génotypes sont associés à une réduction de la totalité de la consommation excessive d'alcool, mais aussi à deux autres mesures de la réponse au traitement qui sont la fréquence des jours de consommation excessive et celle des jours d'abstinence. Les différentes combinaisons possibles des génotypes influencent différemment l'efficacité de l'ondansétron dans le traitement de l'alcool-dépendance. Les meilleurs résultats étant obtenus pour ceux porteurs du génotype SLC6A4-LL/TT et d'au moins un des trois génotypes du HTR3.

Dans une étude randomisée contre placebo, les résultats thérapeutiques obtenus avec l'ondansétron ont été étudiés selon le génotype et le sexe des patients. [917] L'ondansétron a été administré pendant 3 semaines à raison de 0,5 mg/jour, suivi d'une expérimentation d'auto-administration d'alcool par les patients. Puis le placebo leur a été administré pendant 3 semaines, suivi, lui aussi, d'une expérimentation d'auto-administration d'alcool par les patients. Pour finir, les patients ont reçu de la sertraline à raison de 200 mg/jour. Les résultats obtenus chez les hommes n'étaient pas significatifs.

Les femmes ayant le génotype LL, et plus de 7 fois l'exon III du gène *Drd4* répété, qui ont reçu l'ondansétron buvaient significativement moins de verres les jours de consommation que celles qui présentaient le génotype SS ou SL recevant un traitement par sertraline et qui avaient moins de 7 répétitions de l'exon III dans le gène *Drd4*, sur la période de 7 jours au cours de laquelle les patients étaient libres de consommer de l'alcool. Il est possible qu'il y est non seulement des variabilités génotypiques, mais aussi une influence de genre sur la réponse aux pharmacothérapies sérotoninergiques.

d. Perspectives et limites d'utilisation

L'ondansétron a montré des effets bénéfiques dans la réduction du comportement d'alcoolisation chez les buveurs à débuts précoces. [913][926] Il a été montré que la naltrexone et l'ondansétron, utilisés seuls ou combinés, diminuent la stimulation induite par l'alcool. [927]

Les effets combinés des variants génétiques pour les transporteurs présynaptiques 5-HTT et post-synaptiques 5-HT3 représentent la disponibilité présynaptique de la sérotonine et le taux de récepteurs post-synaptiques. Ils pourraient prédire une meilleure réponse que les variations génétiques trouvées dans chaque gène.

Il est supposé que les polymorphismes rs1176744 dans *HTR3B* et *SLC6A4* soient associés à un développement de l'alcool-dépendance, et donc associés à la réponse au traitement par l'ondansétron. [928]

1.5.2. Sertraline [929]–[931]

a. Molécule active et AMM

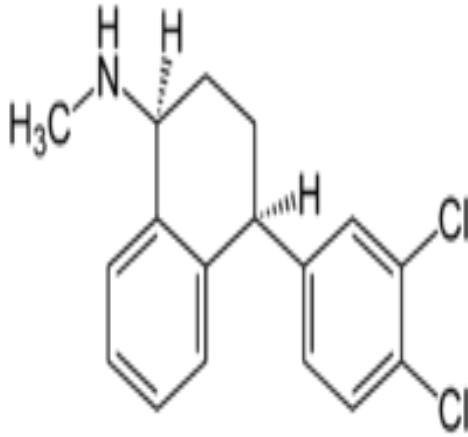


Figure 44 : Formule semi-développée de la sertraline. [266]

Avis de la Commission de la Transparence du 20/03/2013 :

« La sertraline est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs ; la prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs ; le trouble panique, avec ou sans agoraphobie ; les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans ; le Trouble Anxiété Sociale ; l'état de stress post-traumatique (ESPT)».

b. Mécanisme d'action

La sertraline est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Elle agit sur les transporteurs 5-HTT pour lesquels il existe un polymorphisme génétique (allèle long L ou court S).

c. Études et résultats

Il semble que la réponse au traitement par la sertraline soit conditionnée par le génotype. Les porteurs homozygotes de l'allèle long, montrent des effets opposés au traitement.

Les individus ayant déclaré leur alcool-dépendance après 25 ans, rapportent une diminution des jours de consommation, et des jours de forte consommation, quand ils sont traités par la sertraline par rapport au placebo.

Les individus ayant déclaré leur alcool-dépendance de façon précoce (avant 25 ans), montrent moins de jours de consommation, et moins de jours de forte consommation, quand ils sont traités avec le placebo par rapport à la sertraline.

Cette vulnérabilité de certains patients explique le faible succès de plusieurs médicaments tels que la fluoxétine [909], la fluvoxamine [932] ou la sertraline [933].

L'efficacité de la sertraline dans l'atténuation du lien entre les troubles de l'humeur et la consommation d'alcool varie selon le génotype et l'âge de début de l'alcoolodépendance.

Les individus ayant une apparition précoce de leur alcoolodépendance montre plus de symptômes d'humeur que ceux ayant une apparition tardive de la pathologie. De fait, les effets de la sertraline sont plus importants sur les patients ayant un début précoce de la pathologie avec un génotype L'L', où elle est significativement associée à une alcoolisation plus fréquente et plus importante qu'avec le placebo.

L'hypothèse est donc qu'une humeur négative serait prédictive d'une alcoolisation, plus particulièrement chez les patients à déclaration précoce de la pathologie avec une expression importante du génotype 5-HTTLPR, et que la sertraline pourrait modifier ces relations.

Les individus ayant une déclaration précoce de leur alcoolodépendance, et qui sont homozygotes pour l'expression de l'allèle L du polymorphisme 5-HTTLPR, expérimentent un niveau d'anxiété plus important que leur niveau basal, et le traitement par placebo est associé à une plus faible intensité de la consommation nocturne d'alcool. À l'inverse, s'ils reçoivent la sertraline, leur niveau de consommation d'alcool n'est pas réduit. Cet effet est cliniquement corrélé au fait que ces homozygotes, qui ont un début précoce de la pathologie, ont généralement un haut niveau de consommation d'alcool.

d. Perspectives et limites d'utilisation

Les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine peuvent réduire l'anxiété chez les patients (anxiété sociale, troubles paniques). Néanmoins, certaines études ont montré qu'ils n'ont pas d'effet, voire qu'ils peuvent aggraver la consommation d'alcool, dans certains sous-groupes.

Chez ceux à déclaration précoce de la maladie avec un génotype L'L', ils peuvent augmenter l'anxiété, ce qui induit une augmentation de la consommation d'alcool. [934]

Chez les individus ayant une déclaration tardive de la pathologie, le traitement par la sertraline s'est montré supérieur au placebo. Des effets bénéfiques ont persisté pendant les 3 mois suivant le traitement, avec moins de jours de consommation et moins de jours de forte consommation. [929] Les individus porteurs de l'allèle S ne retirent aucun bénéfice à être traités par la sertraline. [931]

1.5.3. Autres

1.5.3.1. Amitifadine [935]

a. Molécule active

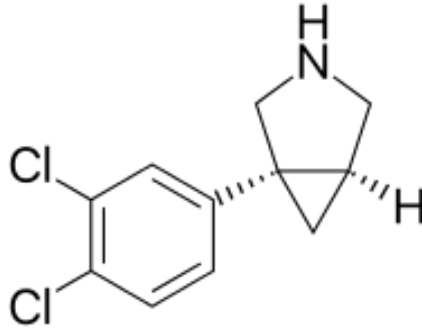


Figure 45 : Formule semi-développée de l'amitifadine

b. Mécanisme d'action

Dans l'objectif de développer une unique pharmacothérapie qui traiterait la co-occurrence de la dépression et de l'alcool-dépendance ; des antidépresseurs et des triples inhibiteurs de la recapture de neuromédiateurs ont été développés.

Ces agents recapturent la norépinephrine, la sérotonine et la dopamine, avec différentes intensités, via une action directe sur les transporteurs monoaminergiques concernés. [936] Ils pourraient être supérieurs aux classiques (simples ou doubles) inhibiteurs de la recapture des monoamines, notamment en termes d'efficacité, de vitesse d'apparition des effets et de tolérabilité.

L'amitifadine est l'un d'entre eux, ce qui lui confère la capacité de moduler les systèmes de neurotransmission.

c. Études et résultats

L'amitifadine a été sélectionnée en évaluation pour sa sécurité d'emploi et sa bonne tolérabilité. [937] Elle produit un puissant effet antidépresseur, constaté dans un essai clinique

multisite double aveugle contre placebo. [938] D'autres études ont montré une relation entre ce médicament et la diminution de la symptomatologie dépressive. [939]

Un moindre nombre d'études ont montré un avantage significatif de l' Amitifadine dans la réduction de la consommation d'alcool chez le patient dépressif. [940][941][942] Néanmoins, il semble que cette pharmacothérapie impacte directement la consommation d'alcool, et que son association au protocole thérapeutique soit nécessaire au succès du traitement. [943][944]

Les taux de binge drinking étaient significativement réduits par de faibles doses d' Amitifadine, selon une relation dose-effet. Mais les récompenses naturelles (sucrose) ne sont pas influencées. Contrairement à l'imipramine qui supprime efficacement le binge drinking, mais aussi la réponse au sucrose.

Une administration aiguë d' Amitifadine seule affecte fondamentalement le binge drinking et le comportement d'abstinence. Elle supprime sélectivement la motivation à consommer de l'alcool chez les rats alcoolo-dépendants, à des doses exerçant une action de type antidépressive dans les modèles comportementaux. [945]

d. Perspectives et limites d'utilisation

Les études cliniques indiquent que le binge drinking est associé au développement de symptômes dépressifs. [946][947] Par conséquent, les études qui identifient des composés efficaces dans le traitement du binge drinking et les symptômes dépressifs, pourraient avoir une implication significative en santé publique.

L' Amitifadine est efficace dans l'atténuation du binge drinking. De plus, elle atténue les conséquences négatives de l'abstinence : désespoir et anhédonie. L' Amitifadine pourrait donc être efficace pour atténuer la dépression secondaire à l'abstinence alcoolique.

Étant donné la sécurité de son profil d'utilisation, le faible risque de prise de poids, l'absence d'effets sexuels, et l'absence de risque d'abus ; l' Amitifadine pourrait constituer un traitement efficace de la co-occurrence de la dépression et de l'alcoolo-dépendance, tout en étant administrée à des doses sûres et bien tolérées par les humains.

1.5.3.2. Fluoxétine

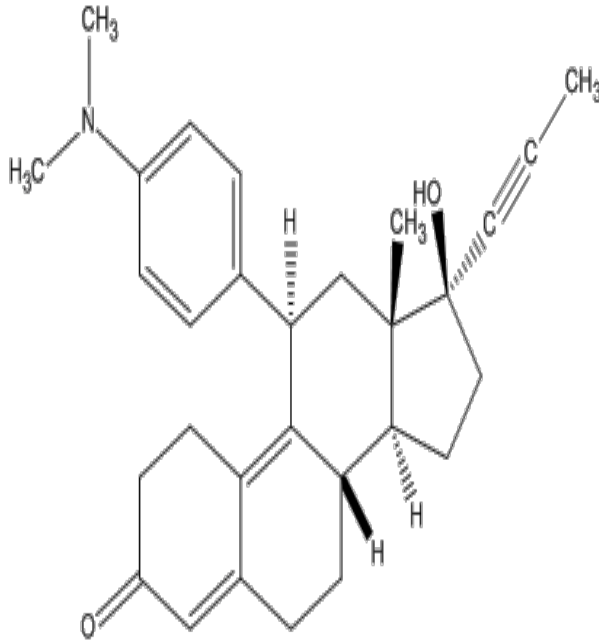
La fluoxétine est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, des troubles obsessionnels compulsifs, et de la boulimie.

Dans une étude contre placebo, elle a montré une réduction du craving pour l'alcool. [948]
Dans une étude ultérieure, il a été rapporté que le craving était réduit, mais il n'y avait pas de différence de résultats sur la consommation d'alcool.[949]

Des essais complémentaires sont nécessaires au positionnement éventuel de la fluoxétine dans la prise en charge thérapeutique de l'alcool-dépendance. Mais son action bénéfique sur le phénomène de craving pourrait en faire un traitement adjuvant intéressant.

1.6. Autres voies d'action : la mifépristone [950]

a. Molécule active et AMM



Avis de la Commission de la Transparence du 16/10/2013 :

La mifépristone est indiquée « Dans l'interruption de grossesse, la prescription et l'administration de mifépristone 200 mg, comprimé et de prostaglandines doivent respecter la législation en vigueur. Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association séquentielle avec un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63^{ème} jour d'aménorrhée ».

Figure 46 : Formule semi-développée de la mifépristone. [266]

b. Mécanisme d'action

La mifépristone est un antagoniste des récepteurs des glucocorticoïdes. Ce mécanisme lui confère une action antiprogestative.

La mifépristone stabilise le rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-pituitaro-surrénalien, et bloque la sensibilisation du CRF dans l'amygdale. [951] L'implication de ce mécanisme dans la réduction de la consommation compulsive d'alcool pourrait être corrélée à une altération de l'expression des gènes liés aux neuropeptides engagés dans le système de stress : CRF, vasopressine. [952][953]

c. Études et résultats

La mifépristone réduit la prise d'alcool chez les rats alcoolo-dépendants, mais pas chez les animaux non dépendants.

Dans une étude en double aveugle contre placebo chez l'Homme, la mifépristone a été administrée à raison de 600 mg par jour, par voie orale, pendant une semaine.

Il a été montré que la mifépristone permet une réduction substantielle des signaux induits par l'alcool et à l'origine du craving, comparativement au placebo.

La consommation d'alcool a été réduite pendant la première phase de traitement (une semaine), mais aussi au cours de la semaine suivant le traitement.

Pour la validation des résultats cliniques, un modèle de laboratoire évaluant les facteurs de risque de rechute au cours de l'abstinence a été utilisé. [954]

Les patients ont été traités par mifépristone à raison de 600 mg par jour, ou par placebo, pendant 7 jours. L'abstinence était nécessaire au cours des 3 derniers jours de cette phase. L'objectif était d'évaluer l'effet de la mifépristone au cours de l'abstinence précoce.

Une réduction significative des signaux inducteurs du craving a été associée à la mifépristone, comparativement au placebo, après une semaine de traitement.

Une diminution significative du nombre de verres d'alcool hebdomadaires consommés pendant, mais aussi après, le traitement par mifépristone a été observée.

Chez les patients traités par la mifépristone, une réduction significative des taux de gamma-GT, ALAT et ASAT au cours du suivi a été constatée. Cette évolution des marqueurs de la fonction hépatique n'est pas notifiée dans le groupe placebo, elle est spécifique de la mifépristone.

La réduction de ces marqueurs physiologiques corrobore les rapports de diminution de la consommation, et fournit une preuve de la sécurité hépatique de la mifépristone chez les patients alcoolo-dépendants. L'existence d'un effet bénéfique direct de la mifépristone sur la fonction hépatique reste à déterminer.

d. Perspectives et limites d'utilisation

La mifépristone montre plusieurs actions thérapeutiques :

- réduction du comportement compulsif d'alcoolisation
- réduction de la consommation excessive d'alcool
- réduction du craving chez les alcoolo-dépendants abstinents
- amélioration des marqueurs de la fonction hépatique chez des sujets ayant des antécédents de consommation excessive

Il n'a pas été observé d'effets indésirables majeurs suite à l'utilisation de la mifépristone. Elle a été bien tolérée au cours des essais, et a présenté l'avantage d'améliorer les marqueurs fonctionnels hépatiques.

Un traitement court d'une semaine par la mifépristone, dans les suites immédiates du sevrage, en association avec une prise en charge psychosociale, pourrait offrir une nouvelle approche thérapeutique de l'alcoolo-dépendance et optimiser les ressources de soins.

1.7. Synthèse des traitements en études

Les données actuelles de la littérature mettent en lumière de nombreuses substances constituant de potentielles options thérapeutiques dans la prise en charge de l'alcoolo-dépendance. Elles présentent chacune des caractéristiques qui leurs sont propres. (Tableau 1 p.223)

Chaque traitement peut être utilisé sur une population de patients présentant des caractéristiques individuelles particulières, ou une expression définie de la pathologie.

Le bon usage des pharmacothérapies disponibles aujourd'hui, et de celles qui le seront demain, repose donc sur une personnalisation des traitements.

Niveau d'action	Médicament	Paramètres influençant l'action	Posologie	Abstinence	Sevrage	Consommation globale	Craving - état basal	Craving - après 1 ^{er} verre	Nombre de verres par jour de consommation	Nombre de verres par jour de forte consommation	Nombre de jours de consommation	Nombre de jours de forte consommation	Contrôle de la consommation	Fréquence des effets indésirables	Autres bénéfices thérapeutiques
GABA	Topiramate	Polymorphisme	300 mg/j			+	+	+	+	+	+	+	+	+++	
	Zonisamide		400 mg/j			+	+		+					++	Troubles du sommeil Troubles de l'humeur
	Gabapentine		1800 mg/j	+		+	+							++	
			900 mg/j	+		+	+							+	
Glu	Oxybate de sodium		50 à 100 mg/kg/j	+	+	+	+	+	+	+				++	
	Ivermectine					+			+						Anxiété
	Mémantine	C.E.					+								
C.M.			20 mg/j			+									
C.E. Forte impulsivité			40 mg/j			+	+								
DA	Aripiprazole	Forte impulsivité	15 à 30 mg/j			+	+	+							Abus de plusieurs substances Symptômes psychopathologiques Impulsivité
	Quiétiapine		400 mg/j	+			+								Troubles du sommeil et de l'humeur Symptômes psychiatriques Impulsivité
	Olanzapine	Polymorphisme	5 mg/j 2,5 mg/j			+	+						+		
NA	Prazosine	16 mg/j				+	+	+	+	+					Anxiété, émotions négatives, stress
	Varenicline	Fumeurs				+	+	+							
5-HT	Ondansétron	Polymorphisme Sexe							+	+					
	Sertraline	AD de type B Polymorphisme							+	+					
	Amitifadine	Troubles dépressifs													Dépression secondaire à l'abstinence
Autre	Mifépristone		600 mg/j			+	+	+	+						Gamma-GT, ASAT, ALAT Stress

C.E. : Consommateurs excessifs ; C.M. : Consommateurs modérés ; AD : Alcool-dépendance

+ : Amélioration du paramètre clinique considéré + : Aggravation du paramètre clinique considéré

■ Traitements présentant le plus fort potentiel d'utilisation actuelle ■ Traitements autorisés dans l'alcool-dépendance (hors France)

Glu : Glutamate ; DA : Dopamine ; NA : Noradrénaline ; 5-HT : Sérotonine

Tableau 1 : Synthèse des traitements en étude constituant de potentielles pharmacothérapies dans la prise en charge de l'alcool-dépendance.

1.8. Personnalisation des traitements [955]

Il est établi que l'alcool-dépendance est une pathologie complexe. Ses voies de développement, et ses conséquences, sont nombreuses et variables d'un patient à l'autre. (Figure 47)

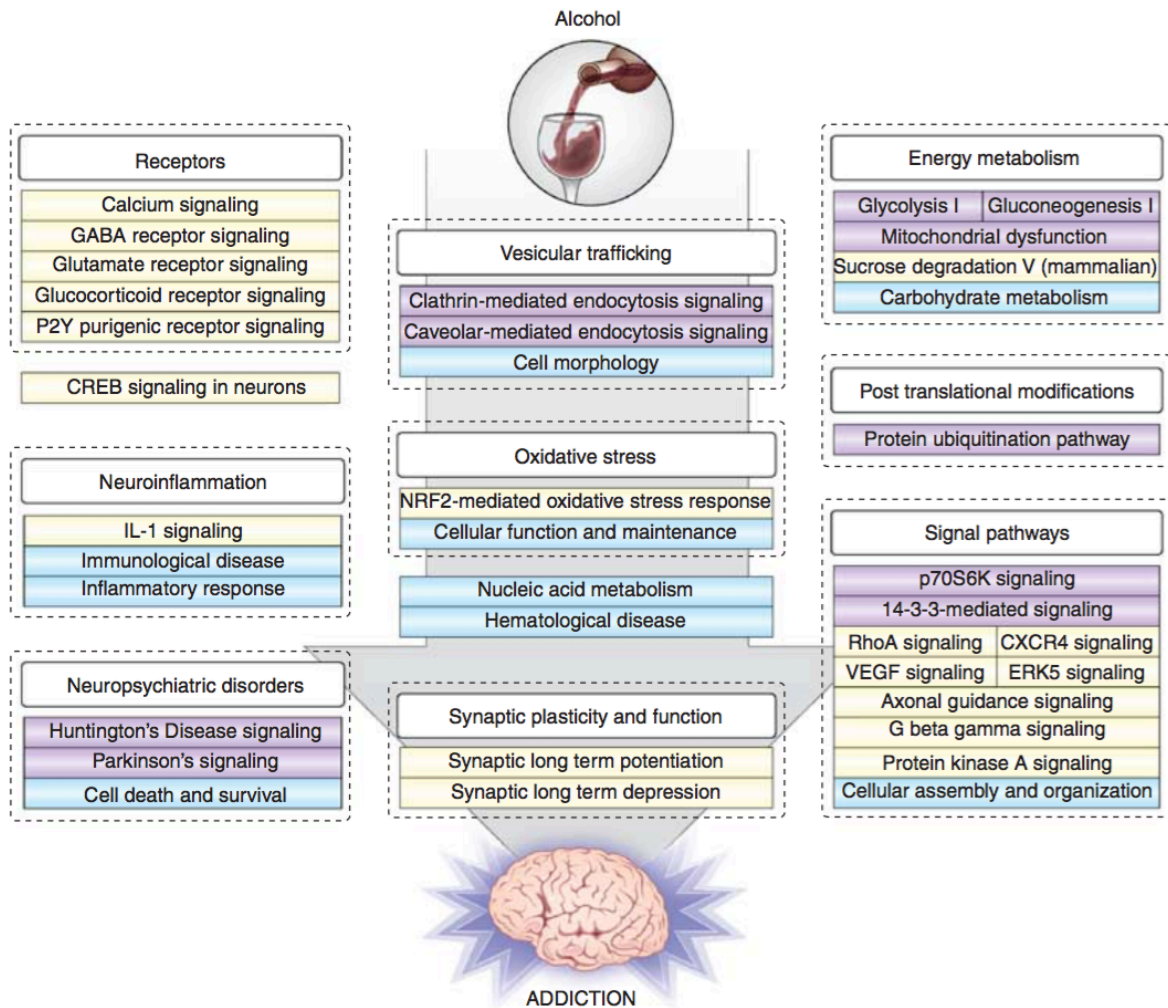


Figure 47 : Effets neurobiologiques de l'alcool suggérés par les études protéomiques. [955]

Il semble de plus en plus nécessaire, dans un objectif de réussite thérapeutique, de déterminer les paramètres individuels impliqués, en amont et en aval de la pathologie, pour choisir la pharmacothérapie la plus adaptée à chacun.

Le génotypage apparaît de plus en plus important dans la détermination du choix de la pharmacothérapie et de son succès. Parmi les médicaments allopathiques cités précédemment, ces données sont déjà établies pour la naltrexone, la sertraline, l'ondansétron, l'olanzapine et le topiramate. Il n'est pas exclu que d'autres médicaments soient concernés, et des études sur le sujet devraient permettre de développer les connaissances dans ce domaine.

Diverses études cherchent à établir des filtres statistiques appropriés, des analyses fonctionnelles étendues, des méthodes immunologiques, et d'autres méthodes complexes, pour améliorer l'utilisation clinique (et la recherche) des pharmacothérapies dans la prise en charge de l'alcool-dépendance.

Cette démarche est corrélée à une amélioration des outils diagnostiques, et des thérapies préventives. L'objectif est de permettre un séquençage des génomes et des protéomes, en procédure de routine.

Elle permettrait d'apporter des pharmacothérapies préventives aux individus ayant une prédisposition génétique ou psychosociale à l'alcool-dépendance. Mais aussi de recourir à une pharmacothérapie spécifique à chaque profil d'individu une fois la maladie déclarée. [956]

Il est également rapporté que des associations de traitements pourraient améliorer les résultats thérapeutiques. L'intérêt serait de recourir à des pharmacothérapies ciblant des troubles différents. Leur combinaison permettrait une meilleure prise en charge du patient, selon son profil d'expression de la pathologie. [957]

Ce raisonnement est d'ores et déjà intégré à la pratique clinique actuelle, mais cherche à se développer via des études permettant d'établir quelles associations montrent le plus de pertinence.

2) Phytothérapie

La recherche sur les médecines naturelles se concentre sur trois aspects de l'intoxication alcoolique :

- la diminution de la consommation d'alcool par l'inhibition de l'envie de boire, et donc la suppression de la prise d'alcool
- l'inhibition de l'absorption d'alcool dans le tractus gastro-intestinal, et donc la réduction de l'éthanolémie
- l'amélioration des fonctions métaboliques hépatiques, et donc l'accélération de l'élimination de l'alcool et de ses métabolites, et le soulagement des dommages tissulaires et cellulaires

Les plantes ayant le plus d'intérêt sont le Kudzu et l'Hovenia. Elles sont toutes les deux inscrites à la pharmacopée chinoise, parmi 600 remèdes capables de combattre l'ivresse.

Salvia miltiorrhiza est une autre plante ayant des vertus dans la réduction du craving. Plusieurs formules de plantes médicinales sont aussi communément utilisées pour réduire les symptômes associés à la consommation excessive d'alcool, telles que « ge-hua-jie-xing-tang », « zhi-ge- yin » et « wu-ling-san ».

Un complexe contenant le Kudzu, des herbes amères (gentiane, écorce de mandarine) et du bupleurum, a permis de réduire les scores obtenus au test AUDIT chez des individus ayant une consommation modérée à excessive.

Le mécanisme pourrait se faire par le daidzin, un inhibiteur de l'ALDH2 ; et le *Radix bupleuri* qui a des vertus protectrices non seulement en termes de toxicité hépatique, mais aussi en termes d'effets neurochimiques impliquant les endorphines, la dopamine et l'épinephrine.

[958]

2.1. **Kudzu** [959]

Il y a la racine de la plante, *Pueraria lobata*, et la fleur de la plante, *Puerariae flos*.

a. Molécule active et AMM

La racine de Kudzu (*Radix puerariae*) a été brevetée pour le traitement de l'alcoolodépendance. C'est le seul médicament naturel mentionné par le National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.

Pueraria lobata et *Pueraria flos* ont des composés différents. La racine contient des isoflavones tels que puerarine, daidzein et daidzin.[960]

b. Mécanisme d'action

Puerariae flos améliore l'élimination de l'acétaldéhyde et peut être utilisée dans le traitement de la « gueule de bois ».

Le daidzin (daidzein) est un isoflavone qui inhibe l'ALDH2 mitochondriale et accroît les taux d'acétaldéhyde. [961] Il confère à *Pueraria lobata* une activité similaire à celle du disulfirame. [962][963]

c. Études et résultats

Jusqu'ici des résultats contradictoires ont été obtenus au travers des études menées. Il a été montré que la racine de Kudzu supprime la prise volontaire d'alcool et les symptômes de sevrage alcoolique. [964] Mais les essais cliniques menés chez l'Homme, contre placebo, n'ont pas montré de réduction significative du craving et de la consommation d'alcool avec le Kudzu. [965]

Une étude a montré qu'un seul isoflavone, la puerarine, trouvé dans la racine de Kudzu, peut altérer la consommation d'alcool chez l'Homme. Ceci suggère que les motifs de consommation d'alcool sont influencés par l'administration de puerarine et que ce médicament botanique pourrait être un utile adjuvant dans le traitement de la consommation excessive d'alcool. [966]

d. Perspectives et limites d'utilisation

Les extraits de racine ne perturbent pas le cycle veille/sommeil des buveurs modérés. Ceci indique leur utilité comme traitement adjuvant dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, en étant dépourvu d'effet secondaire sur le sommeil.[967]

2.2. Hovenia

a. Molécule active et AMM

Les études sur l'*Hovenia dulcis* purifiée ont montré qu'elle contient de nombreux flavonoïdes dont la myricétine, la dihydromyricétine, l'hovenitine, la laricitrine et la quercétine.

La dihydromyricétine est un flavonoïde isolé à partir d'*Hovenia dulcis* et des thés. Il bloque l'intoxication alcoolique aiguë et la tolérance à l'alcool, et prévient les symptômes de sevrage.

b. Mécanisme d'action

Il est montré que la dihydromyricétine inhibe les effets de l'alcool sur les récepteurs GABA_A cérébraux, et bloque ainsi l'intoxication alcoolique et le sevrage alcoolique dans les modèles animaux.

Les extraits d'*Hovenia dulcis* améliorent l'activité de l'ALDH plus que celle de l'ADH.[968] Ils diminuent notablement la concentration sanguine d'éthanol, et promeut la clairance de l'éthanol.

Hovenia dulcis élimine l'excès de radicaux libres induits par la consommation d'alcool [968], et bloque la lipoperoxydation [969], soulage les lésions hépatiques et par conséquent évite le dysfonctionnement induit par l'alcool.

Hovenia dulcis montre aussi une activité neuroprotectrice contre la neurotoxicité induite par le glutamate dans l'hippocampe. [970]

Les flavonoïdes de l'*Hovenia dulcis* présentent des caractéristiques uniques. Ils semblent être des agents anti-cancer [971]–[974], protecteurs contre les lésions hépatiques [975][976], des agents anti-diabètes [977]–[979], et bloquer l'intoxication alcoolique.

c. Études et résultats

L'*Hovenia dulcis* a été fréquemment utilisée pour protéger le foie des lésions.[980][981][982][983]

Des effets thérapeutiques sur l'intoxication alcoolique et dans l'alcoolodépendance ont été observés.[984][968]

L'*Hovenia dulcis* pourrait soulager l'intoxication alcoolique efficacement en diminuant rapidement la concentration d'acétaldéhyde dans le foie et le sang.[985]

d. Perspectives et limites d'utilisation

La dihydromyricétine présente l'avantage de ne causer ni sédation, ni sommeil ni tolérance. [979][986][298]

L'*Hovenia dulcis* constitue donc un traitement adjuvant d'utilité dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, notamment en termes de protection contre les conséquences induites par la pathologie. Ses vertus protectrices lui confèrent également un statut de traitement préventif.

3) Homéopathie

3.1. Schéma général de la prise en charge homéopathique

Ce type de thérapie suit un schéma général de prise en charge. En premier lieu, il est nécessaire de définir le profil du patient et la difficulté médicale qu'il cherche à surmonter.

Le choix des souches homéopathiques utilisées est établi selon la symptomatologie du patient. C'est-à-dire en fonction de sa réaction propre aux atteintes physiopathologiques qu'il subit.

Le choix de la dilution de la souche est établi en fonction de la sensibilité du patient à la dite souche. Plus il y est sensible, plus il exprime des symptômes d'ordre psychiques, et plus la dilution sera haute. Inversement, moins il y est sensible, plus ses symptômes sont d'ordre physiques, et plus la dilution est basse.

La posologie et la fréquence des prises sont adaptées à la sévérité des symptômes du patient. Les prises sont espacées avec l'amélioration de la symptomatologie.

Après avoir établi le profil du patient, le protocole de prise en charge homéopathique de prise en charge de la dépendance peut être initié. Il est personnalisé, et spécifique à chaque patient.

3.2. Les différentes étapes de la prise en charge homéopathique [987]

3.2.1. Première étape

Elle constitue la phase de prise en charge de la dépendance physique. Elle permet d'obtenir une sensation physique de manque mineure, voire de d'annihiler. Elle dure 7 à 10 jours.

Parmi les différents symptômes de manque classiquement observés, le sommeil revient à la normale en 3 à 5 jours. D'autres n'apparaissent pas, tels que les nausées et vomissements, les diarrhées, la faiblesse physique, la perte totale d'énergie ou encore les vertiges.

Le succès de cette étape initiale permet de convaincre le consommateur de continuer la thérapie homéopathique. Dans l'alcool-dépendance, elle utilise différentes souches homéopathiques d'intérêt. Elles sont administrées à la posologie de 5 granules toutes les unes ou deux heures.

3.2.1.1. Lachesis mutus

Cette souche a pour objectif de lutter contre l'envie irrépressible de consommer de l'alcool. Elle s'adresse aux patients présentant un ou plusieurs des symptômes suivants :

- Troubles digestifs : nausées et vomissements, spasmes de l'estomac, hépatomégalie avec douleurs.
- Agitation.
- Tempérament extraverti, crises de colère, patient vindicatif, jaloux, ne supportant pas les limitations.
- Paranoïa.

Il est recommandé d'opter pour une dilution de *Lachesis mutus* à 15 CH.

3.2.1.2. Nux vomica

Cette souche vise la prise en charge des symptômes du syndrome de sevrage, tant sur les plans psychiques que physiques :

- Sentiment de colère, d'hyperexcitation, d'irritabilité, de haine, d'envie, de cruauté, de pragmatisme, pouvant s'exprimer en crise.
- Hyperesthésie.
- Troubles gastriques et intestinaux.
- Spasmes.
- Symptômes de convulsions épileptiformes.

IL est recommandé de prendre *Nux vomica* dans une dilution à 9 CH.

3.2.1.3. Arsenicum album

Cette souche est recommandée dans deux cas de figures. Elle s'adresse aux patients souffrant de perturbations particulières :

- Éthylisme décompensé : inquiétude, peur, insatisfaction de soi, frilosité, excitation motrice, asthénie prononcée.
- Troubles hépatiques et cutanés : furonculose, abcès, œdèmes palpébraux.

La dilution préconisée pour *Arsenicum album* est celle de 15 CH.

3.2.1.4. Natrum muriaticum

Cette souche se trouve notamment pertinente pour son effet antidépresseur, chez un patient présentant une alternance d'hyperémotivité et de dépression avec un tableau symptomatologique significatif :

- Perte de poids
- Œdèmes localisés
- Céphalées
- Larmolement
- Agoraphobie
- Réactions affectives paradoxales
- Évitement des proches
- Insomnie et terreurs

Cette souche est préférentiellement administrée à la dilution de 15 CH.

3.2.1.5. Opium

Elle est la souche de la prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique et de ses complications, telles que le delirium tremens ou l'encéphalopathie alcoolique. Un panel de symptômes permet de suggérer l'utilisation de l'opium :

- État d'obnubilation et de somnolence.
- Idéation euphorique.
- Hyperesthésie, surexcitation des sens : vue, odorat, ouïe, toucher.
- État de somnolence décompensée : la personne semble absente et ne parvient pas à dormir.

L'*Opium* est administré à la dilution de 15 CH.

3.2.2. Deuxième étape

Elle constitue la première étape de prise en charge du sevrage psychique. Il apparaît entre le 17^{ème} et le 25^{ème}, voire 30^{ème}, jour après arrêt de la consommation.

Il s'agit de mettre l'accent sur la motivation à arrêter de boire, de façon définitive. Il est fortement recommandé d'associer cette étape à une prise en charge psychosociale, et plus spécifiquement à une psychothérapie comportementale, continuée tout au long du traitement.

Elle peut utiliser une association de plusieurs souches : *Nux vomica* 15 CH, *Opium* 15 CH, *Hyoscyamus niger* 30 CH, *Gelsemium sempevirens* 15 CH. Elles sont choisies en fonction des caractéristiques du patient, et administrées à la posologie de 5 granules, 3 à 5 fois par jour, selon la gravité des symptômes.

Il existe différentes souches dites de « terrain », pouvant être utilisées à la posologie de 5 granules, 2 à 3 fois par jour.

3.2.2.1. Phosphorus

Cette souche est utilisée en cas d'éthylisme associé à des troubles hépatiques :

- Congestion hépatique
- Subictère
- Hépatite toxique
- Hépatite virale

Elle est administrée à la dilution de 15 CH.

3.2.2.2. Staphysagria

Cette souche est utilisée face à l'expression de symptômes psychiques tels que :

- La colère et la jalousie refoulées
- La susceptibilité allant jusqu'à la manie
- L'excitation
- Les tics du visage
- Les prurits psychogènes

La dilution préférentiellement choisie est celle de 15 CH.

3.2.2.3. Stramonium

Cette souche permet de remédier aux oscillations entre deux extrêmes, tels que la lumière et le noir. Elle agit sur une symptomatologie sévère :

- Excitation motrice
- Spasmes et convulsions
- Delirium tremens
- Insomnie et terreurs nocturnes
- Logorrhée incohérente
- Hallucinations provoquées par la peur

Il est préférable de recourir à une dilution haute de 30 CH.

3.2.2.4. Lachesis mutus

Cette souche est plus spécifique des troubles comportementaux que sont l'agitation et un tempérament extraverti défini par des poussées de colère, un caractère vindicatif, la jalousie, l'égoïsme ; chez une personne ne supportant pas les entraves et souffrant aisément de paranoïa.

Pour l'utilisation de *Lachesis mutus*, le choix s'oriente vers une dilution haute de 30 CH.

3.2.3. Troisième étape

Elle est mise en place le deuxième mois de traitement, autrement appelé « le mois du sourire ». Elle constitue une étape de rééquilibrage personnel et socioprofessionnel du patient.

Cette étape utilise les mêmes souches homéopathiques de « terrain » que celles auxquelles il est possible d'avoir recours dans la deuxième phase de traitement : *Phosphorus* 15 CH, *Staphysagria* 15 CH, *Stramonium* 30 CH, *Lachesis mutus* 30 CH.

Elles peuvent être administrées à la fréquence de 2 à 3 fois par jour.

3.2.4. Quatrième étape

Elle entre dans la continuité des étapes précédentes et se déroule donc de la fin du 2^{ème} mois à la fin du 4^{ème} mois.

L'objectif est de prendre en charge la seconde phase du sevrage psychique. Elle est rare, mais décisive. En effet, à la suite de la troisième étape, la patient peut éprouver la sensation d'un rétablissement complet et définitif, ce qui n'est pas nécessairement en accord avec la réalité de la pathologie. De là naît l'importance de la quatrième étape pour la prise de conscience de la responsabilité que détient le patient et lui permettre de parvenir à un contrôle définitif de sa dépendance.

Elle utilise les médicaments du schéma individuel prescrit lors de la deuxième étape de la prise en charge, incluant les souches de « terrain ». La posologie est adaptée à la fréquence et à la gravité des symptômes du patient.

3.2.5. Cinquième étape

Elle prend place au cours des deux derniers mois de traitement. L'accent doit être mis sur la prise en charge psychosociale. L'objectif est de renforcer les liens du patient avec son entourage, et ses facultés sociales.

Le traitement homéopathique peut être continué, en étant toujours adapté à la fréquence et à la sévérité des symptômes.

3.4. La place de l'homéopathie au sein de l'arsenal thérapeutique

Les options homéopathiques existantes peuvent constituer le point central de la prise en charge, ou être considérées comme un traitement adjuvant. Elles n'excluent en rien le recours aux méthodes plus traditionnelles que sont la prise en charge psychosociale et la pharmacothérapie allopathique.

Des résultats allant jusqu'à 68% de succès, après cinq ans de suivi, dans la prise en charge plusieurs dépendances confondues, font de l'homéopathie une option viable dans le traitement de l'alcool-dépendance.

Le traitement homéopathique a pour avantage notable sa sécurité d'emploi. Il n'occasionne ni surcharge de l'organisme, ni effets indésirables notables. L'un des bénéfices majeurs est l'absence d'interaction médicamenteuse. Elle conforte les paramètres de sécurité du traitement homéopathique en permettant une éventuelle poursuite, ou rechute, de la consommation de la substance psychoactive addictive, ou d'autres substances ou médicaments, sans craindre d'accidents.

S'ajoute à l'efficacité établie du traitement homéopathique et à sa sécurité d'emploi, son coût peu onéreux. La prise en charge homéopathique de la dépendance consitue donc une option thérapeutique intéressante et prometteuse.

CONCLUSION :

Il est établi que l'expression de l'alcool-dépendance a des origines biologiques, psychologiques et sociales. La grande variété des paramètres intervenant dans son initiation, son développement, son renforcement et son maintien, nécessite une approche pluridisciplinaire ; tant sur les plans de la recherche que de la prise en charge thérapeutique.

La prise en charge psychosociale constitue l'élément clé, comme en témoignent ses taux de réussite honorables. Elle mériterait donc d'être étendue, tant pour optimiser le repérage des usagers à risque (interventions brèves), que pour améliorer la qualité et le succès des soins (une ou plusieurs interventions psychosociales adaptées au patient).

La pharmacothérapie intervient en complément des interventions psychosociales. La dissociation de ces deux voies de prise en charge ne peut qu'affaiblir la réussite de la prise en charge de l'alcool-dépendance dans le temps.

Il est décisif d'établir les paramètres relatifs à la dépendance du patient concerné pour établir la stratégie thérapeutique à initier. Le succès de la pharmacothérapie est variable selon le sexe et l'âge du patient, ses caractéristiques génétiques, le dysfonctionnement neurobiologique impliqué dans son trouble lié à l'usage d'alcool, le type d'alcoolisation pratiqué, les conséquences de son mésusage, etc.

De surcroît, la stratégie thérapeutique varie dans le temps, au même titre que la pathologie et le patient évolue. Il est nécessaire de s'adapter aux symptômes, notamment en termes de craving, dans un objectif de consolidation et de maintien du succès thérapeutique ; ou pour faire face aux éventuelles rechutes expérimentées par le patient.

Le nombre important de molécules en études, brevetées, et de voies thérapeutiques potentielles analysées, ne mène malheureusement qu'à une pharmacothérapie de faible envergure, et de force thérapeutique insuffisante. Ceci est notamment lié à la grande variabilité interindividuelle existant. C'est pourquoi il est nécessaire d'ajuster les traitements au mieux au patient, en recourant à des combinaisons de traitements psychosociaux, allopathiques, phytothérapeutiques et homéopathiques.

D'autres options thérapeutiques, dépassant le champ des « classiques » prise en charge psychosociale et pharmacothérapie, voient le jour. Parmi elles, la stimulation cérébrale profonde offre des résultats intéressants. Cette approche thérapeutique innovante consiste en la stimulation des neurones du noyau subthalamique (récompense). Elle représente un nouvel espoir dans la prise en charge thérapeutique de l'alcool-dépendance.

FACULTÉ DE PHARMACIE



n° 4

NOM et Prénom :BELLEC Leslie.....

TITRE DE LA THESE

LES PERSPECTIVES DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE
L'ALCOOLO-DEPENDANCE

.....
.....

12 MAI 2016

Rennes, le 10-05-2016

Le Président de thèse : Pr Isabelle MOREL

Le Directeur de thèse :

Nicolas NARIE

VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes1.

D.ALIS

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales, « ALCOOL : Etymologie de ALCOOL ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cnrtl.fr/etymologie/alcool>. [Consulté le: 02-janv-2015].
- [2] « Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine ». [En ligne]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=d%C3%A9pendance>. [Consulté le: 17-sept-2015].
- [3] J. C. Sournia, *Histoire de l'alcoolisme*. Paris: Flammarion, 1986.
- [4] T. Trotter, « Essay medical, philosophical and chemical on drunkenness and its effects on the human body. », London, 1804.
- [5] P. Perrin, *Une croisade médicale contre l'alcoolisme*. Paris: Louis Arnette, 1945.
- [6] P. Perrin, *L'alcoolisme, problèmes médico sociaux, problèmes économiques*, Expansion scientifique. Paris, 1950.
- [7] T. Hirayama, « Epidemiology of cancer of oesophagus », *Jap J Pub Health*, vol. 2, p. 658-663, 1955.
- [8] Y. Wu et H. Loucks, « Carcinoma of esophagus or cardia of stomach. Analysis of 172 cases with 81 resections », *Ann Surg*, vol. 134, n° 6, p. 946-956, 1951.
- [9] A. Tuyns, G. Péquignot, et O. Jensen, « Le cancer de l'oesophage en Ille-et-Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac », *Bull. Cancer (Paris)*, 1977.
- [10] E. Jellinek, *The disease concept of alcoholism*, Hilhouse press. New Haven.
- [11] D. Nourrisson, *Crus et cuites : Histoire du buveur*, Librairie académique Perrin. 2013.
- [12] A. Jones et K. Jonsson, « Food-induced lowering of blood ethanol profiles and increased rate of elimination immediately after a meal. », *J Forensic Sci*, vol. 39, p. 1084-1093, 1994.
- [13] P. Wilkinson, A. Sedman, Sakmar, R. Erhart, D. Weidler, et J. Wagner, « Pharmacokinetics of alcohol after oral administration in the fasting state. », *J Pharmacokinet Biopharm*, vol. 5, p. 207-224, 1977.
- [14] L. Knight, H. Parkan, K. Brown, M. Miller, et D. Trate, « Delayed gastric emptying and decreased antral contractility in normal premenopausal women compared with men. », *Am J Gastroenterol*, vol. 92, p. 968-975, 1997.
- [15] S. Holt, « Observations on the relation between alcohol absorption and the rate of gastric emptying. », *Can Med Assoc J*, vol. 124, p. 267-277, 1981.
- [16] A. Jones, R. Hahn, et H. Stalberg, « Distribution of ethanol and water between plasma and whole blood ; inter and intra individual variations after administration of ethanol by intravenous infusion. », *Scand J Clin Lab Invest*, vol. 50, p. 775-780, 1990.
- [17] K. Goist et P. Sutker, « Acute alcohol intoxication and body composition in women and men. », *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 22, p. 811-814, 1985.
- [18] T. Li, J. Beard, W. Orr, P. Kwo, V. Ramchandani, et H. Thomasson, « Variation in ethanol pharmacokinetics and perceived gender and ethnic differences in alcohol elimination. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 24, p. 415-416, 2000.
- [19] M. Dufour, L. Arche, et E. Gordis, « Alcohol and the elderly. », *Clin Geriatr Med*, p. 127-141, 1992.
- [20] N. Dali-Youcef et J. Schlienger, « Métabolisme de l'alcool », *EMC Endocrinol. Nutr.*, vol. 10, n° 384, p. 10, 2012.

- [21] M. Thomas, J. Halsall, et J. Peters, « Role of hepatic acetaldehyde dehydrogenase in alcoholism : demonstration of persistent reduction of cytosolic activity in abstaining patients. », *Lancet*, vol. 2, p. 1057-1059, 1982.
- [22] H. Seitz, G. Egerer, U. Simanwski, R. Waldherr, et R. Ecker, « Human gastric alcohol dehydrogenase activity : effect of age, sex and alcoholism. », *Gut*, vol. 34, p. 1433-1437, 1993.
- [23] P. Haber, « Metabolism of alcohol by the human stomach. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 24, p. 407-408, 2000.
- [24] M. Pedrosa, R. Russell, J. Saltzman, B. Golner, et G. Dallal, « Gastric emptying and first-pass metabolism of ethanol in elderly subjects with and without atrophic gastritis. », *Scand J Gastroenterol*, vol. 31, p. 671-677, 1996.
- [25] H. Edenberg, « Regulation of the mammalian alcohol dehydrogenase genes. », *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, vol. 64, p. 295-341, 2000.
- [26] E. Baraona, C. Abittan, K. Dohmen, M. Moretti, et G. Pozzato, « Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 25, p. 502-507, 2001.
- [27] C. Lieber, « Ethnic and gender differences in ethanol metabolism. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 24, p. 417-418, 2000.
- [28] H. Takahashi, J. Lasker, A. Rosman, et C. Lieber, « Induction of P4502E1 in the human liver by ethanol is caused by a corresponding increase in encoding messenger RNA. », *Hepatology*, vol. 17, p. 236-245, 1993.
- [29] W. Lands, « A review of alcohol clearance in humans. », *Alcohol*, vol. 15, p. 147-160, 1998.
- [30] V. Mishin, A. Rosman, P. Basu, I. Kessova, C. Oneta, et C. Liebers, « Chlorzoxazone pharmacokinetics as a marker of hepatic cytochrome P4502E1 in humans. », *Am J Gastroenterol*, vol. 93, p. 2154-2161, 1998.
- [31] K. Salmela, I. Kessova, I. Tsyrov, et C. Lieber, « Respective roles of human cytochrome P450 2E1, 1A2 and 3A4 in the hepatic microsomal ethanol oxidizing system. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 22, p. 2125-2132, 1998.
- [32] E. Albano, S. French, et M. Ingelmann-Sundberg, « Hydroxyethyl radicals in ethanol hepatotoxicity. », *Front. Biosci.*, vol. 4, p. 533-540, 1999.
- [33] D. Argawal, T. Volkens, G. Hafer, et H. Goedde, « Erythrocyte aldehyde dehydrogenase : studies of properties and change in acute and chronic alcohol intoxication. », *Clin Biol Res*, vol. 232, p. 85-101, 1987.
- [34] D. Crabb, « Ethanol oxidizing enzymes : roles in alcohol metabolism and alcoholic liver disease. », *Prog Liver Dis*, vol. 13, p. 151-172, 1995.
- [35] P. Dickson, M. James, A. Heath, et G. Montgomery, « Effects of variation at the ALDH2 locus on alcohol metabolism, sensitivity, consumption, and dependence in Europeans », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 30, p. 1093-1100, 2006.
- [36] J. Rintala, P. Jaatinen, S. Parkilla, M. Sarviharaju, et K. Kiiianmaa, « Evidence of acetaldehyde adduct formation in rat brain after lifelong consumption of ethanol. », *Alcohol Alcohol*, vol. 35, p. 458-463, 2000.
- [37] A. Nanji, S. Zhao, S. Sadrzadeh, A. Dannenberg, S. Tahan, et D. Waxman, « Markedly enhanced cytochrome P450 2E1 induction and lipid peroxidation is associated with severe liver injury in fish oil-ethanol-fed rats. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 18, p. 1280-1285, 1994.
- [38] D. Wu et A. Cederbaum, « Ethanol and arachidonic acid produce toxicity in hepatocytes from pyrazole-treated rats with high levels of CYP2E1. », *Mol Cell Biochem*, vol. 204, p. 157-167, 2000.

- [39] M. Dematteis, « Avancées neurobiologiques dans le traitement des addictions. », *Courr. Addict.*, vol. 14, n° 4, p. 3-4, 2012.
- [40] J.-J. Chavagnat et D. Lévy-Chavagnat, « Alcoolodépendance : un nouveau paradigme thérapeutique », *Elsevier Masson SAS*, n° 543, 2014.
- [41] G. Di Chiara et A. Imperato, « Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. », *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 85, p. 5274-5278, 1988.
- [42] J. Nestoros, « Ethanol specifically potentiates GABA-mediated neurotransmission in feline cerebral cortex », *Science*, vol. 209, p. 708-710, 1980.
- [43] D. Lovinger, G. White, et F. Weight, « Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons », *Science*, vol. 243, p. 1721-1724, 1989.
- [44] M. Hayward, A. Schnaich-Borg, et J. Pintar, « Differential involvement of endogenous opioids in sucrose consumption and food reinforcement. », *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 85, p. 601-611, 2006.
- [45] J. Trigo, E. Martin-Garcia, et F. Berrendero, « The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. », *Drug Alcohol Depend.*, n° 108, p. 183-194, 2014.
- [46] D. Nutt, « The role of the opioid system in alcohol dependence. », *J Psychopharmacol*, vol. 28, n° 1, p. 8-22, 2014.
- [47] G. Keating, « Nalmefene: a review of its use in the treatment of alcohol dependence. », *CNS Drugs*, n° 27, p. 761-772, 2013.
- [48] J. Kissler, S. Sirohi, et D. Reis, « The one- two punch of alcoholism: role of central amygdala dynorphins/ κ -opioid receptors. », *Biol Psychiatry*, vol. 75, n° 10, p. 774-782, 2014.
- [49] G. Keating, « Nalmefene: a guide to its use in alcohol dependence. », *Drugs Ther Perspect*, n° 30, p. 10-15, 2014.
- [50] L. Terenius et B. Johansson, « The opioid systems: panacea and nemesis. », *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 396, n° 1, p. 140-142, 2010.
- [51] N. Hirose, K. Murakawa, et K. Takada, « Interactions among μ and δ -opioid receptors, especially putative $\delta 1$ - and $\delta 2$ -opioid receptors, promote dopamine release in the nucleus accumbens. », *Neuroscience*, vol. 135, n° 1, p. 215-225, 2005.
- [52] I. Kitchen, S. Slowe, et H. Matthes, « Quantitative autoradiographic mapping of μ -, δ - and κ -opioid receptors in knockout mice lacking the μ -opioid receptor gene. », *Brain Res*, vol. 778, p. 73-88, 1997.
- [53] D. Peckys et G. Landwehrmeyer, « Expression of μ , κ , and δ opioid receptor messenger RNA in the human CNS: a 33P in situ hybridization study. », *Neurosci*, vol. 88, p. 1093-1135, 1999.
- [54] S. Wee et G. Koob, « The role of the dynorphin- opioid system in reinforcing effects of drugs of abuse. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 210, p. 121-135, 2010.
- [55] G. Koob, « Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder. », *Curr Top. Behav Neurosci*, vol. 13, p. 3-20, 2013.
- [56] N. Marie et F. Noble, « Interactions entre le système opioïde et l'alcool. Intérêt pharmacologique des antagonistes opioïdes (naltrexone et nalméfène). », *Courr. Addict.*, vol. 15, n° 4, p. 12-14, 2013.
- [57] B. Walker, G. Valdez, et J. McLaughlin, « Targeting dynorphin/ κ opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence. », *Alcohol*, vol. 46, n° 4, p. 359-370, 2012.

- [58] S. Keller, J. Maddock, R. Laforge, W. Velicer, et H. Basler, « Binge drinking and health behavior in medical students », *Addict Behav*, vol. 32, p. 505-515, 2007.
- [59] P. Anderson, A. Gual, J. Colom, et INCA (trad), « Alcool et médecine générale. Recommandations cliniques pour le repérage précoce et les interventions brèves ». Paris, 2008.
- [60] L. Mørch, D. Johansen, et L. Thgesen, « Alcohol drinking, consumption patterns and breast cancer among Danish nurses: a cohort study. », *Eur J Public Health*, n° 17, p. 624-629, 2007.
- [61] M. Pascual, A. Blanco, O. Cauli, J. Minarro, et C. Guerri, « Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes longterm behavioural alterations in adolescents rats », *Eur J Neurosci*, vol. 25, p. 541-550, 2007.
- [62] J. L. Brown et P. A. Vanable, « Alcohol Use, Partner Type, and Risky Sexual Behavior among College Students : Findings from an event-level Study », *Addict. Behav.*, vol. 32, n° 12, p. 2940-2952, 2007.
- [63] C. Pérez-Díaz et M. Huré, « Violences, alcool et santé mentale », *Alcoologie Addictologie*, vol. 28, p. 39-48, 2006.
- [64] L. Bègue et B. Subra, « Alcohol and aggression : Perspectives on controlled and uncontrolled social information processing », *Soc. Personnal. Psychol. Compass*, vol. 2, p. 511-538, 2008.
- [65] B. Subra, D. Muller, L. Bègue, B. Bushman, et F. Delmas, « Automatic effects of alcohol and aggressive cues on aggressive thoughts and behaviors », *Soc Psychol Bull*, vol. 36, p. 1052-1057, 2010.
- [66] D. Nutt, L. King, W. Saulsbury, et C. Blakemore, « Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse », *Lancet*, vol. 369, p. 1047-1053, 2007.
- [67] O. Zerhouni, L. Bègue, G. Brousse, F. Carpentier, M. Dematteis, et L. Pennel, « Alcohol and violence in the emergency room : A review and perspectives from psychological and social sciences », *Int J Env. Res Public Health*, vol. 10, p. 4584-4606, 2013.
- [68] J. Richard, B. Thélot, et F. Beck, « Les accidents en France : évolution et facteurs associés », *Rev Epidemiol Sante Publique*, vol. 61, n° 3, p. 205-212, 2013.
- [69] H. Klingemann, « L'alcool et ses conséquences sociales : la dimension oubliée. », *Cph. OMS - Bur. Régional Eur.*, 2001.
- [70] C. Sanhueza, L. Garcia-Moreno, et J. Exposito, « Weekend alcoholism in youth and neurocognitive aging », *Psicothema*, vol. 23, p. 209-214, 2011.
- [71] M. De Bellis, A. Narasimhan, D. Thatcher, M. Keshavan, P. Soloff, et D. Clark, « Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 29, p. 1590-1600, 2005.
- [72] K. Courtney et J. Polich, « Binge drinking effects on EEG in young adult humans », *Int J Env. Res Public Health*, vol. 7, p. 2325-2336, 2010.
- [73] M. Anderson, M. Nokia, K. Govindaraju, et T. Shors, « Moderate drinking ? Alcohol consumption significantly decreases neurogenesis in the adult hippocampus », *Neuroscience*, vol. 224, p. 202-209, 2012.
- [74] C. Ehlers, E. Philips, G. Finnerman, D. Gilder, P. Lau, et J. Criado, « P3 components and adolescent binge drinking in Southwest California Indians », *Neurotoxicol Teratol*, vol. 29, p. 153-163, 2007.
- [75] A. Crego, F. Cadaveira, M. Parada, M. Corral, F. Caamano-Isorna, et S. Rodriguez Holguin, « Increased amplitude of P3 event-related potential in young binge drinkers », *Alcohol*, vol. 46, p. 415-425, 2012.

- [76] A. Goudriaan, E. Grekin, et K. Sher, « Decision making and binge drinking : a longitudinal study », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 31, p. 928-938, 2007.
- [77] E. Lopez-Caneda, F. Cadaveira, A. Crego, S. Doallo, M. Corral, et A. Gomez-Suarez, « Effects of a persistent binge drinking pattern of alcohol consumption in young people : a follow-up study using event-related potentials », *Alcohol Alcohol*, vol. 48, p. 464-471, 2013.
- [78] S. Campanella, P. Peigneux, G. Petit, F. Lallemand, M. Saeremans, et X. Noël, « Increased cortical activity in binge drinkers during working memory task : a preliminary assessment through a functional magnetic resonance imaging study », *PLOS ONE*, vol. 8, 2013.
- [79] L. Xiao, A. Bechara, Q. Gong, X. Huang, X. Li, et G. Xue, « Abnormal affective decision making revealed in adolescent binge drinkers using a functional magnetic resonance imaging study », *Psychol Addict Behav*, vol. 27, p. 443-454, 2013.
- [80] A. Schweinsburg, T. McQueeney, B. Nagel, L. Eyster, et S. Tapert, « A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers », *Alcohol*, vol. 44, p. 111-117, 2010.
- [81] T. Brumback, D. Cao, et A. King, « Effects of alcohol on psychomotor performance and perceived impairment in heavy binge social drinkers », *Drug Alcohol Depend*, vol. 91, p. 10-17, 2007.
- [82] D. Zeigler, C. Wang, R. Yoast, B. Dickinson, M. McCaffree, et C. Robinowitz, « The neurocognitive effects of alcohol on adolescents and college students », *Prev Med*, vol. 40, p. 23-32, 2005.
- [83] J. Townshend et T. Duka, « Binge drinking, cognitive performance and mood in a population of young social drinkers », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 29, p. 317-325, 2005.
- [84] J. Scaife et T. Duka, « Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern », *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 93, p. 354-362, 2009.
- [85] H. Lacaille et D. Duterte-Boucher, « Comparison of the deleterious effects of binge drinking-like alcohol exposure in adolescent and adult mice. », *J Neurochem*, vol. 132, n° 6, p. 629-641, 2015.
- [86] S. Bava et S. Tapert, « Adolescent brain development and the risk for alcohol and other drug problems », *Neuropsychol Rev.*, vol. 20, p. 398-413, 2010.
- [87] S. Blakemore, « Imaging brain development : the adolescent brain », *Neuroimage*, vol. 61, p. 397-406, 2012.
- [88] L. Squeglia, A. Schweinsburg, C. Pulido, et S. Tapert, « Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation : differential gender effects », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 35, p. 1831-1841, 2011.
- [89] F. Beck et J.-B. Richard, « La consommation d'alcool en France », *Press Med Elsevier Masson*, vol. 43, n° 10, p. 1067-1079, 2014.
- [90] A. Morel et J. Couteron, « Drogues : faut-il interdire ? », *Dunod Tend. Psy*, 2011.
- [91] S. Spilka, O. Le Nézet, E. Godeau, et F. Beck, « La consommation d'alcool parmi les collégiens en 2010 et les lycéens en 2011. », *BEH*, p. 16-18, 2013.
- [92] S. Spilka et O. Le Nézet, « Alcool, tabac et cannabis durant les "années lycée". », *OFDT*, 2013.
- [93] A. Chassevent et M. Bronnec, « Alcool et adolescence. », *Courr. Addict.*, vol. 15, n° 2, p. 10-14, 2013.
- [94] O. Le Nézet, « Les drogues à 17ans: premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011. », *Tendances*, vol. 79, 2012.

- [95] F. Beck, C. Léon, et J. Guillemont, « Consommations de boissons alcoolisées. Baromètre santé nutrition 2008 », *St.-Denis Inpes*, p. 162-182, 2009.
- [96] S. Spilka, O. Le Nézet, F. Beck, R. Guignard, et E. Godeau, « Alcool, tabac, cannabis et autres drogues illicites. La santé des collégiens », *St.-Denis Inpes*, p. 147-181, 2012.
- [97] S. Legleye, S. Spilka, O. Le Nézet, C. Hassler, et M. Choquet, « Alcool, tabac et cannabis à 16 ans », *Tendances*, vol. 64, p. 1-6, 2009.
- [98] F. Beck, G. De Peretti, et S. Legleye, « L'alcool donne-t-il un genre ? », *Trav. Genre Sociétés*, vol. 1, p. 141-160, 2006.
- [99] M. Huerta et F. Borgonovi, « Education, alcohol use and abuse among young adults in Britain », *Soc Sci Med*, vol. 71, p. 143-151, 2010.
- [100] S. Archie, A. Zangeneh Kazemi, et N. Akhtar-Danesh, « Concurrent binge drinking and depression among Canadian youth : prevalence, patterns, and suicidality », *Alcohol*, vol. 46, p. 165-172, 2012.
- [101] A. Morel, « Jeunes et alcool, Succès et échecs des politiques de santé », *Elsevier Masson Arch. Psychiatr.*, vol. 21, p. 172-173, 2014.
- [102] B. Laumon, B. Gadegbeku, L. Martin, M. Biecheler, et G. SAM, « Cannabis intoxication and fatal road crashes in France : population based case-control study », *Br. Med. J.*, vol. 332, n° 7553, p. 1298, 2005.
- [103] C. Prieur, « Combattre l'alcool au travail », *Le Monde Web*, 23-mai-2006.
- [104] L'EXPRESS.fr, « Synthèse d'études menées auprès de PME-PMI de Bretagne et Midi-Pyrénées par l'Anpaa », *L'Express*, 09-mars-2006.
- [105] J. Denimal, « Étude des pathologies survenant chez une population de pêcheurs de Boulogne-sur-Mer », *Cah. Anal. Données*, vol. 9, n° 1, p. 67-82, 1984.
- [106] « Les mésusages d'alcool en dehors de la dépendance. Usage à risque, usage nocif. Recommandations de la SFA 2003. », *Alcoologie Addictologie*, 2003.
- [107] K. Poikolainen, « Epidemiologic assessment of population risks and benefits of alcohol use », *Alcohol Alcohol*, vol. 1, p. 27-34, 1991.
- [108] S. Lemke, K. Schutte, P. Brennan, et R. Moos, « Sequencing the lifetime onset of alcohol-related symptoms in older adults : is there evidence for disease progression ? », *J Stud Alcohol*, vol. 66, p. 756-765, 2005.
- [109] D. Hasin, B. Grant, L. Cottler, et J. Blaie, « Nosological comparisons of alcohol and drug diagnoses : a multisite, multi-instrument international study. », *Drug Alcohol Depend*, vol. 47, p. 217-226, 1997.
- [110] M. Enoch, « Genetic and environmental influences on the development of alcoholism : resilience vs risk », *Ann N Acad Sci*, vol. 1094, p. 193-201, 2006.
- [111] C. David, G. Négaret, F. Dezé, E. Galle, et J. Bouget, « Les nouveaux aspects de la prise en charge de l'intoxication éthylique aiguë dans les services d'urgence. », *Médecine Thérapeutique*, vol. 11, n° 1, p. 56-63, 2005.
- [112] P. Batel, « Évolution des modes d'alcoolisation. », *Rev Prat*, vol. 61, p. 1364-1368, 2011.
- [113] « Alcoolodépendance : sevrage ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/showReco.html?recoId=1502>. [Consulté le: 24-janv-2015].
- [114] K. Keyes, R. Krueger, et B. Grant, « Alcohol craving and the dimensionality of alcohol use disorders », *Psychol Med*, vol. 41, n° 3, p. 629-640, 2011.
- [115] INPES/Mildt, « Drogues et dépendances, le livret d'information, état des connaissances ». INPES, mars-2007.
- [116] Guelfi JD et al., « American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux », *Paris Elsevier Masson*, 2002.

- [117] « Organisation Mondiale de la Santé. CIM-10/ICD-10. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. », *Paris Masson*, 1993.
- [118] « Le phénomène addictif : mieux le connaître pour mieux le combattre ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/r07-487/r07-487_mono.html. [Consulté le: 17-sept-2015].
- [119] « Proposition de résolution tendant à la création d'une commission d'enquête sur la politique nationale de lutte contre les drogues illicites : Rapport de la commission d'enquête sur la politique nationale de lutte contre les drogues illicites - tome I ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r02-321-1/r02-321-16.html#toc193>. [Consulté le: 17-sept-2015].
- [120] World Health Organization, « Global status report on alcohol, Geneva ». WHO, 2004.
- [121] American Psychiatry Association, « Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. DSM-5. », 2013.
- [122] American Psychiatric Association, « Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 4.ed. » 1994.
- [123] E. Loonis, « Notre cerveau est un drogué, vers une théorie générale des addictions », *Presses Universitaires du Mirail*, 1997.
- [124] A. Goodman, « Addiction : Definition and Implications », *Br. J. Addict.*, vol. 85, n° n°11, nov. 1990.
- [125] « OMS | Syndrome de sevrage ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/. [Consulté le: 18-sept-2015].
- [126] F. Paille, H.-J. Aubin, C. Gillet, et A. Rigaud, « Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement », *Alcoologie Addictologie*, vol. 37, n° 1, p. 5-84, 2015.
- [127] US Department of health & human services, « Helping patients who drink too much. A clinician's guide. », *Natl. Inst. Alcohol Abuse Alcohol.*, 2007.
- [128] B. Nalpas, « L'alcoolisme et ses conséquences, une maladie orpheline. », *Courr. Addict.*, vol. 2, n° 15, p. 15-17, 2013.
- [129] B. P. Roques, « La dangerosité des drogues : mécanismes neurobiologiques des addictions et approches thérapeutiques », *Ms 2000*, vol. 16, n° n°12, p. 1346-1354, déc. 2000.
- [130] M. Schuckit, « Drug and alcohol abuse : a clinical guide to diagnosis and treatment. 6th edition ». New York : Springer, 2006.
- [131] S. Sabia, A. Elbaz, et A. Britton, « Alcohol consumption and cognitive decline in early old age. », *Neurology*, vol. 4, n° 82, p. 332-339, 2014.
- [132] B. Walker et G. Koob, « Pharmacological evidence for a motivational role of κ -opioid systems in ethanol dependence. », *Neuropsychopharmacology*, vol. 33, p. 643-652, 2008.
- [133] B. Rueff, « Les maladies de l'alcool », *Paris John Libbey Eurotext*, p. 97-100, 1995.
- [134] S. Sieri, V. Krogh, C. Saieva, et D. Grobbee, « Alcohol consumption patterns, diet and body weight in 10 European countries », *Eur J Clin Nutr*, vol. 63, n° 4, p. 81-100, 2009.
- [135] A. Pitel, H. Beaunieux, T. Witowski, F. Vabret, B. Guillery-Girard, et P. Quinette, « Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 31, n° 7, p. 1169-78, 2007.
- [136] S. Guérin, A. Laplanche, A. Dunant, et C. Hill, « Alcohol-attributable mortality in France », *Eur J Public Health*, vol. 23, p. 588-93, 2013.
- [137] S. Renaud et M. De Lorgeril, « Wine, alcohol, platelets and the French Paradox for coronary heart disease? », *Lancet*, vol. 339, n° 8808, p. 1523-1526, 1992.

- [138] S. Renaud, R. Guéguen, P. Conard, D. Lanzmann-Petithory, J. Orgogozo, et O. Henry, « Moderate wine drinkers have lower hypertension-related mortality: a prospective cohort study in French men. », *Am J Clin Nutr*, vol. 3, n° 80, p. 621-625, 2004.
- [139] M. Oliveira, E. Badia, et M. Carbonneau, « Potential anti- atherogenic cell action of the naturally occurring 4-O-methyl derivative of gallic acid on Ang II-treated macrophages. », *FEBS Left*, n° 577, p. 239-244, 2004.
- [140] M. Shafiee, M. Carbonneau, N. Urban, B. Descomps, et C. Leger, « Grape and grape seed extract capacities at protecting LDL against oxidation generated by Cu²⁺, AAPH or SIN-1 and at decreasing superoxide THP-1 cell production. A com- parison to other extracts or compounds. », *Free Radic Res*, vol. 5, n° 35, p. 573-584, 2003.
- [141] E. Cartron, M. Carbonneau, G. Fouret, B. Descomps, et C. Leger, « Specific antioxidant activity of caffeoyl derivatives and other natural phenolic compounds: LDL protection against oxidation and decrease in the proinflammatory lysophosphatidylcholine production. », *J Nat Prod*, vol. 4, n° 64, p. 480-486, 2001.
- [142] M. Carbonneau, « Les effets sur la santé des polyphénols du vin et du raisin sont-ils à rechercher seulement dans leur capacité anti-oxydante ou bien dans leur capacité à moduler des effets cellulaires ? », *Prog Agric Vitic*, vol. 21, n° 123, p. 414-420, 2006.
- [143] Y. Juillièrre, G. Bossier, et J. Schwartz, « Le vin : bon pour toutes les pathologies cardiovasculaires ? », *Journ. Eur. Société Fr. Cardiol.*, vol. 43, p. 852-857, 2014.
- [144] V. Leuenberger, P. Gache, A. Rieder-Nakhlé, et K. Sutter, « Hypertension artérielle et consommation d'alcool », *Rev Med Suisse*, vol. 2, n° 78, p. 2041-2046, 2006.
- [145] B. Casolla, N. Dequatre-Ponchelle, et C. Rossi, « Heavy alcohol intake and intracerebral hemorrhage : characteristics and effect on outcome. », *Neurology*, vol. 11, n° 79, p. 1109-1115, 2012.
- [146] M. Ramstedt, « Alcohol and pancreatitis mortality in the population level : experiences from 14 western countries », *Addiction*, vol. 99, p. 1255-1261, 2004.
- [147] W. Maddrey, « Alcohol-induced liver disease », *Clin Liver Dis*, vol. 4, p. 1255-1261, 2000.
- [148] J. Hepatol, « EASL clinical practical guidelines : management of alcoholic liver disease », *Eur. Assoc. Study Liver*, 2012.
- [149] L. Thygesen, P. Mikkelsen, T. Andersen, et H. Tonnesen, « Cancer incidence among patients with alcohol use disorders-long-term follow up », *Alcohol Alcohol*, vol. 44, n° 4, p. 387-391, 2009.
- [150] E. Rossi, J. Hung, et J. Beilby, « Folate levels and cancer morbidity and mortality: prospective cohort study from Busselton. », *Ann Epidemiol*, n° 16, p. 206-212, 2006.
- [151] L. Baglietto, D. English, D. Gertig, J. Hopper, et G. Giles, « Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast cancer risk? Prospective cohort study. », vol. 311, n° 7520, p. 807-811, 2005.
- [152] A. Tjonneland, J. Christensen, et A. Olsen, « Folate intake, alcohol and the risk of breast cancer among post-menopausal women in Denmark. », *Eur J Clin Nutr*, n° 60, p. 280-286, 2006.
- [153] D. Chisholm, J. Rehm, M. Van Ommeren, et M. Monteiro, « Reducing the Global Burden of Hazardous Alcohol Use : a Comparative Cost-Effectiveness Analysis », *Journal of Studies on Alcohol*, 2004.
- [154] « International statistics on alcoholic beverages », *Finn. Found. Alcohol. Stud.*, vol. 27, 1977.
- [155] J. Lasterade, « L'alcoolisme sur la table », *Libération*, 07-oct-2006.
- [156] M. Schuckit, « Alcohol-use disorders », *Lancet*, vol. 373, n° 9662, p. 492-500, 2009.

- [157] C. Palle, « Drogues et addictions : données essentielles. », *St.-Denis Plaine OFDT*, 2013.
- [158] D. Richard et J. Senon, « Valleur M. Dictionnaire des drogues et des dépendances. », *Paris Larousse*, 2009.
- [159] K. Bloomfield, A. Allamani, et F. Beck, « Gender, culture and alcohol problems: a multi-national study. », *Berl. Charite - Campus Benjamin Frankl.*, 2005.
- [160] F. Perea et J. Morenon, « Langage et clinique de l'alcoolisme », *LACIS*, 2009.
- [161] « Alcool : pour en finir avec les idées reçues ! Clichés et réalité ». INPES, 24-oct-2000.
- [162] M. Cognat-Brageot, P. Louville, et F. Limosin, « Comorbidités psychiatriques dans l'alcoolodépendance. », *Courr. Addict.*, vol. 2, n° 15, p. 18-20, 2013.
- [163] Direction générale de la santé, « Lutte contre l'alcoolisme, le dispositif spécialisé en 2003 ». 2003.
- [164] « Observatoire français des drogues et toxicomanies ». 2005.
- [165] OFDT, « Drogues et addictions : données essentielles. », *St.-Denis Plaine OFDT*, 2013.
- [166] World Health Organization, « International Agency for Research on Cancer. Alcohol drinking », *Lyon*, vol. 44, p. 1-416, 1988.
- [167] M. Schütze, H. Boeing, T. Pischon, et et al., « Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study », *Br. Med. J.*, vol. 342, 2011.
- [168] « Les cancers colorectaux et du sein sont associés à la consommation d'alcool, prévient le CIRC (Press Release N° 175) », 28-mars-2007. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.iarc.fr/fr/media-centre/pr/2007/pr175.html>. [Consulté le: 24-sept-2015].
- [169] N. Allen, V. Beral, et D. Casabonne, « Moderate intake and cancer incidence in women. », *J Nati Cancer Inst*, vol. 101, p. 296-305, 2009.
- [170] J. Rehm, C. Mathers, S. Popova, M. Thavorncharoensap, Y. Teerawattananon, et J. Patra, « Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders ». *Lancet*, 2009.
- [171] D. Raistrick, N. Heather, et C. Godfrey, « Review of the effectiveness of treatment for alcohol problems », *Lond. Natl. Health Serv. Natl. Treat. Agency Subst. Misuse*, p. 212, 2006.
- [172] M. Levivier, « L'entretien de liaison alcoologique : abords langagiers », *Parentalité Addict.*, vol. 16, 2010.
- [173] Z. Nasreddine, N. Phillips, V. Bédirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, et I. Collin, « The Montreal cognitive assessment, MoCA : a brief screening tool for mild cognitive impairment », *J Am Geriatr Soc*, vol. 53, n° 4, p. 695-9, 2005.
- [174] G. T. Wilson, « Alcohol and human sexual behavior », *Behav. Res. Ther.*, vol. 15, n° 3, p. 239-252, 1977.
- [175] K. Conigrave, Degenhardt, Whitfield, Saunders, Helander, et Tabakoff, « CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use : the WHO/ISBRA collaborative project », *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 26, p. 332-339, 2002.
- [176] Devgun, Dunbar, Hagart, Martin, et Ogston, « Effects of acute and varying amounts of alcohol consumption on alkaline phosphatase, aspartate transaminase, and gamma-glutamyltransferase », *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 9, n° 3, p. 235-237, 1985.
- [177] Whitfield, « Gamma glutamyl transferase », *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, vol. 38, p. 263-355, 2001.
- [178] Meerkerk, Njoo, Bongers, Trienekens, et Oers, « Comparing the diagnostic accuracy of carbohydrate-deficient transferrin, gammaglutamyltransferase, and mean cell Volume in a general practice population », *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 23, n° 6, p. 1052-1059, 1999.

- [179] H. Stibler, « Carbohydrate-deficient transferrin in serum : an new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed », *Am. Assoc. Clin. Chem.*, p. 2029-2037, 1991.
- [180] Mikkelsen, Kanitz, Nilssen, et Huseby, « Carbohydrate-deficient transferrin : marker of actual alcohol consumption or chronic alcohol misuse ? », *Alcohol Alcohol*, vol. 33, n° 6, p. 646-650, 1998.
- [181] M. Monteiro et J. Masur, « Monitoring alcoholism treatment : the appropriateness of choice between gamma-GT or MCV evaluation after a short time of abstinence », *Alcohol*, n° 3, p. 223-226, 1986.
- [182] Anton, Stout, Roberts, et Allen, « The effects of drinking intensity and frequency on serum carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyl transferase levels in outpatient alcoholics. », *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 22, n° 7, p. 1456-1462, 1998.
- [183] Brienza et Stein, « Alcohol use disorders in primary care : do gender-specific differences exist ? », *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 17, n° 5, p. 387-397, 2002.
- [184] Sharpe, « Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence », *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 38, p. 652-664, 2001.
- [185] D. Hasin, C. O'Brien, M. Auriacombe, G. Borges, K. Bucholz, et A. Budney, « DSM-5 criteria for substance use disorders : recommendations and rationale », *Am J Psychiatry*, vol. 170, p. 834, 2013.
- [186] Allen, Litten, Fertig, et Babor, « A review of research on the Alcohol Use Disorders Identification Test (Audit) », *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 21, n° 4, p. 613-619, 1997.
- [187] P. Gache, P. Michaud, U. Landry, et C. Acietto, « The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care : reliability and validity of a French version », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 29, n° 11, p. 2001-2007, 2005.
- [188] Babor, Higgins-Biddle, Saunders, et Monteiro, « The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care », *Geneva World Health Organ. WHOMSDMSB*, 2001.
- [189] P. Michaud, P. Gache, P. Batel, et P. Arwidson, « Intervention brève auprès des buveurs excessifs », *Rev Prat Médecine Générale*, vol. 17, p. 281-289, 2003.
- [190] M. Bohn, Babor, et Kranzler, « The Alcohol Use Disorders Identification Test (Audit) : Validation of a screening instrument for use in medical settings », *J. Stud. Alcohol*, vol. 56, p. 423-432, 1995.
- [191] K. Bush, D. Kivlahan, M. McDonell, S. Fihn, et K. Bradley, « The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C) : an effective brief screening test for problem drinking », *Arch Intern Med*, vol. 158, p. 1789-1795, 1998.
- [192] K. Bradley, A. DeBenedetti, R. Volk, E. Williams, D. Frank, et D. Kivlahan, « AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 31, p. 1208-17, 2007.
- [193] A. Rubinsky, D. Kivlahan, R. Volk, C. Maynard, et K. Bradley, « Estimating risk of alcohol dependence using alcohol screening scores », *Drug Alcohol Depend*, vol. 108, n° 1-2, p. 29-36, 2010.
- [194] P. Gache, « Repérage et diagnostic des malades de l'alcool », *Rev Prat*, vol. 49, p. 375-378, 1999.
- [195] L. Sobell, M. Sobell, et S. Agrawal, « Self-change and dual recoveries among individuals with alcohol and tobacco problems : current knowledge and future directions », *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 26, n° 12, p. 1936-1938, 2002.

- [196] Société Française d'Alcoologie, « Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage. Conférence des consensus 2001 », *Alcoologie Addictologie*, p. 109-388, 2001.
- [197] « Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. », *Lond. Eur. Med. Agency*, p. 17, 2010.
- [198] Société Française d'Alcoologie, « Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. Conférence de consensus 1999 », *Alcoologie Addictologie*, 1999.
- [199] « National Collaborating Centre For Mental Health. Alcohol-use disorders : diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence », *Leic. Br. Psychol. Soc.*, 2011.
- [200] « Sevrage simple en alcool, référentiel de bonnes pratiques cliniques », *Société Fr. Alcoologie*, 2006.
- [201] P. Haber, « Australia, Departement of Health and Ageing. Guidelines for the treatment of alcohol problems », *Canberra Dep. Health Ageing*, 2009.
- [202] Société Française d'Alcoologie et Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, « Conférence de consensus Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant ». Maison de la Chimie - Paris, 1999.
- [203] M. Schuckit, « Drug and alcohol abuse : a clinical guide to diagnosis and treatment. 6th edition », *N. Y. Springer*, 2006.
- [204] E. Kaner, F. Beyer, H. Dickinson, E. Pienaar, F. Campbell, et C. Schlesinger, « Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 18, n° 2, 2007.
- [205] M. Fleming, K. Barry, L. Manwell, K. Johnson, et R. London, « Brief physician advice for problem alcohol drinkers. A randomized controlled trial in community-based primary care practices », *JAMA*, p. 1039-45, 1997.
- [206] G. Sechi et A. Serra, « Wernicke's encephalopathy : new clinical settings and recent advances in diagnosis and management », *Lancet Neurolgy*, p. 442-55, 2007.
- [207] M. Ambrose, S. Bowden, et G. Whelan, « Thiamine treatment and working memory function of alcohol-dependant people : preliminary findings », *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 25, n° 1, p. 112-116, 2001.
- [208] E. Day, P. Bentham, R. Callaghan, T. Kuruvilla, et S. George, « Thiamine for Wernicke-Korsakoff syndrome in people at risk from alcohol abuse », *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004.
- [209] L. Amato, S. Minozzi, S. Vecchi, et M. Davoli, « Benzodiazepines for alcohol withdrawal », *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010.
- [210] D. Berdoz, C. Chapuis, et J. Daepfen, « Prise en charge du syndrome de sevrage d'alcool », *Schweiz Med-Forum*, p. 235-40, 2005.
- [211] H. Myrick et R. F. Anton, « Treatment of alcohol withdrawal. », *Alcohol Health Res. World*, 1998.
- [212] J. Sullivan, K. Sykora, J. Schneiderman, C. Naranjo, et E. Sellers, « Assessment of alcohol withdrawal : the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar) », *Br. J. Addict.*, vol. 84, n° 11, p. 1353-1357, 1989.
- [213] P. Cushman, R. Forbes, W. Lerner, et M. Stewart, « Alcohol withdrawal syndromes : clinical management with lofexidine », *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 9, n° 2, p. 103-108, 1985.
- [214] M. Mayo-Smith, « Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. », *Am. Soc. Addict. Med. Work. Group Pharmacol. Manag. Alcohol Withdrawal JAMA*, 1997.

- [215] M. Bayard, J. McIntyre, et Hill, « Alcohol withdrawal syndrome », *Am. Fam. Physician*, p. 1443-1450, 2004.
- [216] J. Daeppen, P. Gache, U. Landry, E. Sekera, V. Schweizer, et S. Gloor, « Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal : a randomized treatment trial », *Arch Intern Med*, vol. 162, n° 10, p. 1117-21, 2002.
- [217] ANSM, « État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France ». déc-2013.
- [218] L. Amato, S. Minozzi, et M. Davoli, « Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the alcohol withdrawal syndrome », *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011.
- [219] J. Sonne, P. Andreasen, S. Loft, M. Dossing, et F. Andreasen, « Glucuronidation of oxazepam is not spared in patients with hepatic encephalopathy », *Hepatology*, vol. 11, n° 6, p. 951-956, 1990.
- [220] C. Cook, P. Hallwood, et A. Thomson, « B Vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse », *Alcohol Alcohol*, vol. 33, n° 4, p. 317-336, 1998.
- [221] S. Meier et J. Daeppen, « Prévalence, prophylaxie et traitement de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Quelle dose et quel mode d'administration de la thiamine ? », *Rev. Médicale Suisse*, 2005.
- [222] Furtwaengler et de Visser, « Lack of international consensus in low-risk drinking guidelines », *Drug Alcohol Rev.*, vol. 32, n° 1, p. 11-18, 2013.
- [223] H.-J. Aubin, « L'abstinence à tout prix ? », *Alcoologie Addictologie*, vol. 22, n° 4, p. 279-280, 2000.
- [224] S. Adamson, N. Heather, V. Morton, et D. Raistrick, « UKATT Research Team. Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems : II. Treatment outcomes. », *Alcohol Alcohol*, vol. 45, n° 2, p. 136-142, 2010.
- [225] M. Sobell et L. Sobell, « Controlled drinking after 25 years : how important was the great debate ? », *Addiction*, vol. 90, n° 9, p. 1149-1153, 1995.
- [226] J. Amsterdam (van) et W. Brink (van den), « Reduced-risk drinking as a viable treatment goal in problematic alcohol use and alcohol dependence. », *J Psychopharmacol*, vol. 11, p. 987-997, 2013.
- [227] B. Trojak, V. Meille, et B. Bonin, « Les bénéfices d'une stratégie de réduction de la consommation. », *Courr. Addict.*, vol. 2, n° 16, p. 18-19, 2014.
- [228] D. Dawson, T. Li, S. Chou, et B. Grant, « Transitions in and out of alcohol use disorders : their associations with conditionnal changes in quality of life over a 3-year follow up interval », *Alcohol Alcohol*, vol. 44, n° 1, p. 84-92, 2009.
- [229] J. Rehm, K. Shield, G. Gmel, X. Rhem, et U. Frick, « Modeling the impact of alcohol dependence on mortality burden and the effect of available treatment interventions in the European Union. », *Neuropsychopharmacology*, vol. 23, n° 2, p. 89-97, 2013.
- [230] J. Rehm, M. Rehm, H. Alho, A. Allamani, H. Aubin, G. Buhringer, J. Daeppen, U. Frick, A. Gual, et N. Heather, « Alcohol dependence treatment in the EU : a literature search and expert consultation about the availability and use of guidelines in all EU countries plus Iceland, Norway, and Switzerland », *Int J Alcohol Drug Res*, vol. 2, n° 2, p. 53-67, 2013.
- [231] S. J. Adamson et J. D. Sellman, « Drinking goal selection and treatment outcome in out-patients with mild-moderate alcohol dependence. », *Drug Alcohol Rev.*, vol. 20, n° 4, p. 351-359, 2001.
- [232] W. Miller et P. Wilbourne, « Mesa Grande : a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders », *Addiction*, vol. 97, n° 3, p. 265-277, 2002.

- [233] T. Apodaca et R. Longabaugh, « Mechanisms of change in motivational interviewing : a review and preliminary evaluation of the evidence », *Addiction*, vol. 104, n° 5, p. 705-715, 2009.
- [234] W. Miller et S. Rollnick, « Motivational interviewing : preparing people to change addictive behavior », *N. Y. Guilford Press*, 1991.
- [235] S. Michie, C. Whittington, Z. Hamoudi, F. Zarnani, G. Tober, et R. West, « Identification of behavior change techniques to reduce excessive alcohol consumption », *Addiction*, vol. 107, n° 8, 2012.
- [236] Expertise collective de l'Inserm, « Conduites addictives chez les adolescents. Usages, prévention et accompagnement », *ITMO Santé Publique - Aviesan*, 2014.
- [237] A. O'Donnell, P. Anderson, et D. Newbury-Birch, « The impact of brief alcohol interventions in primary healthcare : a systematic review of reviews », *Alcohol Alcohol*, vol. 49, n° 1, p. 66-78, 2014.
- [238] P. Jeammet, « Les parents, premiers acteurs de la prévention. », *Santé Homme*, vol. 398, p. 25-26, 2008.
- [239] AIRDDS et G. Benec'h, « Aide mémoire. Les jeunes et l'alcool. Prévenir les conduites à risque », *Dunod*, 2014.
- [240] T. F. Babor et M. Grant, « A randomized clinical trial of brief interventions in primary health care : summary of a WHO project », *Addiction*, vol. 89, n° 6, p. 657-678, 1994.
- [241] J. Bray, A. Cowell, et J. Hinde, « A systematic review and meta-analysis of health care utilization outcomes in alcohol screening and brief intervention trials », *Med Care*, p. 287-94, 2011.
- [242] J. McQueen, T. Howe, L. Allan, D. Mains, et V. Hardy, « Brief interventions for heavy alcohol users admitted to general hospital wards », *Cochrane Database Syst Rev*, 2011.
- [243] M. Berglund, S. Thelander, M. Salaspuro, J. Franck, S. Andréasson, et A. Ojehagen, « Treatment of alcohol abuse : an evidence-based review », *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 27, n° 10, p. 1645-56, 2003.
- [244] E. Whitlock, M. Polen, C. Green, T. Orleans, et J. Klein, « Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults : a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force », *Ann Intern Med*, vol. 140, n° 7, p. 557-568, 2004.
- [245] D. Huas et B. Rueff, « Le repérage précoce et l'intervention brève sur les consommateurs excessifs d'alcool en médecine générale ont-ils un intérêt ? », *Exercer*, vol. 90, p. 20-23, 2010.
- [246] D. Huas, J. Bouix, J. Demeaux, H. Allemand, et B. Rueff, « Efficacité à un an d'une intervention brève auprès des consommateurs d'alcool à problèmes », *Rev Prat Médecine Générale*, vol. 16, n° 586, p. 1343-8, 2002.
- [247] « Predictive value of readiness, importance, and confidence in ability to change drinking and smoking », *BMC Public Health*, 2012.
- [248] W. Miller et S. Rollnick, « L'entretien motivationnel. Aider la personne à engager le changement », *InterÉditions*, 2006.
- [249] H.-J. Aubin et A. Lagneau, « PHARES : programme vidéo d'aide cognitivo-comportementale dans la prévention de la rechute alcoolique », *Alcoologie Addictologie*, p. 337-46, 2000.
- [250] C. Hendershot, K. Witkiewitz, W. George, et G. Marlatt, « Relapse prevention for addictive behaviors », *Subst Abuse Treat Prev Policy*, vol. 6, n° 17, 2011.
- [251] S. Skanavi, X. Laqueille, et H.-J. Aubin, « Interventions basées sur la pleine conscience en addictologie », *Encéphale*, vol. 37, n° 5, p. 379-387, 2011.

- [252] M. Ferri, L. Amato, et M. Davoli, « Alcoholics Anonymous and other 12-step programmes for alcohol dependence », *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006.
- [253] A. Parker, E. Marshall, et D. Ball, « Diagnosis and management of alcohol use disorders », *Br. Med. J.*, vol. 336, n° 7642, 2008.
- [254] M. Pagano, W. White, J. Kelly, R. Stout, et J. Tonigan, « The 10-year course of Alcoholics Anonymous participation and long-term outcomes : a follow-up study of outpatient subjects in Project MATCH », *Subst Abuse*, vol. 34, n° 1, p. 51-59, 2013.
- [255] J. Witbrodt, J. Mertens, L. Kaskutas, J. Bond, F. Chi, et C. Weisner, « Do 12-step meeting attendance trajectories over 9 years predict abstinence ? », *Subst Abuse Treat*, vol. 43, n° 1, p. 30-43, 2012.
- [256] M. Kushner, E. Maurer, P. Thuras, C. Donahue, B. Frye, et K. Menary, « Hybrid cognitive behavioral therapy versus relaxation training for co-occurring anxiety and alcohol disorder : a randomized clinical trial », *J Consult Clin Psychol*, vol. 81, n° 3, p. 429-442, 2013.
- [257] A. Vedamurthachar, N. Janakiramaiah, J. Hegde, T. Shetty, D. Subbakrishna, et S. Sureshababu, « Antidepressant efficacy and hormonal effects of Sudarshana Kriya Yoga (SKY) in alcohol dependent individuals », *J Affect Disord*, vol. 94, n° 1-3, p. 249-253, 2006.
- [258] E. Zsuccke, A. Heinz, et A. Strohle, « Exercise and physical activity in the therapy of substance use disorders », *Sci. World J.*, vol. 2012, 2012.
- [259] J. Read, R. Brown, B. Marcus, C. Kahler, S. Ramsey, et M. Dubreuil, « Exercise attitudes and behaviors among persons in treatment for alcohol use disorders », *J Subst Abuse Treat*, vol. 21, n° 4, p. 199-206, 2001.
- [260] G. Dingle, L. Gleadhill, et F. Baker, « Can music therapy engage patients in group cognitive behaviour therapy for substance abuse treatment ? », *Drug Alcohol Rev.*, vol. 27, n° 2, p. 190-196, 2008.
- [261] M. Bates, J. Buckman, et T. Nguyen, « A role for cognitive rehabilitation in increasing the effectiveness of treatment for alcohol use disorders », *Neuropsychol Rev.*, vol. 23, n° 1, p. 27-47, 2013.
- [262] Institute of Medicine, « Broadening the Base of Treatment for Alcohol Problems », *Wash. DC Natl. Acad. Press*, 1990.
- [263] Project MATCH Research Group, « Rationale and methods for a multisite clinical trial matching patients to alcoholism treatment », *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 17, n° 6, p. 1130-1145, 1993.
- [264] T. Stockwell, « Should a few hours of therapy change behaviour 3 years later ? », *Addiction*, vol. 94, n° 1, p. 50-52, 1999.
- [265] M. E. Mattson, « Patient treatment matching. », *Alcohol Health Res. World*, vol. 18, n° 4, p. 287-295, 1994.
- [266] Société suisse de pharmacie, *Index nominum : international drug directory*. MedPharm, 2011.
- [267] C. Jorgensen, B. Pedersen, et H. Tonnesen, « The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder », *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 35, n° 10, p. 1749-1758, 2011.
- [268] M. Skinner, P. Lahmek, H. Pham, et H. Aubin, « Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence : a meta-analysis », *PLOS ONE*, 2014.
- [269] R. Agabio et G. Colombo, « GABAB receptor ligands for the treatment of alcohol use disorder : preclinical and clinical evidence. », *Front Neurosci*, vol. 8, p. 140, 2014.
- [270] A. Holmes, R. Spanagel, et J. Krystal, « Glutamatergic targets for new alcohol medications. », *Psychopharmacology (Berl.)*, n° 229, p. 539-554, 2013.

- [271] R. Spanagel, V. Vengeliene, B. Jandeleit, W. Fischer, K. Grindstaff, et X. Zhang, « Acamprosate produces its anti-relapse effects via calcium », *Neuropsychopharmacology*, vol. 39, p. 783-91, 2014.
- [272] A. Lingford-Hughes, S. Welch, L. Peters, et D. Nutt, « British Association for Psychopharmacology, Expert Reviewers Group. BAP updated guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity. Recommendations from BAP. », *J Psychopharmacol*, vol. 26, n° 7, p. 899-952, 2012.
- [273] S. Rosner, A. Hackl-Hernwerth, S. Leucht, P. Lehert, S. Vecchi, et M. Soyka, « Acamprosate for alcohol dependence », *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010.
- [274] P. Greene, « Baclofen in the treatment of dystonia. Clin Neuropharmacol », *Clin. Neuropharmacol.*, vol. 15, n° 4, 1992.
- [275] O. Ameisen, « Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician », *Alcohol Alcohol*, vol. 40, n° 2, p. 147-150, 2005.
- [276] ANSM, « Protocole de suivi de la RTU du baclofène ». mars-2014.
- [277] R. De Beaurepaire, « Suppression of alcohol dependence using baclofen : a 2-year observational study of 100 patients », *Front Psychiatry*, 2012.
- [278] B. Rolland, F. Paille, B. Fleury, O. Cottencin, A. Benyamina, et H. Aubin, « Off-label baclofen prescribing practices among French alcohol specialists : results of a national online survey », *PLOS ONE*, 2014.
- [279] G. Addolorato, L. Leggio, et A. Ferrulli, « Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study ». *Lancet*, 2007.
- [280] J. Garbutt, A. Kampov-Polevoy, R. Gallop, L. Kalka-Juhl, et B. Flannery, « Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 34, n° 11, p. 1849-1857, 2010.
- [281] W. Bucknam, « Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen », *Alcohol Alcohol*, vol. 42, n° 2, p. 158-160, 2007.
- [282] R. Agabio, P. Marras, G. Addolorato, B. Carpiniello, et G. Gessa, « Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient: a case report, *J Clin Psychopharmacol* », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 27, n° 3, p. 319-320, 2007.
- [283] M. Srisurapanont et N. Jarusuraisin, « Opioid antagonists for alcohol dependence », *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005.
- [284] EMA, « Résumé EPAR Selincro(r) ». 22-juill-2013.
- [285] « Résumé des Caractéristiques du Produit Selincro(r) ». .
- [286] Lundbeck, « Notice d'information du patient de Selincro(r) ». .
- [287] K. Mann, A. Bladstrom, L. Torup, A. Gual, et W. Van den Brink, « Extending the treatment options in alcohol dependence : a randomized controlled study of as-needed nalmefene », *Biol Psychiatry*, vol. 73, n° 8, p. 706-13, 2013.
- [288] H. Pettinati, C. O'Brien, A. Rabinowitz, S. Wortman, D. Oslin, et K. Kampman, « The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence : specific effects on heavy drinking », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 26, n° 6, p. 610-25, 2006.
- [289] S. Rosner, S. Leucht, P. Lehert, et M. Soyka, « Acamprosate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking : evidence from a meta-analysis with unreported outcomes », *J Psychopharmacol*, vol. 22, n° 1, p. 11-23, 2008.

- [290] N. Maisel, J. Blodgett, P. Wilbourne, K. Humphreys, et J. Finney, « Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful ? », *Addiction*, vol. 108, n° 2, p. 275-293, 2013.
- [291] H. Aubin et J. Daeppen, « Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: a systematic review focusing on reduction in consumption », *Drug Alcohol Depend*, vol. 133, p. 15-29, 2013.
- [292] M. Teesson, A. Baillie, A. Lynskey, B. Manor, et L. Degenhardt, « Substance use, dependence and treatment seeking in the United States and Australia: a cross-national comparison », *Drug Alcohol Depend*, vol. 81, p. 149-155, 2006.
- [293] J. Vénisse, « Complémentarité des approches psychothérapeutiques en addictologie: le paradigme de l'efficacité », *Congrès Fr. Psychiatr. Psychiatry*, vol. 29, p. 529-540, 2014.
- [294] P. Anderson, L. Moller, et G. Galea, « Alcohol in the European Union: consumption, harm and policy approaches. », *Cph. World Health Organ. Reg. Off. Eur.*, vol. 161, 2012.
- [295] C. Palpacuer, B. Laviolle, R. Boussageon, J. M. Reymann, E. Bellissant, et F. Naudet, « Risks and benefits of Nalmefene in the Treatment of Adult Alcohol Dependence: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Double-Blind Randomized Controlled Trials », *PLOS Med.*, déc. 2015.
- [296] D. Vandroux, Y. Charifou, J. Allyn, M. Angue, et O. Martinet, « Intoxications graves au baclofène en réanimation », *Anesth. Réanimation*, vol. 1, n° Suppl 1, p. A258-A259, sept. 2015.
- [297] T. Stecker, G. Curran, X. Han, et B. Booth, « Patterns of health services use associated with Veterans Affairs outpatient substance-use treatment », *J Stud Alcohol Drugs*, vol. 68, p. 510-518, 2007.
- [298] D. L. Davies, M. Bortolato, D. A. Finn, M. J. Ramaker, S. Barak, D. Ron, J. Liang, et R. W. Olsen, « Recent Advances in the Discovery and Preclinical Testing of Novel Compounds for the Prevention and/or Treatment of Alcohol Use Disorders », *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 37, n° 1, p. 8-15, 2013.
- [299] R. Z. Litten, M. Egli, M. Heilig, C. Cui, J. B. Fertig, M. L. Ryan, D. E. Falk, H. Moss, R. Huebner, et A. Noronha, « Medications development to treat alcohol dependence: a vision for the next decade », *Addict. Biol.*, vol. 17, p. 513-527, 2012.
- [300] K. Carr, « Food scarcity, neuroadaptations, and the pathogenic potential of dieting in an unnatural ecology: binge eating and drug abuse. », *Physiol Behav*, vol. 104, p. 162-167, 2011.
- [301] A. Charbit, S. Akerman, et P. Goadsby, « Dopamine: what's new in migraine? », *Curr Opin Neurol*, vol. 23, p. 275-281, 2010.
- [302] J. Dalley et B. Everitt, « Dopamine receptors in the learning, memory and drug reward circuitry. », *Sem Cell Dev Biol*, vol. 20, p. 403-410, 2009.
- [303] S. Fenu, J. Wardas, et M. Morelli, « Impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. », *Behav Pharmacol*, vol. 20, p. 363-379, 2009.
- [304] M. Filopani, A. Lania, et A. Spada, « Pharmacogenetics of D2 dopamine receptor gene in prolactin-secreting pituitary adenomas. », *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 6, p. 43-53, 2010.
- [305] D. Hommer, J. Bjork, et J. Gilman, « Imaging brain response to reward in addictive disorders. », *Ann NY Acad Sci*, vol. 1216, p. 50-61, 2011.
- [306] M. Nord et L. Farde, « Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in schizophrenia. », *CNS Neurosci Ther*, vol. 17, p. 97-103, 2011.

- [307] J. Prince, « Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 28, p. S39-S45, 2008.
- [308] J. Rakofsky, P. Holtzheimer, et C. Nemeroff, « Emerging targets for antidepressant therapies. », *Curr Opin Chem Biol*, vol. 13, p. 291-302, 2009.
- [309] J. Tsiouris, « Pharmacotherapy for aggressive behaviours in persons with intellectual disabilities: treatment or mistreatment? », *J Intellect Res*, vol. 54, p. 1-16, 2010.
- [310] F. Antunes, C. Nunes, J. Laranjinha, et E. Cadenas, « Redox interactions of nitric oxide with dopamine and its derivatives. », *Toxicol*, vol. 208, p. 207-212, 2005.
- [311] J. Eriksen, T. Jorgensen, et U. Gether, « Regulation of dopamine transporter function by protein- protein interactions: new discoveries and methodological challenges. », *J Neurochem*, vol. 113, p. 27-41, 2010.
- [312] C. Henchcliffe, H. Schumacher, et F. Burgut, « Recent advances in Parkinson's disease therapy: use of monoamine oxidase inhibitors. », *Expert Rev Neurother*, vol. 5, p. 811-821, 2005.
- [313] B. Bertani, R. Di Fabio, F. Micheli, A. Pasquarello, L. Tarsi, et S. Terreni, « Spirocompounds useful as modulators for dopamine D3 receptors. », *US8030322*, 2011.
- [314] J. Rosenbaum, « Pramipexole as a treatment for cocaine craving. », *US6750235*, 2004.
- [315] Z. Rodd, R. Melendez, R. Bell, K. Kuc, Y. Zhang, et J. Murphy, « Intracranial self-administration of ethanol within the ventral tegmental area of male Wistar rats: Evidence for involvement of dopamine neurons. », *J Neurosci*, vol. 24, p. 1050-1057, 2004.
- [316] N. Singh, « Compositions of 5-HT3 antagonists and dopamine D2 antagonists for treatment of dopamine- associated chronic conditions. », *US2011046117*, 2011.
- [317] J. Arnt, A. McCreary, et E. Van Der Kam, « Bifeprunox for treating addiction. », *WO2011023796*, 2011.
- [318] S. Kramer et L. Fabre, « Adantserin and metabolites thereof for treatment of attention deficit disorder, anxiety, depression, sexual dysfunction, and other disorders. », *WO2009137732*, 2009a.
- [319] S. Kramer et L. Fabre, « Adatanserin and metabolites thereof for treatment of attention deficit disorder, anxiety, depression, sexual dysfunction and other disorders. », *US2009281112*, 2009b.
- [320] E. Buntinx, « Method of treating mental disorders using D4 and 5-HT2A antagonists, inverse agonists or partial agonists. », *US7855195*, 2010.
- [321] E. Buntinx, « Method of treating mental disorders using of D4 and 5-HT2A antagonists, inverse agonists or partial agonists. », *US7884096*, 2011.
- [322] A. Green, W. Keung, J. Schidkraut, et D. Chau, « Treating alcohol and or substance abuse by antagonizing alpha-2 adrenergic receptors with weak dopamine blocking. », *WO2004034996*, 2004.
- [323] J. Broadbent, K. Kampmueller, et S. Koonse, « Role of dopamine in behavioral sensitization to ethanol in DBA/2J mice. », *Alcohol*, vol. 25, p. 137-148, 2005.
- [324] J.-P. Tassin, « Proposition d'un modèle neurobiologique de l'addiction », vol. 14, n° 3, p. 11-28, 2008.
- [325] A. Rezvani, A. Lawrence, M. Arolfo, E. Levin, et D. Overstreet, « Novel Medication Targets for the Treatment of Alcoholism: Pre-clinical Studies. », *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2012.
- [326] S. Barron, B. Lewis, K. Wellmann, M. Carter, J. Farook, et J. Ring, « Polyamine Modulation of NMDARs as a Mechanism to Reduce Effects of Alcohol Dependence. », *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2012.

- [327] R. Agabio, P. Maccioni, M. Carai, G. Gessa, W. Froestl, et G. Colombo, « The development of medications for alcohol use disorders targeting the GABAB receptor system. », *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2012.
- [328] G. Koob et M. Le Moal, « Neurobiology of addiction. », *Acad. Press. New-York*, 2006.
- [329] G. Gonzalez-Burgos, K. Fish, et D. Lewis, « GABA neuron alterations, cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia. », *Neur Plast*, 2011.
- [330] S. Morishita, « Clonazepam as a therapeutic adjunct to improve the management of depression: a brief review. », *Hum Psychopharmacol.*, vol. 24, p. 191-198, 2009.
- [331] R. Rissman et W. Mobley, « Implications for treatment: GABA-A receptors in aging, Down Syndrome and Alzheimer's disease. », *J Neurochem*, vol. 117, p. 613-622, 2011.
- [332] U. Rudolph et F. Knoflach, « Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABA- A receptor subtypes. », *Nat Rev Drug Disc*, vol. 10, p. 685-697, 2011.
- [333] K. Salat et K. Kulig, « GABA transporters as targets for new drugs. », *Fut Med Chem*, vol. 3, p. 211-222, 2011.
- [334] A. Schousboe, K. Madsen, et H. White, « GABA transport inhibitors and seizure protection: the past and future. », *Fut Med Chem*, vol. 3, p. 183-187, 2011.
- [335] A. Veleiro et G. Burton, « Structure-activity relationships of neuroactive steroids acting on the GABA-A receptor. », *Curr Med Chem*, vol. 16, p. 455-472, 2009.
- [336] L. Bueno, M. Chovet, L. Diop, A. Guglietta, H. Little, M. Rafferty, J. Ren, C. Taylor, et W. Watson, « Method for preventing and treating pain. », *US6242488*, 2001.
- [337] L. Bueno, M. Chovet, L. Diop, A. Guglietta, H. Little, et M. Rafferty, « Method for preventing and treating alcoholism. », *US6426368*, 2002.
- [338] Y. Evanno, L. Dubois, M. Sevrin, F. Marguet, J. Froissant, et R. Bartsch, « 4-oxo-3,5-dihydro-4H- pyridazino[4,5-b]-indole-1-acetamide derivatives, their preparation and their application in therapy. », *NZ0502361*, 2001.
- [339] E. Yannick, S. Mireille, M. Christian, L. Odette, et G. Pascal, « Process of making 1H-pyrido[3,4- b]indole-4- carboxamide derivatives for treating GABAergic affected diseases such as sleep disorders, anxiety epilepsy, spasticity, muscle contractures, cognitive disorders, alcoholism, tobacco or drug related withdrawal symptoms. », *NZ0334708*, 2000.
- [340] M. Gallop, « Prodrugs of fused GABA analogs, pharmaceutical compositions and uses thereof. », *US7060727*, 2006.
- [341] M. Gallop, K. Cundy, C. Zhou, F. Qiu, F. Yao, J.-N. Xiang, et I. Ollman, « Prodrugs of GABA analogs, compositions and uses thereof. », *US7186855*, 2007.
- [342] M. Gallop, J.-N. Xiang, F. Yao, et L. Bhat, « Cyclic 1-(acyloxy)-alkyl prodrugs of GABA analogs, compositions and uses thereof. », *US7569576*, 2009.
- [343] S. Enna, J. August, et F. Murad, « GABA, 1st edition », *Adv. Pharmacol.*, p. 368, 2006.
- [344] K. Cundy et P. Virsik, « Use of propofol prodrugs for treating alcohol withdrawal, central pain, anxiety or pruritis. », *US2009005444*, 2009.
- [345] C. Beasley, K. Rasmussen, et G. Tollefson, « Methods for treating substance abuse. », *US6159963*, 2000.
- [346] J. Cook, M. Van Linn, et W. Yin, « Aza-beta-carbolines and methods of using same. », *WO2009143445*, 2009a.
- [347] J. Ibanez, « Flumazenil for the treatment of alcohol dependency. », *US7348321*, 2008.
- [348] J. Ibanez, « Use of selective chloride channel modulators to treat methamphetamine abuse. », *US7863267*, 2011.
- [349] J. Yuan, P. Albaugh, K. Shaw, et A. Hutchison, « Bicyclic and tricyclic heteroaromatic compounds. », *US7326709*, 2008.

- [350] N. Barta, N. Colbry, R. Hudack, K. Lin, J. Shwarz, A. Thorpe, D. Wustrow, et Z. Zhu, « Tetrazole and oxadiazolone substituted α -amino acid derivatives. », *US7250433*, 2007.
- [351] J. Cook, H. Zhou, S. Huang, P. Sarma, et C. Zhang, « Stereospecific anxiolytic and anticonvulsant agents with reduced muscle-relaxant sedative-hypnotic and ataxic effects. », *US7618958*, 2009b.
- [352] R. Messing et C. Hodge, « Protein kinase C epsilon as modulator of anxiety, alcohol consumption and self-administration of drugs of abuse. », *US7534859*, 2009.
- [353] G. Thatcher, B. Bennett, J. Reynolds, R. Boegman, et K. Jhamandas, « Nitrate esters and their use for neurological conditions. », *US6365579*, 2002.
- [354] G. Thatcher, B. Bennett, J. Reynolds, R. Boegman, et K. Jhamandas, « Nitrate esters and methods of making same. », *US6677374*, 2004.
- [355] D. Reddy, « Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. », *Prog Brain Res*, vol. 186, p. 113-137, 2010.
- [356] A. Morrow, P. Porcu, K. Boyd, et K. Grant, « Hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation of GABAergic neuroactive steroids influences ethanol sensitivity and drinking behavior. », *Dial Clin Neurosci*, vol. 8, p. 463-477, 2006.
- [357] L. Andreen, S. Nyberg, S. Turkmen, G. Van Wingen, G. Fernandez, et T. Backstrom, « Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABA- A modulators. », *Psychoneuroendocrinol*, vol. 34, p. 1121-1132, 2009.
- [358] K. Cosgrove, « Imaging receptor changes in human drug abusers. », *Curr Top. Behav Neurosci*, vol. 3, p. 199-217, 2010.
- [359] G. Rune et M. Frotscher, « Neurosteroid synthesis in the hippocampus: role in synaptic plasticity. », *Neurosci*, vol. 136, p. 833-842, 2005.
- [360] A. Morrow, G. Biggio, M. Serra, H. Becker, M. Lopez, et P. Porcu, « The role of neuroactive steroids in ethanol/stress interactions: proceedings of symposium VII at the Volterra conference on alcohol and stress, May 2008. », *Alcohol*, vol. 43, p. 521-530, 2009.
- [361] M. Kelm, H. Criswell, et G. Breese, « Ethanol-enhanced GABA release: a focus on G protein- coupled receptors. », *Brain Res. Rev.*, vol. 65, p. 113-123, 2011.
- [362] P. Winsauer, « Treatment of alcohol abuse and alcoholism using modulators of neurosteroid binding sites on GABAA receptors. », *US2011086828*, 2011.
- [363] M. Jung, R. Agarwal, et J. Simpkins, « Ethanol withdrawal posttranslationally decreases the activity of cytochrome c oxidase in an estrogen reversible manner. », *Neurosci Lett*, vol. 416, p. 160-164.
- [364] M. Rewal, Y. Wen, A. Wilson, J. Simpkins, et M. Jung, « Role of parvalbumin in estrogen protection from ethanol withdrawal syndrome. », *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 29, p. 1837-1844, 2005.
- [365] M. Rewal, M. Jung, et J. Simpkins, « Role of the GABA-A system in estrogen-induced protection against brain lipid peroxidation in ethanol-withdrawn rats. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 28, p. 1907-1915, 2004.
- [366] D. MacLean et D. Thompson, « Use of estrogen antagonists and estrogen agonists in inhibiting pathological conditions. », *US2001018451*, 2001.
- [367] D. MacLean et D. Thompson, « Use of estrogen antagonists and estrogen agonists in inhibiting pathological conditions. », *US6613796*, 2003.
- [368] D. MacLean et D. Thompson, « Use of estrogen antagonists and estrogen agonists in inhibiting pathological conditions. », *US2005148625*, 2005.

- [369] D. MacLean et D. Thompson, « Use of estrogen antagonists and estrogen agonists in inhibiting pathological conditions. », *EP1106179*, 2008.
- [370] S. Jonsson, N. Kerekes, P. Hyytia, M. Ericson, et B. Soderpalm, « Glycine receptor expression in the forebrain of male AA/ANA rats. », *Brain Res*, vol. 1305, p. S27-S36, 2009.
- [371] B. Soderpalm, E. Lof, et M. Ericson, « Mechanistic studies of ethanol's interaction with the mesolimbic dopamine reward system. », *Pharmacopsych*, vol. 42, p. S87-S94, 2009.
- [372] L. Adermark, R. Clarke, T. Olsson, E. Hansson, B. Soderpalm, et M. Ericson, « Implications for glycine receptors and astrocytes in ethanol-induced elevation of dopamine levels in the nucleus accumbens. », *Addict Biol*, vol. 16, p. 43-54, 2010.
- [373] T. Webb et J. Lynch, « Molecular pharmacology of the glycine receptor chloride channel. », *Curr Pharm. Des*, vol. 13, p. 2350-2367, 2007.
- [374] B. Welsh, D. Kirson, H. Allen, et S. Mihic, « Ethanol enhances taurine-activated glycine receptor function. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 34, p. 1634-1639, 2010.
- [375] T.-L. Xu et N. Gong, « Glycine and glycine receptor signaling in hippocampal neurons: diversity, function and regulation. », *Prog Neurobiol*, vol. 91, 2010.
- [376] C. Yang et K. Svensson, « Allosteric modulation of NMDA receptor via elevation of brain glycine and D- serine: the therapeutic potentials for schizophrenia. », *Pharmacol Ther*, vol. 120, p. 317-332, 2008.
- [377] A. Domingues, M. Taylor, et R. Fern, « Glia as transmitter sources and sensors in health and disease. », *Neurochem Int*, vol. 57, p. 359-366, 2010.
- [378] V. Vengeliene, A. Bilbao, A. Molander, et R. Spanagel, « Neuropharmacology of alcohol addiction. », *Br J Pharmacol*, vol. 154, p. 299-315, 2008.
- [379] Y.-L. Xu, C. Gall, V. Jackson, O. Civelli, et R. Reinscheid, « Distribution of neuropeptide S receptor mRNA and neurochemical characteristics of neuropeptide S-expressing neurons in the rat brain. », *J Comp Neurol*, vol. 500, p. 84-102, 2007.
- [380] A. Molander et B. Soderpalm, « Glycine reuptake inhibitors for treating drug and alcohol dependence. », *WO2006075011*, 2006.
- [381] A. Molander et B. Soderpalm, « Glycine reuptake inhibitors for treatment of drug dependence. », *KR104597*, 2007a.
- [382] A. Molander et B. Soderpalm, « Glycine reuptake inhibitors for treatment of drug dependence. », *MX008460*, 2007b.
- [383] A. Molander et B. Soderpalm, « Glycine reuptake inhibitors for treatment of drug dependence. », *CN101102759*, 2008.
- [384] L. Guzman, G. Moraga-Cid, A. Avila, M. Figueroa, G. Yevenes, et J. Fuentealba, « Blockade of ethanol- induced potentiation of glycine receptors by a peptide that interferes with G-beta-gamma binding. », *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 331, p. 933-939, 2009.
- [385] S. Murail, B. Wallner, J. Trudell, E. Bertaccini, et E. Lindahl, « Microsecond stimulations indicate that ethanol binds between subunits and could stabilize an open-state model of a glycine receptor. », *Biophys. J*, vol. 100, p. 1642-1650, 2011.
- [386] M. Gerlach, M. Przewosny, W. Engelberger, E. Reissmueller, P. Bloms-Funke, C. Maul, et U.-P. Jagush, « Substituted 5,6,6a, 11b-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzo[c]fluorene-6-carboxylic acid compounds as NMDA- antagonists. », *US7199130*, 2007.
- [387] M. Przewosny, H.-D. Stachel, et H. Poschen-Rieder, « Substituted 1,5-dihydropyrrol-2-one derivatives active as NMDA receptor antagonists for treatment of states of pain. », *US6642267*, 2003.

- [388] M. Przewosny, H.-D. Stachel, et H. Poschen-Rieder, « Substituted pyrrolidine-2,3,4-trione 3-oxime derivatives which are active as NMDA receptor antagonists. », *US6716872*, 2004.
- [389] B. Tabakoff, L. Snell, et P. Hoffman, « Compounds, compositions and method suitable for amelioration of withdrawal syndromes and withdrawal-induced brain damage. », *US6962930*, 2005.
- [390] G. Dargazanli, G. Estenne-Bouhtou, F. Medaisko, et M.-C. Renones, « Derivatives of N- [heteroaryl(piperidine-2-yl) methyl]benzamide, preparation method thereof and application of same in therapeutics. », *US7335670*, 2008.
- [391] G. Dargazanli, G. Estenne-Bouhtou, et C. Veronique, « Derivatives of N-[phenyl(pyrrolidine-2-yl)methyl]benzamide and N-[(azepan-2-yl)phenylmethyl]benzamide, preparation method thereof and application of same in therapeutics. », *NZ0547166*, 2009b.
- [392] G. Dargazanli, G. Estenne-Bouhtou, et P. Magat, « Derivatives of N-phenyl (piperidine-2-yl) methyl benzamide, preparation method thereof and applications of same in therapeutics. », *US7750025*, 2010a.
- [393] G. Dargazanli, G. Estenne-Bouhtou, F. Medaisko, et N. Rakotoarisoa, « Derivatives of N- [phenyl(pyrrolidine-2-YL)methyl]benzamide and N-[(azepan-2-YL) phenylmethyl]benzamide, preparation method thereof and application of same in therapeutics. », *US7700585*, 2010b.
- [394] G. Dargazanli, G. Estenne-Bouhtou, et C. Veronique, « Derivatives of N-[phenyl(alkylpiperidine-2- yl)methyl]benzamide, preparation method thereof and application of same in therapeutics. », *US7790753*, 2010c.
- [395] G. Dargazanli, G. Estenne-Bouhtou, B. Marabout, P. Roger, et M. Sevrin, « N-[phenyl(piperidin-2- yl)methyl]benzamide derivatives, preparation thereof, and use thereof in therapy. », *US7951821*, 2011.
- [396] G. Aston-Jones et F. Bloom, « NE-containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious experimental stimuli », *J Neurosci*, vol. 1, p. 876-886, 1981.
- [397] S. Sesack et V. Pickel, « Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area », *J Comp Neurol*, vol. 320, p. 145-160, 1992.
- [398] Expertise collective de l'Inserm, « Jeux de hasard et d'argent: Contextes et addictions », *Inserm Paris*, 2008.
- [399] C. Drouin, L. Darracq, F. Trovero, J. Glowinski, S. Cotecchia, et J. Tassin, « Alpha1b-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates », *J Neurosci*, vol. 22, p. 2873-2884, 2002.
- [400] A. Auclair, S. Cotecchia, J. Glowinski, et J. Tassin, « D-amphetamine fails to increase extracellular dopamine levels in mice lacking alpha1b-adrenergic receptors: relationship between functional and non functional dopamine release », *J Neurosci*, vol. 22, p. 9150-9154, 2002.
- [401] J. Monti, « Serotonin control of sleep-wake behavior. », *Sleep Med Rev*, vol. 15, p. 269-281, 2011.
- [402] S. Richey et A. Krystal, « Pharmacological advances in the treatment of insomnia. », *Curr Pharm Des*, vol. 17, p. 1471-1475, 2011.
- [403] D. Veltman, H. Ruhé, et J. Booij, « Investigating serotonergic function using positron emission tomography: overview and recent findings », *Curr Pharm Des*, vol. 16, p. 1979-1989, 2010.

- [404] R. Corwin, N. Avena, et M. Boggiano, « Feeding and reward: perspectives from three rat models of binge eating. », *Psicol Behav*, vol. 104, p. 87-97, 2011.
- [405] J. Halford, E. Boyland, C. Lawton, J. Blundell, et J. Harrold, « Serotonergic anti-obesity agents: past experience and future prospects. », *Drugs*, vol. 71, p. 2247-2255, 2011.
- [406] M. Hamon et H. Gozlan, « Les récepteurs centraux de la sérotonine. », *Med Sci Paris*, vol. 9, p. 21-30, 1993.
- [407] T. Wallace, T. Ballard, B. Pouzet, W. Riedel, et J. Wettstein, « Drug targets for cognitive enhancement in neuropsychiatric disorders. », *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 99, p. 130-145, 2011.
- [408] K. Rasmussen, J. Heym, et B. Jacobs, « Activity of 5-HT-containing neurons in nucleus centralis superior of freely moving cats exp », *Neurology*, vol. 83, p. 302-317, 1984.
- [409] J. Heym, M. Trulson, et B. Jacobs, « Raphe unit activity in freely-moving cats: effects of phasic auditory and visual stimuli », *Brain Res. Rev.*, vol. 232, p. 29-39, 1982.
- [410] K. Yoshimoto, W. McBride, L. Lumeng, et T. Li, « Ethanol enhances the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens of HAD and LAD lines of rats », *Alcohol*, vol. 9, p. 17-22, 1992.
- [411] L. Kirby, F. Zeeb, et C. Winstantley, « Contributions of serotonin in addiction vulnerability. », *Neuropharmacology*, vol. 61, p. 421-432, 2011.
- [412] D. Kohlman, S. Liant, et Y.-C. Yu, « Piperidine derivatives as reuptake inhibitors. », *US6826332*, 2004.
- [413] K. Andersen, M. Rottlander, K. Bogeso, H. Pedersen, T. Ruhland, et R. Dancer, « Benzofuran derivatives, their preparation and use. », *US6492374*, 2002.
- [414] D. Tomkins, N. Joharchi, M. Tampakeras, J. Martin, J. Wichmann, et G. Higgins, « An investigation of the role of 5-HT(2C) receptors in modifying ethanol self-administration behaviour. », *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 71, p. 735-744, 2002.
- [415] M. Underwood, J. Mann, Y. Huang, et V. Arango, « Family history of alcoholism is associated with lower 5-HT2A receptor binding in the prefrontal cortex. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 32, p. 593-599, 2008.
- [416] J. Berger, L. Flippin, R. Greenhouse, S. Jaime-Figueroa, Y. Liu, et A. Miller, « Aryl pyrimidine and their use in treating nervous disorders. », *NZ0332802*, 2000.
- [417] K. Shelton, M. Dukat, et A. Allan, « Effect of 5-HT3 receptor over-expression on the discriminative stimulus effects of EtOH. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 28, p. 1161-1171, 2004.
- [418] M. Wetzlar, W. Nidderau, C. Parsons, I. Kalvinsh, V. Kauss, A. Jirgensons, et M. Gold, « Unsaturated 1-amino-alkylcyclohexane NMDA, 5HT3, and neuronal nicotinic receptor antagonists. », *US6828462*, 2004.
- [419] A.-B. Badawy, « Methods and compositions for the treatment of alcoholism and alcohol dependence. », *US8003704*, 2011b.
- [420] H. Burgoon, R. Kanamarlapudi, I. Pickersgill, Z.-C. Shi, W. Wu, et H. Zhang, « Process for the preparation of substituted phenylalanines. », *US7855291*, 2010.
- [421] T. Robinson et K. Berridge, « The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction », *Brain Res. Rev.*, vol. 18, p. 247-291, 2003.
- [422] P. Vezina, « D1 dopamine receptor activation is necessary for the induction of sensitization by amphetamine in the ventral tegmental area », *J Neurosci*, vol. 68, p. 259-267, 1996.
- [423] P. Paulson, D. Camp, et T. Robinson, « Time course of transient behavioral depression and persistent behavioral sensitization in relation to regional brain monoamine

- concentrations during amphetamine withdrawal in rats », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 103, p. 480-492, 1991.
- [424] C. Ksir, R. Hakan, J. D. Hall, et K. Kellar, « Exposure to nicotine enhances the behavioral stimulant effect of nicotine and increases binding of [3H]acetylcholine to nicotinic receptors », *Neuropharmacology*, vol. 24, p. 527-531, 1985.
- [425] A. Villégier, G. Blanc, J. Glowinski, et J. Tassin, « Transient behavioral sensitization to nicotine becomes long-lasting with monoamine oxidases inhibitors », *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 76, p. 267-274, 2003.
- [426] M. Gerlach et C. Maul, « Substituted indole mannich bases. », *US7091220*, 2006.
- [427] B. Andersen, K. Bogeso, H. Svane, L. Lyngso, A. Dahl, M. Howells, K. Jensen, et T. Mow, « Trans-1(6-chloro-3-phenylindan-1-yl)-3,3-dimethylpiperazine. », *US7772240*, 2010.
- [428] S. Boulet, S. Filla, P. Gallagher, K. Hudziak, A. Johansson, R. Karanjawala, J. Masters, B. Mathes, R. Rathmell, M. Whatton, V. Matassa, et C. Wolfe, « Propanamine derivatives as serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. », *US7410982*, 2008a.
- [429] S. Boulet, S. Filla, P. Gallagher, K. Hudziak, A. Johansson, R. Karanjawala, J. Masters, B. Mathes, R. Rathmell, M. Whatton, V. Matassa, et C. Wolfe, « 3-aryloxy/ thio-2,3-substituted propanamines and their use in inhibiting serotonin and norepinephrine reuptake. », *US7410996*, 2008b.
- [430] S. Boulet, S. Filla, P. Gallagher, K. Hudziak, A. Johansson, R. Karanjawala, et J. Masters, « 3-aryloxy/ thio-3-substituted propanamines and their use in inhibiting serotonin and norepinephrine reuptake. », *US7417064*, 2008c.
- [431] B. Clark, P. Gallagher, et H. Haughton, « Benzyl morpholine derivatives. », *US7294623*, 2007.
- [432] P. Gallagher, R. Rathmell, et M. Fagan, « Heteroaryloxy 3-substituted propanamines as serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. », *US7037932*, 2006.
- [433] M. Keenan, S. Milutinovic, et D. Tupper, « 3-bicycloaryl-2-aminomethyl bicycloalkanes as serotonin reuptake inhibitors. », *US6384281*, 2002.
- [434] B. Rattan, « Diastereomers of 4-aryloxy-3-hydroxypiperidines. », *US7504419*, 2009.
- [435] P. Nubukpo, « Système opioïde endogène et stratégies thérapeutiques dans la dépendance à l'alcool », *L'encéphale*, vol. 40, p. 457-467, 2014.
- [436] T. Shippenberg, A. Zapata, et V. Chefer, « Dynorphin and the pathophysiology of drug addiction. », *Pharmacol Ther*, vol. 116, p. 306-321, 2007.
- [437] A. Herz, « Endogenous opioid systems and alcohol addiction. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 129, p. 99-111, 1997.
- [438] J. Lord, A. Waterfield, et J. Hughes, « Endogenous opioid peptides : multiple agonists and receptors », *Nature*, vol. 267, p. 495-499, 1977.
- [439] W. Martin, C. Eades, et J. Thompson, « The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog », *J Pharm Exp Ther*, vol. 197, p. 512-532, 1976.
- [440] T. Houtani, M. Nishi, et H. Takeshima, « Distribution of nociceptin/orphanin FQ precursor protein and receptor in brain and spinal cord : a study using in situ hybridization and X-gal histochemistry in receptor-deficient mice. », *J Comp Neurol*, vol. 424, p. 489-508, 2004apr. J.-C.
- [441] J. Le Merrer, J. Becker, et K. Befort, « Reward processing by the opioid system in the brain. », *Physiol Rev*, vol. 89, p. 1379-1412, 2009.
- [442] M. Rodriguez-Arias, M. Aguilar, et C. Manzanedo, « Preclinical evidence of new opioid modulators for the treatment of addiction. », *Exp Opin Invest Drugs*, vol. 19, p. 977-994, 2010.

- [443] G. Klein, A. Juni, et C. Arout, « Acute and chronic heroin dependence in mice: contribution of opioid and excitatory amino acid receptors. », *Eur J Pharmacol*, vol. 586, p. 179-188, 2008.
- [444] I. Racz, B. Schürmann, et A. Karpushova, « The opioid peptides enkephalin and beta-endorphin in alcohol dependence. », *Biol Psychiatry*, vol. 64, p. 989-997, 2008.
- [445] J. De Waele et C. Gianoulakis, « Characterization of the mu and delta opioid receptors in the brain of the C57BL/6 and DBA/2 mice, selected for their differences in voluntary ethanol consumption. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 21, p. 754-762, 1997.
- [446] S. Soini, P. Hyytiä, et E. Korpi, « Brain regional mu-opioid receptor function in rat lines selected for differences in alcohol preference. », *Eur J Pharmacol*, vol. 448, p. 157-163, 2002.
- [447] B. Oshlack, C. Wright, et J. Haddox, « Tamper-resistant oral opioid agonist formulations. », *US7842311*, 2010.
- [448] E. Nuwayser, « High drug loaded injectable microparticle compositions and methods of treating opioid drug dependence. », *US7041320*, 2006.
- [449] R. Patel et L. Bucalo, « Implantable polymeric device for sustained release of buprenorphine. », *US7736665*, 2010.
- [450] R. Reder, P. Goldenheim, et R. Kaiko, « Methods of providing sustained treatment with opioids. », *US6231886*, 2001.
- [451] R. Reder, R. Kaiko, et P. Goldenheim, « Method of providing sustained analgesia with buprenorphine. », *US6344212*, 2002.
- [452] D. Peneva et N. Aleksandrov, « Medicamentous form of methadone. », *BG0106497*, 2003.
- [453] D. Peneva et N. Aleksandrov, « Medicamentous form of methadone. », *BG0000803*, 2006.
- [454] D. Moe, V. Agarwal, et W. Habib, « Generally linear effervescent oral fentanyl dosage form and methods of administering. », *US7862832*, 2011.
- [455] B. Walker, « targeting Dynorphin/kappa Opioid Receptors Systems to Treat Alcohol Abuse and Dependence. », *Alcohol*, vol. 46, n° 4, p. 359-370, 2012.
- [456] P. Marinelli, M. Lam, et L. Bai, « A microdialysis profile of dynorphin A(1-8) release in the rat nucleus accumbens following alcohol administration. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 30, p. 982-990, 2006.
- [457] K. Kovacs, I. Szakall, et D. O'Brien, « Decreased oral self-administration of alcohol in kappa-opioid receptor knockout mice. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 29, p. 730-738, 2005.
- [458] Y. Blednov, D. Walker, et M. Martinez, « Reduced alcohol consumption in mice lacking prodynorphin. », *Alcohol*, vol. 40, p. 73-86, 2006.
- [459] T. Femenia et J. Manzanares, « Increased ethanol intake in prodynorphin knockout mice is associated to changes in opioid receptor function and dopamine transmission. », *Addict Biol*, vol. 17, p. 322-337, 2012.
- [460] R. Dolle et B. Le Bourdonnec, « Substituted piperidine compounds and methods of their use. », *US7087749*, 2006.
- [461] R. Dolle et B. Le Bourdonnec, « Substituted piperidine compounds. », *US7381721*, 2008.
- [462] R. Dolle, B. Le Bourdonnec, et A. Goodman, « Opioid antagonists. », *US7538110*, 2009.
- [463] E. Ehrich, « Naltrexone long acting formulations and methods of use. », *US7919499*, 2011.
- [464] C. Mitch, « Diaryl ethers as opioid receptor antagonists. », *US7531557*, 2009.

- [465] E. Wu, M.-H. Yen, et C.-T. Fan, « Opioid and opioid-like compounds and uses thereof. », *US7501433*, 2009.
- [466] R. L. Bell, K. M. Franklin, S. R. Hauser, et F. C. Zhou, « Introduction to the Special Issue “Pharmacotherapies for the Treatment of Alcohol Abuse and Dependence” and a Summary of Patents Targeting other Neurotransmitter Systems », *Recent Pat CNS Drug Discov*, vol. 7, n° 2, p. 93-112, 2012.
- [467] D. Mash, « Noribogaine in the treatment of pain and drug addiction. », *US7220737*, 2007.
- [468] D. Mash, « Noribogaine in the treatment of pain and drug addiction. », *US7754710*, 2010.
- [469] M. Ubaldi, A. Bifone, et R. Ciccocioppo, « Translational approach to develop novel medications on alcohol addiction: focus on neuropeptides », *Curr. Opin Neurobiol.*, vol. 23, p. 684-691, 2013.
- [470] J. Meunier, C. Mollereau, et L. Toll, « Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor », *Nature*, vol. 377, p. 532-535, 1995.
- [471] A. Di Giannuario et S. Pieretti, « Nociceptin differentially affects morphine-induced dopamine release from the nucleus accumbens and nucleus caudate rats. », *Peptides*, vol. 21, p. 1125-1130, 2000.
- [472] R. Ciccocioppo, I. Panocka, C. Polidori, D. Regoli, et M. Massi, « Effect of nociceptin on alcohol intake in alcohol-preferring rats. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 141, p. 220-224.
- [473] E. Gavioli et G. Calo, « Antidepressant- and anxiolytic-like effects of nociceptin/orphanin FQ receptor ligands. », *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, vol. 372, p. 319-330, 2006.
- [474] G. Varty, L. Hyde, R. Hodgson, S. Lu, M. McCool, T. Kazdoba, R. Del Vecchio, D. Guthrie, A. Pond, et M. Grzelak, « Characterization of the nociceptin receptor (ORL-1) agonist, Ro64-6198, in tests of anxiety across multiple species », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 182, p. 132-143, 2005.
- [475] D. Economidou, A. Cippitelli, S. Stopponi, S. Clementi, M. Ubaldi, R. Martin-Fardon, F. Weiss, M. Massi, et R. Ciccocioppo, « Activation of brain NOP receptors attenuates acute and protracted alcohol withdrawal symptoms in the rat. », *Clin Exp Res*, vol. 35, p. 747-755, 2011.
- [476] R. Martin-Fardon, R. Ciccocioppo, M. Massi, et F. Weiss, « Nociceptin prevents stress-induced ethanol — but not cocaine-seeking behavior in rats. », *Neuroreport*, vol. 11, p. 1939-1943, 2000.
- [477] D. Economidou, A. Hansson, F. Weiss, A. Terasmaa, W. Sommer, A. Cippitelli, A. Fedeli, R. Martin-Fardon, M. Massi, et R. Ciccocioppo, « Dysregulation of nociceptin/orphanin FQ activity in the amygdala is linked to excessive alcohol drinking in the rat. *Biol* », *Psychiatry*, vol. 64, p. 211-218, 2008.
- [478] R. Ciccocioppo, D. Economidou, A. Cippitelli, M. Cucculelli, M. Ubaldi, L. Soverchia, A. Lourdasamy, et M. Massi, « Genetically selected Marchigian Sardinian alcohol-preferring (msP) rats: an animal model to study the neurobiology of alcoholism. », *Addict Biol*, vol. 11, p. 339-355, 2006.
- [479] D. Rodi, S. Zucchini, M. Simonato, C. Citani, M. Massi, et C. Polidori, « Functional antagonism between nociceptin/orphanin FQ (N/ OFQ) and corticotropin-releasing factor (CRF) in the rat brain: evidence for involvement of the bed nucleus of the stria terminalis. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 196, p. 523-531, 2008.
- [480] R. Ciccocioppo, A. Fedeli, D. Economidou, F. Policani, F. Weiss, et M. Massi, « The bed nucleus is a neuroanatomical substrate for the anorectic effect of corticotropin-

- releasing factor and for its reversal by nociceptin/orphanin FQ. », *J Neurosci*, vol. 23, p. 9445-9451, 2003.
- [481] R. Ciccocioppo, D. Economidou, R. Rimondini, W. Sommer, M. Massi, et M. Heilig, « Buprenorphine reduces alcohol drinking through activation of the nociceptin/orphanin FQ-NOP receptor system. », *Biol Psychiatry*, vol. 61, p. 4-12, 2007.
- [482] L. Fattore, M. Melis, P. Fadda, M. Pistis, et W. Fratta, « The endocannabinoid system and nondrug rewarding behaviours. », *Exp Neurol*, vol. 224, p. 23-36, 2010.
- [483] E. Gardner, « Addiction and brain reward and antireward pathways. », *Adv Psychosom Med*, vol. 30, p. 22-60, 2011.
- [484] H. Hansen, « Palmitoylethanolamide and other anandamide congeners. Proposed role in the diseased brain. », *Exp Neurol*, vol. 224, p. 48-55, 2010.
- [485] H. Lopez, « Cannabinoid-hormone interactions in the regulation of motivational processes. », *Horm Behav*, vol. 58, p. 100-110, 2010.
- [486] L. Miller et L. Devi, « The highs and lows of cannabinoid receptor expression in disease: mechanisms and their therapeutic implications. », *Pharmacol Rev*, vol. 63, p. 461-470, 2011.
- [487] Z. Mouslech et V. Valla, « Endocannabinoid systems: an overview of its potential in current medical practice. », *Neuroendocr. Lett*, vol. 30, p. 153-179, 2009.
- [488] T. Smith, L. Sim-Selley, et D. Selley, « Cannabinoid CB1 receptor-interacting proteins: novel targets for central nervous system drug discovery? », *Br J Pharmacol*, vol. 160, p. 454-466, 2010.
- [489] A. Howlett, L. Blume, et G. Dalton, « CB1 cannabinoid receptors and their associated proteins. », *Curr Med Chem*, vol. 17, p. 1382-1393, 2010.
- [490] B. Atwood et K. Mackie, « CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. », *Br J Pharmacol*, vol. 160, p. 467-479, 2010.
- [491] V. Di Marzo, L. De Petrocellis, F. Fezza, A. Ligresti, et T. Bisogno, « Anandamide receptors. Prosta Leuko Essent Fatty Acids. », vol. 66, p. 377-391, 2002.
- [492] I. Nagy, P. Santha, G. Jansco, et L. Urban, « The role of the vanilloid (capsaicin) receptor (TRPV1) in physiology and pathology. », *Eur J Pharmacol*, vol. 500, p. 351-369, 2004.
- [493] P. Carpino et D. Griffith, « Cannabinoid receptor ligands and uses thereof. », *US7354929*, 2008.
- [494] R. Dow et M. Hammond, « Cannabinoid receptor ligands and uses thereof. », *US7247628*, 2007.
- [495] R. Ciccocioppo, « Compositions and methods for prophylaxis and treatment of addictions. », *US2009048232A1*, 2009.
- [496] P. Lazzari, S. Ruiu, G. Pinna, et G. Murineddu, « Pharmaceutical compounds. », *US7659407*, 2010.
- [497] F. Liotta, M. Xia, M. Wachter, et S. Beers, « Tetrahydro-cyclopentyl pyrazole cannabinoid modulators. », *US7790718*, 2010.
- [498] M. Muthuppalaniappan, G. Balasubramanian, S. Cullapalli, N. Joshi, et S. Narayanan, « Cannabinoid receptor ligands, pharmaceutical compositions containing them. », *US7923465*, 2011.
- [499] A. Torrens Jover et S. Yenes-Minguez, « Prodrugs of pyrazoline compounds, their preparation and use as medicaments. », *US7829581*, 2010.
- [500] R. Frank, R. Jostock, M. Reich, G. Bahrenberg, H. Schick, et H. Sonnenschein, « Substituted spiro- compounds and the use thereof for producing medicaments. », *US7981883*, 2011a.

- [501] R. Frank, B. Merl, M. Reich, et R. Jostock, « Benzo[d]isoxazol-3-yl-amine compounds and their use as vanilloid receptor. », *US7977360*, 2011b.
- [502] R. Frank, M. Przewosny, et R. Jostock, « Substituted benzo-condensed cyclohexanone derivatives and the use thereof. », *US7973072*, 2011c.
- [503] C. Hinze, R. Frank, R. Jostock, K. Schiene, M. Haurand, et H. Hennies, « Substituted benzo- condensed cycloheptanone derivatives and their use for producing drugs. », *US7858613*, 2010.
- [504] J. Hwang, C. Adamson, D. Butler, D. Janero, A. Makriyannis, et B. Bahr, « Enhancement of endocannabinoid signaling by fatty acid amide hydrolase inhibition: a neuroprotective therapeutic modality. », *Life Sci*, vol. 86, n° 15-16, p. 615-623, 2010.
- [505] N. Ueda, K. Tsuboi, T. Uyama, et T. Ohnishi, « Biosynthesis and degradation of the endocannabinoid 2- arachidonoylglycerol. », *Biofactors*, vol. 37, p. 1-7, 2011.
- [506] N. Cannella, M. Kallupi, B. Ruggeri, R. Ciccocioppo, et M. Ubaldi, « The role of the neuropeptide S system in addiction: focus on its interaction with the CRF and hypocretin/orexin neurotransmission. », *Prog Neurobiol*, vol. 100, p. 48-59, 2012.
- [507] McLellan, Lewis, O.Brien, et C.P. & Kleber, « Drug dependence, a chronic medical illness : implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation », *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 284, n° 13, p. 1689-1695, 2000.
- [508] C.Dano, F. Le Geay, et M. Brière, « Diagnostic et prise en charge des troubles de l'usage d'alcool : données récentes », *L'encéphale*, vol. 40, p. 276-285, 2014.
- [509] F. Beck, J. Richard, et S. Spilka, « Les consommations de boissons alcoolisées parmi les 15-30 ans. Les comportements de santé des jeunes », *St.-Denis Inpes*, p. 86-108, 2013.
- [510] L. Com-Ruelle, P. Dourgnon, F. Jusot, et P. Lengagne, « Prévalence et facteurs socio-économiques associés aux problèmes d'alcool en population générale en France », *Paris IRDES*, p. 100, 2008.
- [511] S. Legleye et F. Beck, « Alcool : une baisse sensible des niveaux de consommation. Baromètre santé », *St.-Denis Inpes*, p. 112-154, 2007 2005.
- [512] F. Beck, E. Godeau, S. Legleye, et S. Spika, « Les usages de drogues des plus jeunes adolescents : données épidémiologiques », *Médecine/science*, vol. 23, p. 1162-1168, 2007.
- [513] Q. Wang, X. Dai, W. Yang, H. Wang, H. Zhao, F. Yang, Y. Yang, J. Li, et X. Lv, « Caffeine protects against alcohol-induced liver fibrosis by dampening the cAMP/PKA/CREB pathway in rat hepatic stellate cells. », *Int Immunopharmacol*, vol. 25, n° 2, 2015.
- [514] M. Lejoyeux, « Alcoolodépendance, tempérament et personnalité », *Med Sci Paris*, vol. 20, p. 1140-1144, 2004.
- [515] S. Nacht, « Le masochisme. », *Paris Payot*, 1965.
- [516] M. Zuckerman, « The psychophysiology of sensation-seeking. », *Person*, vol. 58, n° 1, p. 313-339, 1990.
- [517] M. Zuckerman, « Vulnerability to psychopathology. A biopsychosocial model. Chapter 6. Substance abuse and dependence and pathological gambling disorders. », *Wash. Am. Psychol. Assoc.*, p. 255-317, 1999.
- [518] A. De Mijolla et S. Shantoub, « Pour une psychanalyse de l'alcoolisme. », *Paris Payot*, 1973.
- [519] S. Rado, « The psychic effect of intoxication: attempt at a psycho-analytic theory of drug addiction. », *Int J Psychoanal*, vol. 7, p. 396, 1926.

- [520] A.-S. Seigneurie, C. Guérin Langlois, et F. Limosin, « Vulnérabilité cognitive à l'alcool-dépendance : identification d'endophénotypes morphologiques cérébraux », *L'encéphale*, vol. 39, p. 320-325, 2013.
- [521] K. Tessner et S. Hill, « Neural circuitry associated with risk for alcohol use disorders. », *Neuropsychol Rev.*, vol. 20, p. 1-20, 2010.
- [522] A. Miyake, N. Friedman, et M. Emerson, « The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex frontal lobe tasks: a latent variable analysis. », *Cogn. Psychol.*, vol. 41, p. 49-100, 2000.
- [523] « Anatomie et zones fonctionnelles du cerveau ». Nucleus medical media.
- [524] J. JeanBlanc, K. Balguerie, F. Coune, R. Legastelois, V. JeanBlanc, et M. Naassila, « Light alcohol intake during adolescence induces alcohol addiction in a neurodevelopmental model of schizophrenia. », *Addict Biol*, vol. 20, n° 3, p. 490-499, 2015.
- [525] S. Alaux-Cantin, V. Warnault, R. Legastelois, B. Botia, O. Pierrefiche, et C. Vilpoux, « Alcohol intoxications during adolescence increase motivation for alcohol in adult rats and induce neuroadaptations in the nucleus accumbens. », *Neuropharmacology*, vol. 67, p. 521-531, 2013.
- [526] G. Koob, « The neurobiology of addiction : a neuroadaptational view relevant for diagnosis », *Addiction*, vol. 101, n° Suppl 1, p. 23-30, 2006.
- [527] G. Petit, C. Kornreich, P. Maurage, X. Noël, C. Letesson, et P. Verbanck, « Early attentional modulation by alcohol-related cues in young binge drinkers : an event-related potentials study », *Clin Neurophysiol*, vol. 123, p. 925-936, 2012.
- [528] G. Petit, C. Kornreich, P. Verbanck, et S. Campanella, « Gender differences in reactivity to alcohol cues in binge drinkers : a preliminary assessment of event-related potentials », *Psychiatry Res*, vol. 209, p. 494-503, 2013.
- [529] H. Moshely, G. Georgiou, et A. Kahn, « Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. », *Alcohol Alcohol*, vol. 36, p. 357-368, 2001.
- [530] V. Cardenas, C. Studholme, et S. Gadinski, « Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. », *Neuroimage*, vol. 34, p. 879-887, 2007.
- [531] R. Goldstein et N. Volkow, « Drug addiction and its underlying neurobiological basis : neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex », *Am J Psychiatry*, vol. 108, p. 183-194, 2002.
- [532] W. Bickel, D. Jarmolowicz, et E. Mueller, « Are executive function and impulsivity antipodes? A conceptual reconstruction with special reference to addiction. », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 221, p. 361-387, 2012.
- [533] L. Squeglia, C. Pulido, R. Wetherill, J. Jacobus, G. Brown, et S. Tapert, « Brain response to working memory over three years of adolescence : influence of initiating heavy drinking », *J Stud Alcohol Drugs*, vol. 73, p. 749-760, 2012.
- [534] R. Wetherill, L. Squeglia, T. Yang, et S. Tapert, « A longitudinal examination of adolescent response inhibition : neural differences before and after the initiation of heavy drinking », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 230, p. 663-671, 2013.
- [535] « Amygdala Function ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.buzzle.com/articles/amygdala-function.html>. [Consulté le: 15-mai-2016].
- [536] S. Lannoy et J. Billieux, « Beyond inhibition : a dual-process perspective to renew the exploration of binge drinking. », *Front Hum Neurosci*, vol. 8, p. 405, 2014.
- [537] D. Eraldi-Gackiere, « Production cognitivo-émotionnelle au cours d'une prise en charge par exposition de patients dépendants en cure alcoolique. Analyse de pensées liées au craving », Thèse de doctorat en psychologie, Charles-de-Gaulle, Lille, 2006.

- [538] A. T. Beck, F. D. Wright, C. F. Newman, et B. S. Liese, « Cognitive Therapy of Substance Abuse », New York, 1993.
- [539] X. Noël, D. Brevers, et A. Bechara, « A neurocognitive approach to understanding the neurobiology of addiction », *Curr Opin Neurobiol*, vol. 23, p. 632-638, 2013.
- [540] P. Maurage, S. Campanella, P. Philippot, I. Charest, S. Martin, et P. De Timary, « Impaired emotional facial expression decoding in alcoholism is also present for emotional prosody and body postures », *Alcohol Alcohol*, vol. 44, p. 476-485, 2009.
- [541] P. Maurage, F. Joassin, P. Philippot, A. Heeren, N. Vermeulen, et P. Mahau, « Disrupted regulation of social exclusion in alcohol-dependence: an fMRI study », *Neuropsychopharmacology*, vol. 37, p. 2067-2075, 2012.
- [542] P. Maurage, P. Bestelmeyer, J. Rouger, I. Charest, et P. Belin, « Binge drinking influences the cerebral processing of vocal affective bursts in young adults », *Neuroimage Clin*, vol. 3, p. 218-225, 2013.
- [543] M. Hautekeete, I. Cousin, et P. Graziani, « Pensées dysfonctionnelles de l'alcoolodépendance. Un test du modèle de Beck: schémas anticipatoire, soulageant et permissif. », *J Ther Comport Cogn*, vol. 9, n° 4, p. 108-112, 1999.
- [544] D. Clark, D. Thatcher, et S. Tapert, « Alcohol, psychological dysregulation, and adolescent brain development », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 32, p. 375-385, 2008.
- [545] Y. Hill, S. Wang, et B. Kostelnik, « Disruption of orbitofrontal cortex laterality in offspring from multiplex alcohol dependence families. », *Biol Psychiatry*, vol. 65, p. 129-136, 2009.
- [546] V. Benegal, G. Anthony, et G. Venkatasubramian, « Gray matter volume abnormalities and externalizing symptoms in subjects at high risk for alcohol dependence. », *Addict Biol*, vol. 12, p. 122-132, 2007.
- [547] S. Hill, S. Wang, et H. Carter, « Cerebellum volume in high-risk offspring from multiplex alcohol dependence families: association with allelic variation in GABRA2 and BDNF. », *Psychiatry Res*, vol. 194, p. 304-313, 2011.
- [548] M. Herting, D. Fair, et B. Nagel, « Altered fronto-cerebellar connectivity in alcohol-naïve youth with a family history of alcoholism. », *Neuroimage*, vol. 54, 2011.
- [549] G. Venkatasubramian, G. Anthony, et U. Reddy, « Corpus callosum abnormalities associated with greater externalizing behaviors in subjects at high risk for alcohol dependence. », *Psychiatry Res*, vol. 156, p. 209-215, 2007.
- [550] F. Collette, M. Van Der Linden, et S. Laurey, « Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. », *Hum Brain Mapp*, vol. 25, p. 409-423, 2005.
- [551] F. Mc Nab, G. Leroux, et F. Strand, « Common and unique components of inhibition and working memory: an fIRM, within-subjects investigation. », *Neuropsychologia*, vol. 46, p. 2668-2682, 2008.
- [552] F. Gierski, B. Hubsch, et N. Stefaniak, « Executive functions in adult offspring of alcohol dependent probands: toward a cognitive endophenotype? », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 37, n° Suppl 1, p. 356-363, 2013.
- [553] S. Hyman, R. Malenka, et E. Nestler, « Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. », *Annu Rev Neurosci*, vol. 29, p. 565-598, 2006.
- [554] N. Makris, M. Oscar-Berman, et S. Jaffin, « Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. », *Biol Psychiatry*, vol. 64, p. 192-202, 2008.
- [555] C. Kamarajan, B. Poriesz, et K. Jones, « Alcoholism is a disinhibitory disorder: neurophysiological evidence from a Go/No-Go task. », *Biol Psychol*, vol. 69, p. 353-373, 2005.

- [556] A. Cservenka et B. Nagel, « Risk decision-making: an fMRI study of youth high risk for alcoholism. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 36, p. 604-615, 2012.
- [557] M. Sileveri, J. Rogowska, et A. Mc Caffrey, « Adolescents at risk for alcohol abuse demonstrate altered frontal lobe activation during Stroop performance. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 35, p. 2018-2028, 2011.
- [558] T. Schulte, E. Mueller-Oerhing, et R. Salo, « Callosal involvement in lateralised stroop task in alcoholic and healthy subjects. », *Neuropsychology*, vol. 20, p. 727-736, 2006.
- [559] A. Pfefferbaum, E. Sullivan, et M. Hedehus, « In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 24, p. 1214-1221, 2000.
- [560] E. Sullivan, M. Rosenbloom, et K. Lim, « Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure. », *Neuropsychology*, vol. 14, p. 178-188, 2000.
- [561] E. Sullivan, « Compromised pontocerebellar and cerebello- thalamocortical systems: speculations on their contributions to cognitive and motor impairment in nonamnestic alcoholism. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 27, p. 1409-1419, 2003.
- [562] F. Limosin, P. Gorwood, et J. Adès, « Relationships between antisocial personality and alcoholism: genetic hypotheses. », *Eur Psychiatry*, vol. 15, p. 123-128, 2000.
- [563] F. Limosin, L. Romo, et P. Batel, « Association between dopamine receptor D3 gene B₁ polymorphism and cognitive impulsiveness in alcohol-dependent men. », *Eur Psychiatry*, vol. 20, p. 305-306, 2005.
- [564] F. Limosin, J. Loze, et C. Dubertret, « Impulsiveness as the intermediate link between the Dopamine Receptor D2 gene and alcohol dependence. », *Psychiatr Genet*, vol. 13, p. 127-129, 2003.
- [565] M. Hansenne, « The p300 cognitive event-related potential. I. Theoretical and psychobiologic perspectives. », *Neurophysiol Clin*, vol. 30, p. 191-210, 2000.
- [566] Y. Strat, N. Ramoz, G. Schumann, et P. Gorwood, « Molecular genetics of alcohol dependence and related endophenotypes. », *Curr Genomics*, vol. 9, n° 7, p. 444-4451, 2008.
- [567] P. Gorwood, « Genetic association studies in behavioral neuroscience. », *Handb. Mol. Genet. Tech. Brain Behav. Res.*, p. 113-121, 1999.
- [568] N. Ramoz et P. Gorwood, « Aux origines des addictions », *Biofutur*, vol. 31, p. 30-33, 2012.
- [569] Y. Le Strat, N. Ramoz, G. Schumann, et P. Gorwood, « Molecular genetics of alcohol dependence and related endophenotypes », *Curr Genomics*, vol. 9, p. 444-451, 2008.
- [570] P. Gorwood, L. Lanfumey, et M. Hamon, « Polymorphismes géniques de marqueurs sérotoninergiques et alcool-dépendance », *Med Sci Paris*, vol. 20, p. 1132-1138, 2004.
- [571] C. Cloninger, M. Bohman, et S. Sigvardsson, « Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 38, p. 861-868, 1981.
- [572] Inserm, Alcool, « Dommages sociaux, abus et dépendance. Expertise collective », *Paris Inserm*, p. 537.
- [573] T. Ehrig, W. Bosron, et T. Li, « Alcohol and aldehyde dehydrogenase. », *Alcohol Alcohol*, vol. 25, p. 105-116, 1990.
- [574] T. Li, S. Yin, D. Crabb, S. O'Connor, et V. Ramchandani, « Genetic and environmental influences on alcohol metabolism in humans. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 25, p. 136-144, 2001.
- [575] E. Borrás, C. Coutelle, A. Rosell, F. Fernandez-Muixi, et M. Broch, « Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase in europeans : the ADH2*2 allele decreases

- the risk for alcoholism and is associated with ADH3*1. », *Hepatology*, vol. 31, p. 984-989, 2000.
- [576] H. Goedde, S. Harada, et D. Argawal, « Racial difference in alcohol sensitivity : a new hypothesis. », *Hum. Genet.*, vol. 51, p. 331-334, 1979.
- [577] D. Goldman et M. Enoch, « Genetic epidemiology of ethanol metabolic enzymes : a role for selection. », *World Rev Nutr Diet*, vol. 63, p. 143-160, 1990.
- [578] C. Chen, R. Lu, M. Wang, Y. Chang, T. Li, et S. Yin, « Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism. », *Am J Hum Genet*, vol. 65, p. 795-807, 1999.
- [579] D. Peterson, D. Goldman, et J. Long, « Effects of worldwide population subdivision on ALDH2 linkage disequilibrium. », *Genome Res*, vol. 9, p. 844-852, 1999.
- [580] A. Yokoyama, T. Muramatsu, T. Omori, S. Matsushita, et H. Yoshimizu, « Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms influence susceptibility to oesophageal cancer in Japanese alcoholics. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 23, p. 1705-1710, 1999.
- [581] S. Harada, T. Okubo, T. Nakamura, C. Fujii, et F. Nomura, « A novel polymorphism (-357 G/A) of the ALDH gene : linkage disequilibrium and an association with alcoholism. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 23, p. 958-962, 1999.
- [582] M. Chou, M. Stewart, L. Carr, D. Zheng, et T. Stewart, « An A/G polymorphism in the promoter of mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) : effects of the sequence variant on transcription factor binding and promoter strength. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 23, p. 963-968, 1999.
- [583] R. Ilyuk, E. Krupitsky, et S. Martyushin, « Alcoholism recurrence preventing agent and method for the use thereof. », *WO2009031919*, 2009.
- [584] D. Whitmire, « Oral formulations for controlled release of alcohol deterrents. », *US6120806*, 2000.
- [585] W. Keung, B. Vallee, et G. Gao, « Compounds useful for the inhibition of ALDH. », *NZ0537366*, 2007.
- [586] B. Vallee et W. Keung, « Method for the inhibition of ALDH-1 useful in the treatment of alcohol dependence or alcohol abuse. », *US6255497*, 2001a.
- [587] B. Vallee et W. Keung, « Method for the inhibition of ALDH-1 useful in the treatment of alcohol dependence or alcohol abuse. », *EP0592583*, 2001b.
- [588] L. Wang, Q. Lu, S. Wang, X. Zhu, et S. Zhang, « The C-glycosylisoflavones having alkylaminoalkoxyl substituent, the preparation and the use of the same. », *WO2005003146*, 2005.
- [589] L. Wang, Q. Lu, S. Wang, T. Peng, X. Zhu, et S. Zhang, « The C-glycosylisoflavones having alkylaminoalkoxyl substituent, the preparation and the use of the same. », *EP1647555*, 2011.
- [590] Patent Holder (China), « Method for relieving or neutralizing the effect of alcohol, and products thereof. », *CN 1292994*, 2010.
- [591] Z. Qing, « Method for relieving or neutralizing the effect of alcohol, and products thereof. », *CN101292994*, 2008.
- [592] H. Nagasawa, « N-terminal D(-)-penicillamine peptides as aldehyde sequestration agents. », *US6686336*, 2004.
- [593] G. Megiddo, D. Meggido, R. Yamin, Y. Ilan, et S. Amselem, « Method for decreasing symptoms of alcohol consumption. », *US0256198*, 2010.
- [594] P. Heino, « Enhancement of alcohol metabolism. », *US7666909*, 2010.
- [595] S. Lederman, « Composition containing the pepino extracts for lowering the concentration of alcohol in the blood and method for producing the same. », *WO03039525*, 2003.

- [596] S. Lederman, « Compositions and methods for increasing compliance with therapies using aldehyde dehydrogenase inhibitors and treating alcoholism. », *WO03039525*, 2003.
- [597] S. Lederman, « Compositions and methods for increasing compliance using aldehyde dehydrogenase inhibitors (ALDH) such as disulfiram and monoamine oxidase B inhibitors (MAOB) such as selegiline. », *NZ0532583*, 2006.
- [598] S. Lederman, « Compositions and methods for increasing compliance with therapies using aldehyde dehydrogenase inhibitors and treating alcoholism. », *AU2354017*, 2007.
- [599] S. Lederman, « Compositions and methods for increasing compliance with therapies using aldehyde dehydrogenase inhibitors and treating alcoholism. », *US0005441*, 2009a.
- [600] S. Lederman, « Compositions and methods for increasing compliance with therapies using aldehyde dehydrogenase inhibitors and treating alcoholism. », *EPI441708*, 2009b.
- [601] S. Lederman, « Compositions and methods for increasing compliance with therapies using aldehyde dehydrogenase inhibitors and treating alcoholism. », *CA2463987*, 2011.
- [602] C. Doyle et W. Wassenaar, « Combinations of medicaments comprising an alcohol deterrent for treating alcohol dependence or alcohol abuse. », *WO2004054570*, 2004.
- [603] L. Gooberman, « Pharmaceutical delivery systems for treatment of substance abuse and other addictions. », *US0311704*, 2010.
- [604] A. Badawy, « Methods and compositions for the treatment of alcoholism and alcohol dependence. », *WO02002091*, 2002a.
- [605] A. Badawy, « Methods and compositions for the treatment of alcoholism and alcohol dependence. », *AU0166223*, 2002b.
- [606] A. Badawy, « Methods and compositions for the treatment of alcoholism and alcohol dependence. », *EP1294377*, 2011a.
- [607] K. Zota, S. Agrawal, K. Zota, M. Zota, et H. Zota, « Pharmaceutical compositions containing taurine and race-methionine for the treatment of alcoholism. », *WO2011045810*, 2011.
- [608] N. Bilbeny Lojo, H. Garcia Madrid, et M. Font Arellano, « Compounds used to treat alcoholism. », *US7026514*, 2006.
- [609] N. Bilbeny Lojo et J. Madrid, « Amines as anti-alcoholism agents. », *US7232846*, 2007.
- [610] M. Abelman, M. Organ, J. Zablocki, W. Keung, et G. Tao, « Quinazolinone derivatives as ALDH-2 inhibitors. », *US7951813*, 2011.
- [611] E. Garver, G. Tu, et Y. Israel, « Method of inhibiting alcohol consumption. », *US0032788*, 2003.
- [612] J. Derringer, R. Krueger, D. Dick, S. Saccone, R. Grucza, et A. Agrawal, « Predicting sensation seeking from dopamine genes: a candidate-system approach. », *Psychol Sci*, vol. 21, p. 1282-1290, 2010.
- [613] S.-Y. Huang, W.-W. Lin, F.-J. Wan, A.-J. Chang, H.-C. Ko, et T.-J. Wang, « Monoamine oxidase-A polymorphisms might modify the association between dopamine D2 receptor gene and alcohol dependence. », *J Psych Neurosci*, vol. 32, p. 185-192, 2007.
- [614] P. Batel, H. Houchi, M. Daoust, N. Ramoz, M. Naassila, et P. Gorwood, « A haplotype of the DRD1 gene is associated with alcohol dependence. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 32, p. 567-572, 2008.
- [615] D.-J. Kim, B. Park, S. Yoon, H.-K. Lee, K.-H. Joe, et Y.-H. Cheon, « 5' UTR polymorphism of dopamine receptor D1 (DRD1) associated with severity and

- temperament of alcoholism. », *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 357, p. 1135-1141, 2007.
- [616] U. Finckh, H. Rommelspacher, S. Kuhn, P. Dufeu, G. Otto, et A. Heinz, « Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) genotype on neuroadaptive effects of alcohol and the clinical outcome of alcoholism. », *Pharmacogenet*, vol. 7, p. 271-281, 1997.
- [617] S. Hill, N. Zezza, G. Wipprecht, J. Xu, et K. Neiwanger, « Linkage studies of D2 and D4 receptor genes and alcoholism. », *Amer J Med Genet Neuropsych Genet*, vol. 88, p. 676-685, 1999.
- [618] S. George, R. Cheng, T. Nguyen, Y. Israel, et B. O'Dowd, « Polymorphisms of the D4 dopamine receptor alleles in chronic alcoholism. », *Biochem Biophys Res Comm*, vol. 196, p. 107-114, 1993.
- [619] L. Hack, G. Kalsi, F. Aliev, P.-H. Kuo, C. Prescott, et D. Patterson, « Limited associations of dopamine system genes with alcohol dependence and related traits in the Irish affected sib pair study of alcohol dependence (IASPSAD) », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 35, p. 376-385, 2011.
- [620] P. Gorwood, Y. Le Strat, et N. Ramoz, « Genetics of dopamine receptors and drug addiction », *Hum. Genet.*, vol. 131, p. 803-822, 2012.
- [621] S. Wolfgang, « Pharmacogenomic and Targeted Therapy in Patient Care », *Program Pharmacogenomics*, 2010.
- [622] B. Yang, H. Kranzler, et H. Zhao, « Association of haplotypic variants in DRD2, ANKK1, TTC12 and NCAM1 to alcohol dependence in independent case control and family samples », *Hum Mol Genet*, vol. 16, p. 2844-2853, 2007.
- [623] J. Duan, M. Wainwright, et J. Comeron, « Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor », *Hum Mol Genet*, vol. 12, p. 205-216, 2003.
- [624] B. Le Foll, A. Gallo, et Y. Le Strat, « Genetics of dopamine receptors and drug addiction : a comprehensive review », *Behav Pharmacol*, vol. 20, p. 1-17, 2009.
- [625] P. Lind, C. Eriksson, et K. Wilhelmsen, « Association between harmful alcohol consumption behavior and dopamine transporter (DAT1) gene polymorphisms in a male Finnish population. », *Psych Genet*, vol. 19, p. 117-125, 2009.
- [626] J. Vaske, K. Beaver, J. Wright, D. Boisvert, et R. Schnupp, « An interaction between DAT1 and having an alcoholic father predicts serious alcohol problems in a sample of males. », *Drug Alcohol Depend*, vol. 104, p. 17-22, 2009.
- [627] I. Nevo et M. Hamon, « Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. », *Neurochem Int*, vol. 26, p. 305-336, 1995.
- [628] D. Allorge, « Variabilité génétique du métabolisme du tryptophane et troubles du comportement sous alcool », Lille 2, 2012.
- [629] I. Sora, F. Hall, et A. Andrews, « Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. », *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 98, p. 5300-5305, 2001.
- [630] A. Daniele et al., « Serotonin Transporter Polymorphism in Major Depressive Disorder (MDD), Psychiatric Disorders, and in MDD in Response to Stressful Life Events: Causes and Treatment with Antidepressant », *Int. J. Exp. Clin. Pathophysiol. Drug Res.*, vol. 25, p. 895-902, 2011.
- [631] M. Ritz, E. Conoe, et M. Kuhar, « Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters: a structure-activity study. », *Life Sci*, vol. 46, p. 635-645, 1990.

- [632] D. Lichtermann, D. Hranilovic, et M. Trixler, « Support for allelic association of a polymorphic site in the promoter region of the serotonin transporter gene with risk for alcohol dependence. », *Am J Psychiatry*, vol. 157, p. 2045-2047, 2000.
- [633] M. Schuckit, C. Mazzanti, et T. Smith, « Selective genotyping for the role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, and GABA alpha 6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. », *Biol Psychiatry*, vol. 45, p. 647-651, 1999.
- [634] J. Duan, A. Sanders, et J. Molen, « Polymorphisms in the 5'-untranslated region of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene affect gene expression. », *Mol Psychiatry*, vol. 8, p. 901-910, 2003.
- [635] A. Patkar, W. Berrettini, et M. Hoehe, « Serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms and susceptibility to cocaine dependence among African-American individuals. », *Addict Biol*, vol. 6, p. 337-345, 2001.
- [636] U. Preuss, M. Soyka, et M. Bahlmann, « Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR), [3H]paroxetine binding in healthy control subjects and alcohol-dependent patients and their relationships to impulsivity. », *Psychiatry Res*, vol. 96, p. 51-61, 2000.
- [637] P. Gorwood, P. Batel, et J. Ades, « Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. », *Biol Psychiatry*, vol. 48, p. 259-264, 2000.
- [638] A. Heils, A. Teufel, et S. Petri, « Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. », *J Neurochem*, vol. 66, p. 2621-2624, 1996.
- [639] H. Hwu et C. Chen, « Association of 5HT_{2A} receptor gene polymorphism and alcohol abuse with behaviour problems. », *Am J Med Genet*, vol. 96, p. 797-800, 2000.
- [640] T. Nakamura, S. Matsushita, et N. Nishiguchi, « Association of a polymorphism of the 5HT_{2A} receptor gene promoter region with alcohol dependence. », *Mol Psychiatry*, vol. 4, p. 85-88, 1999.
- [641] M. Zaleski, I. Pinsky, R. Laranjeira, S. Ramisetty-Mikler, et R. Caetano, « Intimate partner violence and contribution of drinking and sociodemographics: The Brazilian National Alcohol Survey. », *J Interpers Viol*, vol. 25, p. 648-665, 2010.
- [642] A. Gasper, « Alcohol abuse among young people: The inconvenient truth. », *Br J Nurs*, vol. 19, p. 144-145, 2010.
- [643] A. Laliberte et M. Tousignant, « Alcohol and other contextual factors of suicide in four Aboriginal communities of Quebec, Canada. », *J Crisis Interv Suicide*, vol. 30, p. 215-221, 2009.
- [644] S. Santos, G. Lovisi, L. Legay, et L. Abelha, « Prevalence of mental disorders associated with suicide attempts treated at an emergency hospital in Rio de Janeiro, Brazil. », *Cad. Saude Publica*, vol. 25, p. 2064-2074, 2009.
- [645] J. Rodriguez, A. Fernandez, E. Hernandez, M. Valdes, M. Villalon, et S. Ramirez, « Prevalence of drug abuse among children in basic schools. », *Rev Med Chile*, vol. 137, p. 774-784, 2009.
- [646] L. Bierut, A. Agrawal, et K. Bucholz, « A genome-wide association study of alcohol dependence », *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 107, p. 5082-5087, 2010.
- [647] G. Schumann, L. Coin, et A. Lourdusamy, « Genome-wide association and genetic functional studies identify autism susceptibility candidate 2 gene (AUTS2) in the regulation of alcohol consumption », *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 108, p. 7119-7124, 2011.
- [648] Wojnar, « Association between Val66Met brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphism and post-treatment relapse in alcohol dependence. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 33, p. 693-702, 2009.

- [649] Y. Le Strat, N. Ramoz, et P. Gorwood, « In alcohol-dependent drinkers, what does the presence of nicotine dependence tell us about psychiatric and addictive disorders comorbidity? », *Alcohol Alcohol*, vol. 45, p. 167-172, 2010.
- [650] D. Dawson, B. Grant, et W. Ruan, « The association between stress and drinking: modifying effects of gender and vulnerability. », *Alcohol Alcohol*, vol. 40, p. 453-460, 2005.
- [651] P. Gorwood, « Facteurs génétiques de l'alcoolisme. », *Alcool. Psychiatr.*, p. 25-40, 1997.
- [652] C. Kirschbaum, S. Wust, H. Faig, et D. Helhammer, « Heritability of cortisol responses to human corticotropin-releasing hormone, ergometry, and psychological stress in humans. », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 75, p. 1526-1530, 1992.
- [653] R. Ciccocioppo, D. Gehlert, A. Ryabinin, S. Kaur, A. Cippitelli, et A. Thorsell, « Stress-related neuropeptides and alcoholism: CRH, NPY, and beyond. », *Alcohol*, vol. 43, p. 491-498, 2009.
- [654] T. Clarke et G. Schumann, « Gene-environment interactions resulting in risk alcohol drinking behaviour are mediated by CRF and CRF1. », *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 93, p. 230-236, 2009.
- [655] D. Blomeyer, J. Treutlein, G. Esser, M. Schmidt, G. Schumann, et M. Laucht, « Interaction between CRHR1 gene and stressful life events predicts adolescent heavy alcohol use. », *Biol Psychiatry*, vol. 63, p. 146-151, 2008.
- [656] J. Treutlein, C. Kissling, J. Frank, S. Wiemann, L. Dong, et M. Depner, « Genetic association of the human corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) with binge- drinking and alcohol intake patterns in two independent samples. », *Mol Psychiatry*, vol. 11, p. 594-602, 2006.
- [657] A. Chen, N. Manz, Y. Tang, M. Rangaswamy, L. Almasy, et S. Kuperman, « Single nucleotide polymorphisms in corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene (CRHR1) are associated with quantitative trait of event-related potential and alcohol dependence. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 34, p. 988-996, 2010.
- [658] L. Scott-Sheldon, D. Terry, K. Carey, L. Garey, et M. Carey, « Efficacy of expectancy challenge interventions to reduce college student drinking : a meta-analytic review », *Psychol Addict Behav*, vol. 26, p. 393-405, 2012.
- [659] C. Rupp, G. Kemmler, M. Kurz, H. Hinterhuber, et W. Fleischhacker, « Cognitive remediation therapy during treatment for alcohol dependence », *J Stud Alcohol Drugs*, vol. 73, p. 625-634, 2012.
- [660] S. Krishnan-Sarin, S. O'Malley, et J. H. Krystal, « Treatment implications: using neuroscience to guide the development of new pharmacotherapies for alcoholism. », *Alcohol Res Health*, vol. 31, n° 4, p. 400-407, 2008.
- [661] C. Haass-Koffler, L. Leggio, et G. Kenna, « Pharmacological approaches to reducing craving in patients with alcohol use disorders. », *CNS Drugs*, vol. 28, p. 343-360, 2014.
- [662] S. Edwards, G. Kenna, R. Swift, et L. Leggio, « Current and promising pharmacotherapies, and novel research target areas in the treatment of alcohol dependence: a review. », *Curr Pharm Des*, vol. 17, p. 1323-1332, 2011.
- [663] M. Mayo-Smith, « Management of Alcohol Intoxication and Withdrawal. », *Princ. Addict. Med.*, vol. 5, n° 42, p. 431-440, 2009.
- [664] J. Cohen, A. Dervaux, et X. Laqueille, « Le topiramate a-t-il un intérêt en addictologie ? », *Addictologie*, vol. 43, p. 892-901, 2014.
- [665] H. Kranzler, S. Armeli, H. Tennen, J. Gelernter, et J. Covault, « GRIK1 Genotype and Daily Expectations of Alcohol's Positive Effects Moderate the Reduction of Heavy Drinking by Topiramate », *Exp Clin Psychopharmacol*, vol. 22, n° 6, p. 494-501, 2014.

- [666] J. Barbu et L. Javaudin, « Intérêt du topiramate dans le traitement de l'alcoolodépendance », Thèse d'exercice, Université de Rennes 1, Rennes, 2013.
- [667] B. Johnson et N.-D. Tiouririne, « Combined effects of topiramate and ondansetron on alcohol consumption. », *WO2008077092*, 2008.
- [668] B. Johnson et N.-D. Tiouririne, « Combined effects of topiramate and ondansetron on alcohol consumption. », *US20100041689*, 2010.
- [669] B. Johnson, N.-D. Tiouririne, et W. Lynch, « Topiramate plus naltrexone for the treatment of addictive disorders. », *US20100076006*, 2010.
- [670] S. McElroy, « Use of sulfamate derivatives for treating impulse control disorders. », *US6323236*, 2001.
- [671] E. Gustow, T. Ryde, et E. Cooper, « Nanoparticulate topiramate formulations. », *US7390505*, 2008.
- [672] B. Johnson, « Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. », *CNS Drugs*, vol. 19, n° 10, p. 873-896, 2005.
- [673] T. Simeone, K. Wilcox, et H. White, « Topiramate modulation of beta(1)- and beta(3)-homomeric GABA(A) receptors. », *Pharmacol Res*, vol. 64, p. 44-52, 2011.
- [674] M. Braga, V. Aroniadou-Anderjaska, et H. Li, « Topiramate reduces excitability in the basolateral amygdala by selectively inhibiting GluK1 (GluR5) kainate receptors on interneurons and positively modulating GABAA receptors on principal neurons. », *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 330, p. 558-566, 2009.
- [675] D. Gryder et M. Rogawski, « Selective antagonism of GluR5 kainate-receptor-mediated synaptic currents by topiramate in rat basolateral amygdala neurons. », *J Neurosci*, vol. 23, p. 7069-7074, 2003.
- [676] B. Johnson, N. Ait-Daoud, C. Bowden, C. DiClemente, J. Roache, K. Lawson, M. Javors, et J. Ma, « Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. », *Lancet*, vol. 361, p. 1677-1685, 2003.
- [677] B. Johnson, N. Rosenthal, J. Capece, F. Wiegand, L. Mao, K. Beyers, A. McKay, N. Ait-Daoud, R. Anton, D. Ciraulo, H. Kranzler, K. Mann, S. O'Malley, et R. Swift, « Topiramate for Alcoholism Advisory Board; Topiramate for Alcoholism Study Group. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. », *JAMA*, vol. 298, n° 14, p. 1641-1651, 2007.
- [678] B. Johnson, N. Rosenthal, J. Capece, F. Wiegand, L. Mao, et K. Beyers, « Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. », *JAMA*, vol. 298, p. 1641-1651, 2001.
- [679] R. J. Miranda, J. MacKillop, P. Monti, D. Rohsenow, J. Tidey, et C. Gwaltney, « Effects of topiramate on urge to drink and the subjective effects of alcohol: a preliminary laboratory study. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 32, n° 3, p. 489-497, 2008.
- [680] N. Mirza, A. Alfirevic, et A. Jorgensen, « Metabolic acidosis with topiramate and zonisamide: an assessment of its severity and predictors. », *Pharmacogenet Genomics*, vol. 21, p. 297-302, 2011.
- [681] J. Witt, C. Elger, et C. Helmstader, « Impaired verbal fluency under topiramate—evidence for synergistic negative effects of epilepsy, topiramate, and polytherapy. », *Eur J Neurol*, vol. 30, p. 130-137, 2013.
- [682] B. Sommer, E. Mitchell, et T. Wroolie, « Topiramate: effects on cognition in patients with epilepsy, migraine headache and obesity. », *Ther Adv Neurol Disord*, vol. 6, p. 211-227, 2013.
- [683] K. Meador, D. Loring, et J. Hulihan, « Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. », *Neurology*, vol. 60, p. 1483-1488, 2003.

- [684] K. Arbuthnott et J. Frank, « Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. », *J Clin Exp Neuropsychol*, vol. 22, p. 518-528, 2000.
- [685] A. Ray, R. Miranda, et J. MacKillop, « A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events from topiramate in heavy drinkers. », *Exp Clin Psychopharmacol*, vol. 17, p. 122-129, 2009.
- [686] V. Biton, « Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. », *Clin Neuropharmacol*, vol. 30, n° 4, p. 230-240, 2007.
- [687] C. Ulloa, A. Towfigh, et J. Safdieh, « Review of levetiracetam, with a focus on the extended release formulation, as adjuvant therapy in controlling partial-onset seizures. », *Neuropsychiatr Treat*, vol. 5, p. 467-476, 2009.
- [688] D. Coulter, « Antiepileptic drug cellular mechanisms of action: where does lamotrigine fit in? », *J Child Neurol*, vol. 12, n° Suppl 1, p. 2-9, 1997.
- [689] C. M. Knapp, D. Ciraulo, O. Sarid-Segal, M. A. Richardson, E. Devine, C. C. Streeter, M. Oscar-Berman, C. Surprise, L. Colaneri, M. Putnam, M. Waters, et C. Richambault, « Zonisamide, Topiramate, and Levetiracetam Efficacy and Neuropsychological Effects in Alcohol Use Disorders », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 35, n° 1, p. 34-42, 2015.
- [690] Y. Masuda, Y. Utsui, et Y. Shiraishi, « Relationships between plasma concentrations of diphenylhydantoin, phenobarbital, carbamazepine, and 3-sulfamoylmethyl-1,2-benzisoxazole (AD-810), a new anticonvulsant agent, and their anticonvulsant or neurotoxic effects in experimental animals. », *Epilepsia*, vol. 20, p. 623-633, 1979.
- [691] D. McComsey, V. Smith-Swintosky, et M. Parker, « Novel, broad-spectrum anticonvulsants containing a sulfamide group: pharmacological properties of (S)-N-[(6-chloro-2,3-dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-yl)methyl]sulfamide (JNJ-26489112). », *J Med Chem*, vol. 56, p. 9019-9030, 2013.
- [692] B. Maryanoff, M. Costanzo, et S. Nortey, « Structure-activity studies on anticonvulsant sugar sulfamates related to topiramate. Enhanced potency with cyclic sulfate derivatives. », *J Med Chem*, vol. 41, p. 1315-1343, 1998.
- [693] M. Parker, V. Smith-Swintosky, et D. McComsey, « Novel, broad-spectrum anticonvulsants containing a sulfamide group: advancement of N-((benzo[b]thien-3-yl)methyl)sulfamide (JNJ-26990990) into human clinical studies. », *J Med Chem*, vol. 52, p. 7528-7536, 2009.
- [694] M. Brodie, E. Ben-Menachem, et I. Chouette, « Zonisamide: its pharmacology, efficacy and safety in clinical trials. », *Acta Neurol Scand Suppl*, vol. 126, n° suppl 194, p. 19-28, 2012.
- [695] M. Okada, Y. Kawata, et K. Mizuno, « Interaction between Ca²⁺, K⁺, carbamazepine and zonisamide on hippocampal extracellular glutamate monitored with a microdialysis electrode. », *Br J Pharmacol*, vol. 124, p. 1277-1285, 1998.
- [696] C. Huang, S. Ueno, et M. Okada, « Zonisamide at clinically relevant concentrations inhibits field EPSP but not presynaptic fiber volley in rat frontal cortex. », *Epilepsy Res*, vol. 67, p. 51-60, 2005.
- [697] Y. Ueda, T. Doi, et J. Takumaru, « Effect of zonisamide on molecular regulation of glutamate and GABA transporter proteins during epileptogenesis in rats with hippocampal seizures. », *Mol Brain Res*, vol. 116, p. 1-6, 2003.
- [698] Z. Jin, A. Bhandage, et I. Bazov, « Selective increases of AMPA, NMDA, and kainate receptor subunit mRNAs in the hippocampus and orbitofrontal cortex but not in prefrontal cortex of human alcoholics. », *Front Cell Neurosci*, vol. 8, p. 1-10, 2014.

- [699] O. Karkkainen, J. Kupila, et M. Hakkinen, « AMPA receptors in post-mortem brains of Cloninger type 1 and 2 alcoholics: a whole-hemisphere autoradiography study. », *Psychiatry Res*, vol. 214, p. 429-434, 2013.
- [700] C. Knapp, M. Mercado, et T. Markley, « Zonisamide decreases ethanol intake in rats and mice. », *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 87, p. 65-72, 2007.
- [701] O. Sarid-Segal, C. Knapp, et W. Burch, « The anticonvulsant zonisamide reduces ethanol self-administration by risky drinkers. », *Am J Drug Alcohol Abuse*, vol. 35, p. 316-319, 2009.
- [702] C. Knapp, O. Sarid-Segal, et M. Richardson, « Open label trial of the tolerability and efficacy of zonisamide in the treatment of alcohol dependence. », *Am J Drug Alcohol Abuse*, vol. 36, p. 102-105, 2010.
- [703] G. Rubio, F. Lopez-Munoz, F. Ferre, I. Martinez-Gras, G. Ponce, et J. Pascual, « Effects of zonisamide in the treatment of alcohol dependence. », *Clin Neuropharmacol*, vol. 33, n° 5, p. 250-253, 2010.
- [704] A. Arias, R. Feinn, C. Oncken, J. Covault, et H. Kranzler, « Placebo- controlled trial of zonisamide for the treatment of alcohol dependence. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 30, n° 3, p. 318-322, 2010.
- [705] D. Baltieri, F. Daro, P. Ribeiro, et A. de Andrade, « Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. », *Addiction*, vol. 103, p. 2035-2044, 2008.
- [706] T. Paparrigopoulos, E. Tzavellas, D. Karaiskos, I. Liappas, et G. Kourlaba, « Treatment of alcohol dependence with low-dose topiramate: an open-label controlled study. », *BMC Psychiatry*, vol. 11, n° 41, 2011.
- [707] G. Florez, P. Garcia-Portilla, S. Alvarez, P. Saiz, L. Nogueiras, et J. Bobes, « Using topiramate or naltrexone for the treatment of alcohol- dependent patients. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 32, p. 1251-1259, 2008.
- [708] S. Park, S. Kim, et Y. Hwang, « Long-term efficacy and safety of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. », *J Clin Neurol*, vol. 3, p. 175-180, 2007.
- [709] S. Berent, J. Sackellares, et B. Giordani, « Zonisamide (CI-912) and cognition: results from preliminary study. », *Epilepsia*, vol. 28, p. 61-67, 1987.
- [710] C. Knapp, O. Sarid-Segal, et M. Richardson, « The effects of topiramate on alcohol use and cognitive function in alcohol dependence », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 30, n° 107, 2006.
- [711] E. Ramsay, E. Faught, et A. Krumholz, « Efficacy, tolerability, and safety of rapid initiation of topiramate versus phenytoin in patients with new-onset epilepsy: a randomized double-blind clinical trial. », *Epilepsia*, vol. 51, p. 1970-1977, 2010.
- [712] R. Sankar, E. Ramsay, et A. McKay, « A multicenter, out patient, open-label study to evaluate the dosing, effectiveness, and safety of topiramate as monotherapy in the treatment of epilepsy in clinical practice. », *Epilepsy Behav*, vol. 15, p. 506-512, 2009.
- [713] E. Ben-Menachem, J. Sander, et H. Stefan, « Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy. », *Clin Ther*, vol. 30, p. 1180-1195, 2008.
- [714] E. Faught, « Review of United States and European clinical trials of zonisamide in the treatment of refractory partial-onset seizures. », *Seizure*, vol. 13, p. 59-65, 2004.
- [715] A. Ashkenazi, A. Benlifer, et J. Korenblit, « Zonisamide for migraine prophylaxis in refractory patients. », *Cephalalgia*, vol. 26, p. 1199-1202, 2006.
- [716] S. Silberstein, H. Diener, et R. Lipton, « Epidemiology, risk factors, and treatment of chronic migraine: a focus on topiramate. », *Headache*, vol. 48, p. 1087-1095, 2008.

- [717] S. McElroy, R. Kotwal, et A. Guerdjikova, « Zonisamide in the treatment of binge eating disorder with obesity: a randomized controlled trial. », *J Clin Psychiatry*, vol. 67, p. 1897-1906, 2006.
- [718] B. Mason, S. Quello, V. Goodell, F. Shadan, M. Kyle, et A. Begovic, « Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. », *JAMA Intern Med*, n° 174, p. 70-77, 2014.
- [719] E. V. Nunes, « Gabapentin: A new addition to the armamentarium for alcohol dependence? », *JAMA Intern Med*, vol. 174, n° 1, p. 78-79, 2014.
- [720] G. Sills, « The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. », *Curr Opin Pharmacol*, vol. 6, n° 1, p. 108-113, 2006.
- [721] M. Roberto, N. Gilpin, et L. O'Dell, « Cellular and behavioral interactions of gabapentin with alcohol dependence. », *J Neurosci*, vol. 28, n° 22, p. 5762-5771, 2008.
- [722] B. Mason, J. Light, L. Williams, et D. Drobos, « Proof-of-concept human laboratory study for protracted abstinence in alcohol dependence: effects of gabapentin. », *Addict Biol*, vol. 14, n° 1, p. 73-83, 2009.
- [723] F. Furieri et E. Nakamura-Palacios, « Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. », *J Clin Psychiatry*, vol. 68, n° 11, p. 1691-1700, 2007.
- [724] S. Ghaemi, J. Katzow, S. Desai, et F. Goodwin, « Gabapentin treatment of mood disorders: a preliminary study. », *J Clin Psychiatry*, vol. 59, n° 8, p. 426-429, 1998.
- [725] C. Harden, L. Lazar, et L. Pick, « A beneficial effect on mood in partial epilepsy patients treated with gabapentin. », *Epilepsia*, vol. 40, n° 8, p. 1129-1134, 1999.
- [726] M. Karam-Hage et K. Brower, « Gabapentin treatment for insomnia associated with alcohol dependence. », *Am J Psychiatry*, vol. 157, n° 1, p. 151, 2000.
- [727] H. Lo, C. Yang, L. Ho, C. Lee, H. Ting, et B. Tzang, « Treatment effects of gabapentin for primary insomnia. », *Clin Neuropharmacol*, vol. 33, n° 2, p. 84-90, 2010.
- [728] R. Malcolm, L. Myrick, L. Veatch, E. Boyle, et P. Randall, « Self-reported sleep, sleepiness and repeated alcohol withdrawals: a randomized, double blind, controlled comparison of lorazepam vs gabapentin. », *J Clin Sleep Med*, vol. 3, n° 1, p. 24-32, 2007.
- [729] B. J. Mason, S. Quello, V. Goodell, F. Shadan, M. Kyle, et A. Begovic, « Gabapentin Treatment for Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Trial », *JAMA Intern Med*, vol. 174, n° 1, p. 70-77, 2014.
- [730] « Neurontin (gabapentin) [package insert LAB-0106-9.0]. », *Pfizer N. Y. NY Revis. January 2007*.
- [731] B. Mason, R. Crean, et V. Goodell, « A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis- dependent adults. », *Neuropsychopharmacology*, vol. 37, p. 1689-1698, 2012.
- [732] R. Anton, H. Myrick, et T. Wright, « Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence. », *Am J Psychiatry*, vol. 168, n° 7, p. 709-717, 2011.
- [733] J. P. Schacht, P. K. Randall, L. Waid, A. M. Baros, P. K. Latham, T. M. Wright, H. Myrick, et R. F. Anton, « Neurocognitive Performance, Alcohol Withdrawal, and Effects of a Combination of Flumazenil and Gabapentin in Alcohol Dependence », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 35, n° 11, p. 2030-2038, 2011.
- [734] H. Urschel, L. Hanselka, I. Gromov, L. White, et M. Baron, « Open-label study of a proprietary treatment program targeting type A gamma-amino-butyric acid receptor dysregulation in methamphetamine dependence. », *Mayo Clin Proc*, vol. 82, p. 1170-1178, 2007.

- [735] R. Anton, H. Myrick, A. M. Baros, P. K. Latham, P. K. Randall, T. Wright, S. Stewart, R. Waid, et R. Malcolm, « Efficacy of a combination of flumazenil and gabapentin in the treatment of alcohol dependence: relationship to alcohol withdrawal symptoms. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 29, p. 334-342, 2009.
- [736] V. Vengeliene, C. Heidbreder, et R. Spanagel, « The effects of lamotrigine on alcohol seeking and relapse. », *Neuropharmacology*, vol. 53, n° 8, p. 951-957, 2007.
- [737] A. Kalyoncu, H. Mirsal, O. Pektaş, N. Unsalan, D. Tan, et M. Beyazyurek, « Use of lamotrigine to augment clozapine in patients with resistant schizophrenia and comorbid alcohol dependence: a potent anti-craving effect? », *J Psychopharmacol*, vol. 19, n° 3, p. 301-305, 2005.
- [738] B. Lynch, K. Nocka, et B. Fuks, « Methods for the identification of agents for the treatment of seizures, neurological diseases, endocrinopathies and hormonal diseases. », *US7090985*, 2006.
- [739] O. Sarid-Segal, J. Piechniczek-Buczek, C. Knapp, M. Afshar, E. Devine, et L. Sickles, « The effects of levetiracetam on alcohol consumption in alcohol-dependent subjects: an open label study. », *Am J Drug Alcohol Abuse*, vol. 34, n° 4, p. 441-447, 2008.
- [740] J. B. Fertig, M. L. Ryan, D. E. Falk, R. Z. Litten, M. E. Mattson, J. Ransom, W. J. Rickman, C. Scott, D. Ciraulo, A. I. Green, N.-D. Tiouririne, B. Johnson, H. Pettinati, E. C. Strain, E. Devine, M. F. Brunette, K. Kampman, D. A. Tompkins, et R. Stout, « A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Assessing the Efficacy of Levetiracetam Extended-Release in Very Heavy Drinking Alcohol-Dependent Patients », *Alcohol Clin. Exp. Res.*, vol. 36, n° 8, p. 1421-1430, 2012.
- [741] C. Richter, S. Effenberger, et T. Bschor, « Efficacy and safety of levetiracetam for the prevention of alcohol relapse in recently detoxified alcohol-dependent patients: a randomized trial. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 32, p. 558-562, 2012.
- [742] A. Forg, J. Hein, K. Volkmar, M. Winter, C. Richter, A. Heinz, et C. A. Müller, « Efficacy and Safety of Pregabalin in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Randomized Placebo-Controlled Trial », *Alcohol Alcohol*, vol. 47, n° 2, p. 149-155, 2012.
- [743] F. Caputo, A. Mirijello, M. Cibin, M. Mosti, M. Ceccanti, M. Domenicali, M. Bernardi, I. Maremmani, et G. Addolorato, « Novel strategies to treat alcohol dependence with sodium oxybate according to clinical practice », *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 19, p. 1315-1320, 2015.
- [744] F. Paille, « Oxybate de sodium (acide gamma-hydroxybutyrique ou GHB) et alcool », *Société Fr. Alcoologie*, 2012.
- [745] R. Cacciaglia, A. Loche, V. Perlini, et L. Guano, « Use of gamma-hydroxybutyric acid amides in the treatment of drug addiction and in particular of alcoholism. », *EP0932597*, 2002a.
- [746] R. Cacciaglia, A. Loche, V. Perlini, et L. Guano, « Use of gamma-hydroxybutyric acid amides in the treatment of drug addiction and in particular of alcoholism. », *SI0932597*, 2002b.
- [747] R. Cacciaglia, A. Loche, V. Perlini, et L. Guano, « Use of gamma-hydroxybutyric acid amides in the treatment of addiction and in particular of alcoholism. », *US6770784*, 2004.
- [748] L. Guano, A. Loche, R. Cacciaglia, et V. Perlini, « Use of gamma-hydroxybutyric acid amides in the treatment of drug addiction and in particular of alcoholism. », *CA2263328*, 2006.
- [749] D. Martin et S. Williams, « Therapeutic uses of polymers and oligomers comprising gamma-hydroxybutyrate. », *CA2383011*, 2008.

- [750] S. Williams et D. Martin, « Therapeutic uses of polymers and oligomers comprising gamma- hydroxybutyrate. », *WO01019361*, 2001.
- [751] S. Williams et D. Martin, « Therapeutic uses of polymers and oligomers comprising gamma- hydroxybutyrate. », *US6623730*, 2003.
- [752] R. Cacciaglia et M. Ferrari, « New polymorphic forms of N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4- methoxybutyramide. », *WO2009062949*, 2009.
- [753] R. Cacciaglia et M. Ferrari, « New polymorphic forms of N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4- methoxybutyramide. », *CN1855200*, 2010.
- [754] Patent Holder, « New polymorphic forms of N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4- methoxybutyramide. », *CA2705508*, 2009b.
- [755] G. Keating, « Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence. », *Clin Drug Investig*, vol. 34, p. 63-80, 2014.
- [756] K. Skala, F. Caputo, A. Mirijello, G. Vassallo, M. Antonelli, A. Ferrulli, H. Walter, O. Lesch, et G. Addolorato, « Sodium oxybate in the treatment of alcohol dependence: from the alcohol withdrawal syndrome to the alcohol relapse prevention. », *Expert Opin Pharmacother*, vol. 15, p. 245-257, 2014.
- [757] G. Addolorato, L. Leggio, A. Ferrulli, F. Caputo, et A. Gasbarrini, « The therapeutic potential of gamma- hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data. », *Expert Opin Investig Drugs*, vol. 18, p. 675-686, 2009.
- [758] F. Caputo et M. Bernardi, « Medications acting on the GABA system in the treatment of alcoholic patients. », *Curr Pharm. Des*, vol. 16, p. 2118-2125, 2010.
- [759] F. Caputo, T. Vignoli, A. Grignaschi, M. Cibin, G. Addolorato, et M. Bernardi, « Pharmacological management of alcohol dependence: from monotherapy to pharmacogenetics and beyond. », *Eur Neuropsychopharmacol*, vol. 24, p. 181-191, 2014a.
- [760] G. Colombo, R. Agabio, C. Lobina, R. Reali, F. Fadda, et G. Gessa, « Cross-tolerance to ethanol and gamma- hydroxybutyric acid. », *Eur J Pharmacol*, vol. 273, p. 235-238, 1995.
- [761] R. Agabio, G. Colombo, A. Loche, C. Lobina, M. Pani, R. Reali, et G. Gessa, « Gamma-hydroxybutyric acid reducing effect on ethanol intake: evidence in favour of a substitution mechanism. », *Alcohol Alcohol*, vol. 33, p. 465-474, 1998.
- [762] G. Gessa, R. Agabio, M. Carai, C. Lobina, M. Pani, R. Reali, et G. Colombo, « Mechanism of the anti-alcohol effect of gamma-hydroxybutyric acid. », *Alcohol*, vol. 20, p. 271-276, 2000.
- [763] O. Snead III et M. Gibson, « γ -Hydroxybutyric acid. », *N Engl J Med*, vol. 352, p. 2721-2732, 2005.
- [764] M. Castelli, « Multi-faceted aspects of gamma-hydroxybutyric acid: a neurotransmitter, therapeutic agent and drug of abuse. », *Mini-Rev Med Chem*, vol. 8, p. 1188-1202, 2008.
- [765] M. Leone, F. Vigna-Taglianti, G. Avanzi, R. Brambilla, et F. Faggiano, « Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention relapses », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 17, 2010.
- [766] F. Nava, S. Premi, et E. Manzato, « Gamma-hydroxybutyrate reduces both withdrawal syndrome and hypercortisolism in severe abstinent alcoholics: an open study vs diazepam. », *Am J Drug Alcohol Abuse*, vol. 33, p. 379-392, 2007.
- [767] L. Gallimberti, G. Canton, et N. Gentile, « Gamma-hydroxybutyric acid for treatment of alcohol withdrawal syndrome. », *Lancet*, vol. 2, p. 787-789, 1989.

- [768] F. Caputo, K. Skala, A. Mirijello, A. Ferrulli, H. Walter, O. Lesch, et G. Addolorato, « Sodium Oxybate in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Randomized Double-Blind Comparative Study versus Oxazepam. The GATE 1 Trial. », *CNS Drugs*, vol. 28, p. 743-752, 2014.
- [769] G. Addolorato, M. Cibin, et F. Caputo, « Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcoholism : dosage fractioning utility in non-responder alcoholic patients. », *Drug Alcohol Depend*, vol. 53, p. 7-10, 1998.
- [770] L. Gallimberti, M. Ferri, et S. Ferrara, « Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence : a double-blind study. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 16, p. 673-676, 1992.
- [771] M. Moncini, E. Masini, F. Gambassi, et P. Mannaioni, « Gamma-hydroxybutyric acid and alcohol- related syndromes. », *Alcohol*, vol. 20, p. 285-291, 2000.
- [772] F. Caputo, A. Del Re, R. Brambilla, A. Grignaschi, T. Vignoli, F. Vigna-Taglianti, G. Addolorato, G. Zoli, M. Cibin, et M. Bernardi, « Sodium oxybate in maintaining alcohol abstinence in alcoholic patients according to Lesch typologies: a pilot study. », *J Psychopharmacol*, vol. 28, p. 23-30, 2013.
- [773] G. Addolorato, M. Castelli, et F. Stefanini, « An open multicentric study evaluating 4-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium-term treatment of 179 alcoholic dependent subjects. », *Alcohol Alcohol*, vol. 31, p. 341-345, 1996.
- [774] S. Ferrara, S. Zotti, L. Tedeschi, G. Frison, F. Castagna, et L. Gallimberti, « Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid in alcohol dependent patients after single and repeated oral doses. », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 34, n° 3, p. 231-235, 1992.
- [775] G. Addolorato, M. Cibin, E. Capristo, F. Beghe, et G. Gessa, « Maintaining abstinence from alcohol with g-hydroxybutyric acid. », *Lancet*, vol. 351, p. 38, 1998.
- [776] S. Ferrara, L. Tedeschi, et G. Frison, « Effect of moderate or severe liver disease dysfunction on the pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid. », *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 50, p. 305-310, 1996.
- [777] A. Tarabar et L. Nelson, « The gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. », *Toxicol Rev*, vol. 23, p. 45-49, 2004.
- [778] F. Beghe et M. Carpanini, « Safety and tolerability of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol-dependent patients. », *Alcohol*, vol. 20, p. 223-225, 2000.
- [779] K. Miotto, J. Darakjian, et J. Basch, « Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. », *Am J Addict*, vol. 10, p. 232-241, 2001.
- [780] L. Gallimberti, M. Spella, C. Soncini, et G. Gessa, « Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol and heroin dependence. », *Alcohol*, vol. 20, p. 257-262, 2000.
- [781] G. Addolorato, L. Leggio, A. Ferrulli, F. Caputo, et A. Gasbarrini, « The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data. », *Expert Opin Investig Drugs*, vol. 18, n° 5, p. 675-686, 2009.
- [782] F. Caputo, S. Francini, et M. Stoppo, « Incidence of craving for and abuse of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in different poplations of treated alcoholics : an open comparative study. », *J Psychopharmacol*, vol. 23, p. 83-890, 2009.
- [783] F. Nava, S. Premi, E. Manzato, et A. Lucchini, « Comparing treatments of alcoholism on craving and biochemical measures of alcohol consumptions. », *J Psychoact. Drugs*, vol. 38, p. 211-217, 2006.
- [784] F. Caputo, G. Addolorato, et F. Lorenzini, « Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence : an open randomized comparative study. », *Drug Alcohol Depend*, vol. 70, p. 85-91, 2003.

- [785] F. Caputo, G. Addolorato, et M. Stoppo, « Comparing and combining gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol: an open randomised comparative study. », *Eur Psychopharmacol*, vol. 17, p. 781-789, 2007.
- [786] A. Maremmani, P. Pani, L. Rovai, M. Pacini, L. Dell'Osso, et I. Maremmani, « Long-term γ -hydroxybutyric acid (GHB) and disulfiram combination therapy in GHB treatment-resistant chronic alcoholics. », *Int J Env. Res Public Health*, vol. 8, p. 2816-2827, 2011.
- [787] L. Stella, G. Addolorato, et B. Rinaldi, « An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients. », *Pharmacol Res*, vol. 57, p. 312-317, 2008.
- [788] M. Yardley, L. Wyatt, S. Khoja, L. Asatryan, M. Ramaker, D. Finn, R. Alkana, N. Huynh, S. Louie, N. Petasis, M. Botolato, et D. Davies, « Ivermectine reduces alcohol intake and preference in mice. », *Neuropharmacology*, 2012.
- [789] T. Kosten, « Pharmacologically targeting the p2rx4 gene on maintenance and reinstatement of alcohol self-administration in rats », *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 98, p. 533-538, 2011.
- [790] C. Guzzo, C. Furtek, A. Porras, C. Chen, R. Tipping, C. Clineschmidt, D. Sciberras, J. Hsieh, et K. Lasseter, « Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. », *J Clin Pharmacol*, vol. 42, p. 1122-1133, 2002.
- [791] « TRC | Details of CAS = 38398-32-2, ChemicalName = Ganaxolone, synonym = 3 α -Hydroxy-3-methyl-5 α -pregnan-20-one; (3 α ,5 α)-3-Hydroxy-3-methyl-pregnan-20-one; CCD 1042, MolFormula = C₂₂H₃₆O₂ ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.trc-canada.com/product-detail/?CatNum=G235005>. [Consulté le: 16-mai-2016].
- [792] « Toronto Research Chemicals ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.trc-canada.com/products-listing/>. [Consulté le: 16-mai-2016].
- [793] P. Rao et Y. Sari, « Glutamate Transporter 1: Target for the Treatment of Alcohol Dependence », *Curr Med Chem*, vol. 19, n° 30, p. 5148-5156, 2012.
- [794] M. Karcz-Kubicha et S. Liljequist, « Effects of post-ethanol administration of NMDA and non-NMDA receptor antagonists on the development of ethanol tolerance in C57B1 mice. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 120, n° 1, p. 49-56, 1005.
- [795] K. Grant et G. Colombo, « Discriminative stimulus effects of ethanol: effect of training dose on the substitution of N-methyl-D-aspartate antagonists. », *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 264, n° 3, p. 1241-1247, 1993.
- [796] W. Hundt, W. Danysz, S. Holter, et R. Spanagel, « Ethanol and N- methyl-D-aspartate receptor complex interactions: a detailed drug discrimination study in the rat. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 135, n° 1, p. 44-51, 1998.
- [797] J. Krystal, I. Petrakis, E. Webb, N. Cooney, L. Karper, et S. Namworth, « Dose-related ethanol-like effects of the NMDA antagonist, ketamine, in recently detoxified alcoholics. », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 55, n° 4, p. 354-360, 1998.
- [798] E. Krupitsky, O. Neznanova, D. Masalov, A. Burakov, T. Didenko, et T. Romanova, « Effect of memantine on cue-induced alcohol craving in recovering alcohol-dependent patients. », *Am J Psychiatry*, vol. 164, n° 3, p. 519-523, 2007.
- [799] S. Krishnan-Sarin, S. O'Malley, N. Franco, D. A. Cavallo, M. Morean, J. Shi, B. Pittman, et J. H. Krystal, « NMDA receptor antagonism has differential effects on alcohol craving and drinking in heavy drinkers », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 39, n° 2, p. 300-307, 2015.

- [800] V. Vengeliene, D. Bachteler, W. Danysz, et R. Spanagel, « The role of the NMDA receptor in alcohol relapse: a pharmacological mapping study using the alcohol deprivation effect. », *Neuropharmacology*, vol. 48, p. 822-829, 2005.
- [801] T. Escher et G. Mittleman, « Schedule-induced alcohol drinking: non-selective effects of acamprosate and naltrexone. », *Addict Biol*, vol. 11, p. 55-63, 2006.
- [802] A. Bisaga et S. Evans, « Acute effects of memantine in combination with alcohol in moderate drinkers. », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 172, n° 1, p. 16-24, 2004.
- [803] A. Arias, R. Feinn, J. Covault, et H. Kranzler, « Memantine for Alcohol Dependence: An Open-label Pilot Study. », *Addict Disord Their Treat*, vol. 6, p. 77-83, 2007.
- [804] S. Evans, F. Levin, D. Brooks, et F. Garawi, « A pilot double-blind treatment trial of memantine for alcohol dependence. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 31, n° 5, p. 775-782, 2007.
- [805] A. King, P. McNamara, D. Hasin, et D. Cao, « Alcohol Challenge Responses Predict Future Alcohol Use Disorder Symptoms: A 6-Year Prospective Study. », *Biol Psychiatry*, vol. 75, n° 10, p. 798-806, 2014.
- [806] S. Floresco, T. Maric, et S. Ghods-Sharifi, « Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort-and delay-based decision making. », *Neuropsychopharmacology*, vol. 33, n° 8, p. 1966-1979, 2008.
- [807] N. Amitai et A. Markou, « Disruption of Performance in the Five-Choice Serial Reaction Time Task Induced By Administration of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonists: Relevance to Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. », *Biol Psychiatry*, vol. 68, n° 1, p. 5-16, 2010.
- [808] S. Jamadar, E. DeVito, R. Jiantonio, S. Meda, M. Stevens, M. Potenza, J. Krystal, et G. Pearlson, « Memantine, an NMDA receptor antagonist, differentially influences Go/No-Go performance and fMRI activity in individuals with and without a family history of alcoholism. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 222, n° 1, p. 129-140, 2012.
- [809] A. Bisaga et S. Evans, « Acute effects of memantine in combination with alcohol in moderate drinkers. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 172, n° 1, p. 16-24, 2004.
- [810] I. Nagy, « Renaissance of NMDA receptor antagonists: do they have a role in the pharmacotherapy for alcoholism? », *IDrugs*, vol. 7, n° 4, p. 339-350, 2004.
- [811] A. Holmes, R. Spanagel, et J. Krystal, « Glutamatergic targets for new alcohol medications. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 229, n° 3, p. 539-554, 2013.
- [812] P. Cottone, A. Lemolo, A. Narayan, J. Kwak, D. Momaney, et V. Sabino, « The uncompetitive NMDA receptor antagonists ketamine and memantine preferentially increase the choice for a small, immediate reward in low-impulsive rats. », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 226, n° 1, p. 127-138, 2013.
- [813] P. Castaldo, S. Magi, S. Gaetani, T. Cassano, L. Ferraro, T. Antonelli, S. Amoroso, et V. Cuomo, « Prenatal exposure to the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 increases glutamate uptake through overexpression of GLT1 and EAAC1 glutamate transporter subtypes in rat frontal cerebral cortex. », *Neuropharmacology*, vol. 53, n° 3, p. 369-378, 2007.
- [814] N. Danbolt, « Glutamate uptake. », *Prog Neurobiol*, vol. 65, n° 1, p. 1-105, 2001.
- [815] J. Rothstein, « Excitotoxicity and neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. », *Clin Neurosci*, vol. 3, n° 6, p. 348-359, 1995.
- [816] J. Rothstein, M. Van Kammen, A. Levey, L. Martin, et R. Kuncl, « Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. », *Ann Neurol*, vol. 38, n° 1, p. 73-84, 1995.

- [817] A. Mitani et K. Tanaka, « Functional changes of glial glutamate transporter GLT-1 during ischemia: an in vivo study in the hippocampal CA1 of normal mice and mutant mice lacking GLT-1. », *J Neurosci*, vol. 23, n° 18, p. 7176-7182, 2003.
- [818] Y. Li, R. Sattler, E. Yang, A. Nunes, Y. Ayukawa, S. Akhtar, G. Ji, P. Zhang, et J. Rothstein, « Harmine, a natural beta-carboline alkaloid, upregulates astroglial glutamate transporter expression. », *Neuropharmacology*, vol. 60, n° 7-8, p. 1168-1175, 2011.
- [819] X. Xing, L. Chang, Q. Kong, C. Colton, L. Lai, M. Glicksman, C. Lin, et G. Cuny, « Structure- activity relationship study of pyridazine derivatives as glutamate transporter EAAT2 activators. », *Bioorg Med Chem Lett*, vol. 21, n° 19, p. 5774-5777, 2011.
- [820] J. Rothstein, S. Patel, M. Regan, C. Haenggeli, Y. Huang, D. Bergles, L. Jin, M. Dykes Hoberg, S. Vidensky, D. Chung, S. Toan, L. Bruijn, Z. Su, P. Gupta, et P. Fisher, « Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. », *Nature*, vol. 433, n° 7021, p. 73-77, 2005.
- [821] K. Ramos, M. Lewis, K. Morgan, N. Crysdale, J. Kroll, F. Taylor, J. Harrison, E. Sloane, S. Maier, et L. Watkins, « Spinal upregulation of glutamate transporter GLT-1 by ceftriaxone: therapeutic efficacy in a range of experimental nervous system disorders. », *Neuroscience*, vol. 169, n° 4, p. 1888-1990, 2010.
- [822] B. Miller, J. Dorner, M. Shou, Y. Sari, S. Barton, D. Sengelaub, R. Kennedy, et G. Rebec, « Up- regulation of GLT1 expression increases glutamate uptake and attenuates the Huntington's disease phenotype in the R6/2 mouse. », *Neuroscience*, vol. 153, n° 1, p. 329-337, 2008.
- [823] Y. Sari, A. Prieto, S. Barton, B. Miller, et G. Rebec, « Ceftriaxone-induced up-regulation of cortical and striatal GLT1 in the R6/2 model of Huntington's disease. », *J Biomed Sci*, vol. 17, p. 62, 2010.
- [824] Y. Sari, K. Smith, P. Ali, et G. Rebec, « Upregulation of GLT1 attenuates cue-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats. », *J Neurosci*, vol. 29, n° 9, p. 9239-9243, 2009.
- [825] S. Lee, Z. Su, L. Emdad, P. Gupta, D. Sarkar, A. Borjabad, D. Volsky, et P. Fisher, « Mechanism of ceftriaxone induction of excitatory amino Acid transporter-2 expression and glutamate uptake in primary human astrocytes. », *J. Biol. Chem.*, vol. 283, p. 13116-13123, 2008.
- [826] J. Lewerenz, P. Albrecht, M. Tien, N. Henke, S. Karumbayaram, H. Kornblum, M. Wiedau-Pazos, D. Schubert, P. Maher, et A. Methner, « Induction of Nrf2 and xCT are involved in the action of the neuroprotective antibiotic ceftriaxone. in vitro », *J Neurochem*, vol. 111, n° 2, p. 332-343, 2009.
- [827] L. Knackstedt, R. Melendez, et P. Kalivas, « Ceftriaxone restores glutamate homeostasis and prevents relapse to cocaine seeking. », *Biol Psychiatry*, vol. 67, n° 1, p. 81-84, 2010.
- [828] C. Thone-Reineke, C. Neumann, P. Namsolleck, K. Schmerbach, M. Krikov, J. Scheffe, K. Lucht, H. Hortnagl, M. Godes, S. Muller, K. Rumschussel, H. Funke-Kaiser, A. Villringer, U. Steckelings, et T. Unger, « The beta-lactam antibiotic, ceftriaxone, dramatically improves survival, increases glutamate uptake and induces neurotrophins in stroke. », *J Hypertens*, vol. 26, n° 12, p. 2426-2435, 2008.
- [829] Y. Sari, M. Sakai, J. Weedman, G. Rebec, et R. Bell, « Ceftriaxone, a beta-lactam antibiotic, reduces ethanol consumption in alcohol-preferring rats. », *Alcohol Alcohol*, vol. 46, n° 3, p. 239-246, 2011.

- [830] P. Chandrasekar, K. Rolston, B. Smith, et J. LeFrock, « Diffusion of ceftriaxone into the cerebrospinal fluid of adults. », *J Antimicrob Chemother*, vol. 14, n° 4, p. 427-430, 1984.
- [831] I. Lutsar et I. Friedland, « Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. », *Clin Pharmacokinet*, vol. 39, n° 5, p. 335-343, 2000.
- [832] R. Nau, H. Prange, P. Muth, G. Mahr, S. Menck, H. Kolenda, et F. Sorgel, « Passage of cefotaxime and ceftriaxone into cerebrospinal fluid of patients with uninflamed meninges. », *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 37, n° 7, p. 1518-1524, 1993.
- [833] R. Spector, « Ceftriaxone transport through the blood-brain barrier. », *J Infect Dis*, vol. 156, n° 1, p. 209-211, 1987.
- [834] J. Rothstein, L. Jin, M. Dykes-Hoberg, et R. Kuncl, « Chronic inhibition of glutamate uptake produces a model of slow neurotoxicity. », *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 90, n° 14, p. 6591-6595, 1993.
- [835] M. Brunetti, L. Di Tizio, S. Dezi, G. Pozzi, P. Grandinetti, et G. Martinotti, « Aripiprazole, alcohol and substance abuse: a review », *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 16, p. 1346-1354, 2012.
- [836] J. Croxtall, « Aripiprazole: a review of its use in the management of schizophrenia in adults. », *CNS Drugs*, vol. 26, p. 155-183, 2012.
- [837] D. Shapiro, « Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. », *Neuropsychopharmacology*, vol. 28, p. 1400-1411, 2003.
- [838] G. Bono, C. Balducci, P. Richelmi, G. Koob, et L. Pulvirenti, « Dopamine partial receptor agonists reduce ethanol intake in the rat. », *Eur J Pharmacol*, vol. 269, p. 233-238, 1996.
- [839] T. Kato, Y. Mizoguchi, A. Monji, H. Horikawa, S. Suzuki, Y. Seki, T. Iwaki, S. Hashioka, et S. Kanba, « Inhibitory effects of aripiprazole on interferon-gamma-induced microglial activation via intracellular Ca²⁺ regulation in vitro. », *Neurochem*, vol. 106, p. 815-825, 2008.
- [840] D. De Berardis, C. Conti, N. Serroni, F. Moschetta, L. Olivieri, A. Carano, R. Salerno, M. Cavuto, B. Farina, M. Alessandrini, L. Janiri, G. Pozzi, et M. Di Giannantonio, « The effect of newer serotonin-noradrenalin antidepressants on cytokine production: a review of the current literature. », *Int J Immunopathol Pharmacol*, vol. 23, p. 417-422, 2010.
- [841] K. Hutchison, L. Ray, E. Sandman, M. Rutter, A. Peters, et D. Davidson, « The effect of olanzapine on craving and alcohol consumption », *Neuropsychopharmacology*, vol. 31, n° 6, p. 1310-1317, 2006.
- [842] G. Martinotti, S. Andreoli, M. Di Nicola, M. Di Giannantonio, M. Sarchiapone, et L. Janiri, « Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. », *Hum. Psychopharmacol Clin Exp*, vol. 23, p. 417-424, 2008.
- [843] K. Kampman, H. Pettinati, K. Lynch, T. Whittingham, W. Macfadden, et C. Dackis, « A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of type A and type B alcoholism. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 27, n° 4, p. 344-351, 2007.
- [844] H. Myrick, X. Li, P. Randall, S. Henderson, K. Voronin, et R. Anton, « The effect of aripiprazole on cue-induced brain activation and drinking parameters in alcoholics. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 30, p. 365-372, 2010.
- [845] G. Martinotti, M. Di Nicola, et L. Janiri, « Efficacy and safety of aripiprazole in alcohol dependence. », *Am J Drug Alcohol Abuse*, vol. 33, n° 3, p. 393-401, 2007.
- [846] R. Anton, H. Kranzler, C. Breder, R. Marcus, W. Carson, et J. Han, « A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of

- aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 28, n° 1, p. 5-12, 2008.
- [847] K. Voronin, P. Randall, H. Myrick, et R. Anton, « Aripiprazole effects on alcohol consumption and subjective reports in a clinical laboratory paradigm—possible influence of self-control. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 32, p. 1954-1961, 2008.
- [848] G. Kenna, L. Leggio, et R. Swift, « A safety and tolerability laboratory study of the combination of aripiprazole and topiramate in volunteers who drink alcohol. », *Hum Psychopharmacol.*, vol. 24, p. 465-472, 2009.
- [849] G. Martinotti, M. Di Nicola, M. Di Giannantonio, et L. Janiri, « Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. naltrexone. », *J Psychopharmacol*, vol. 23, p. 123-129, 2009.
- [850] G. Kenna, « Rationale for use of aripiprazole for alcohol dependence treatment. », *Drugs Future*, vol. 28, n° 12, p. 1227-1235, 2003.
- [851] R. Anton, H. Kranzler, C. Breder, R. Marcus, W. Carson, et J. Han, « A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 28, p. 5-12, 2008.
- [852] G. Martinotti, M. Di Nicola, et L. Janiri, « Efficacy and safety of aripiprazole in alcohol dependence. », *Am J Drug Alcohol Abuse*, vol. 33, p. 393-401, 2007.
- [853] M. Klemp, I. Tvette, T. Skomedal, J. Gaasemyr, B. Natvig, et I. Aursnes, « A review and Bayesian meta-analysis of clinical efficacy and adverse effects of 4 atypical neuroleptic drugs compared with haloperidol and placebo. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 31, p. 698-704, 2011.
- [854] M. Katzman, « Aripiprazole: a clinical review of its use for the treatment of anxiety disorders and anxiety as a comorbidity in mental illness. », *J Affect Disord*, vol. 128, n° suppl 1, p. 11-20, 2011.
- [855] A. Fagiolini, M. Nitti, R. Forgiione, F. Marra, et F. Casamassima, « Aripiprazole for the treatment of bipolar disorder: a review of current evidence. », *Expert Opin Pharmacother*, vol. 12, p. 473-488, 2011.
- [856] J. Kane, T. Barnes, C. Corell, G. Sachs, P. Buckley, J. Eudicone, R. McQuade, Q. Tran, A. 3rd Pikalov, et S. Assuncao-Tablott, « Evaluation of akathisia in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar I disorder: a post hoc analysis of pooled data from short- and long-term aripiprazole trials. », *J Psychopharmacol*, vol. 24, p. 1019-1029, 2010.
- [857] G. Bersani, S. Gherardelli, R. Clemente, M. Di Giannantonio, A. Grilli, C. Conti, M. Exton, P. Conti, R. Doyle, et P. Pancheri, « Neurologic soft signs in schizophrenic patients treated with conventional and atypical antipsychotics. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 25, p. 372-375, 2005.
- [858] N. Moallem et L. A. Ray, « Quetiapine improves response inhibition in alcohol dependent patients: a placebo-controlled pilot study. », *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 100, n° 3, p. 490-493, 2012.
- [859] J. Horacek, V. Bubenikova-Valesova, M. Kopecek, T. Palenicek, C. Dockery, P. Mohr, et C. Hoschl, « Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. », *CNS Drugs*, vol. 20, p. 389-409, 2006.
- [860] F. Van den Eynde, V. Senturk, K. Naudts, C. Vogels, K. Bernagie, O. Thas, C. van Heeringen, et K. Audenaert, « Efficacy of quetiapine for impulsivity and affective symptoms in borderline personality disorder. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 28, p. 147-155, 2008.

- [861] D. Eagle, J. Wong, M. Allan, A. Mar, D. Theobald, et T. Robbins, « Contrasting roles for dopamine D1 and D2 receptor subtypes in the dorsomedial striatum but not the nucleus accumbens core during behavioral inhibition in the stop-signal task in rats. », *J Neurosci*, vol. 31, p. 7349-7356, 2011.
- [862] A. Bari, D. Eagle, A. Mar, E. Robinson, et T. Robbins, « Dissociable effects of noradrenaline, dopamine, and serotonin uptake blockade on stop task performance in rats. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 205, p. 273-283, 2009.
- [863] E. Monnelly, D. Ciraulo, C. Knapp, J. LoCastro, et I. Sepulveda, « Quetiapine for treatment of alcohol dependence. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 24, n° 5, p. 532-535, 2004.
- [864] H. Landolt et J. Gilin, « Sleep abnormalities during abstinence in alcohol-dependent patients: aetiology and management. », *CNS Drugs*, vol. 15, n° 5, p. 413-425, 2001.
- [865] K. Kampman, H. Pettinati, K. Lynch, T. Whittingham, W. Macfadden, C. Dackis, C. Tirado, D. Oslin, T. Sparkman, et C. O'Brien, « A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of Type A and Type B alcoholism. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 27, p. 344-351, 2007.
- [866] B. Croissant, O. Klein, L. Gehrlein, A. Kniest, D. Hermann, et A. Diehl, « Quetiapine in relapse prevention in alcoholics suffering from craving and affective symptoms: a case series. », *Eur Psychiatry*, vol. 21, n° 8, p. 570-573, 2006.
- [867] L. Ray, P. Chin, A. Heydari, et K. Miotto, « A human laboratory study of the effects of quetiapine on subjective intoxication and alcohol craving. », *Psychopharmacol. Berl*.
- [868] E. Brown, M. Garza, et T. Carmody, « A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. », *J Clin Psychiatry*, vol. 69, p. 701-705, 2008.
- [869] R. Z. Litten, J. B. Fertig, D. E. Falk, M. L. Ryan, M. Mattson, J. Collins, C. Murtaugh, D. Ciraulo, A. Green, B. Johnson, H. Pettinati, R. Swift, M. Afshar, M. F. Brunette, N. Ait-Daoud, K. Kampman, et R. Stout, « A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Assess the Efficacy of Quetiapine Fumarate in Very Heavy Drinking Alcohol-Dependent Patients », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 36, n° 3, p. 406-416, 2012.
- [870] R. Litten, J. Fertig, D. Falk, M. Ryan, M. Mattson, et J. Collins, « A double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of quetiapine fumarate XR in very heavy-drinking alcohol-dependent patients. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 36, n° 3, p. 406-416, 2012.
- [871] R. A. Littlewood, E. D. Claus, P. Arenella, M. Bogenschutz, H. Karoly, S. W. Feldstein, A. D. Bryan, et K. E. Hutchison, « Dose specific effects of olanzapine in the treatment of alcohol dependence », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 232, p. 1261-1268, 2015.
- [872] K. Hutchison, R. Swift, D. Rohsenow, P. Monti, D. Davidson, et A. Almeida, « Olanzapine reduces urge to drink after drinking cues and a priming dose of alcohol. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 155, n° 1, p. 27-34, 2001.
- [873] K. Hutchison, A. Wooden, R. Swift, A. Smolen, J. McGeary, et L. Alder, « Olanzapine reduces craving for alcohol: a DRD4 VNTR polymorphism by pharmacotherapy interaction. », *Neuropsychopharmacology*, vol. 28, n° 10, p. 1882-1888, 2003.
- [874] T. Kishi, S. Sevy, R. Chekuri, et C. Corell, « Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. », *J Clin Psychiatry*, vol. 74, n° 7, p. 642-654, 2013.
- [875] J. Modell, J. Mountz, F. Glaser, et J. Lee, « Effect of haloperidol on measures of craving and impaired control in alcoholic subjects. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 17, n° 2, p. 234-240, 1993.

- [876] N. Sussman, « The implications of weight changes with antipsychotic treatment. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 23, n° 3 suppl 1, p. 21-26, 2003.
- [877] D. Osser, D. Najarian, et R. Dufresne, « Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. », *J Clin Psychiatry*, vol. 60, n° 11, p. 767-770, 1999.
- [878] K. Heiskanen, L. Niskanen, R. Lyytikainen, P. Saarinen, et J. Hintikka, « Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. », *J Clin Psychiatry*, vol. 64, n° 5, p. 575-579, 2003.
- [879] Y. Tizabi, L. Bai, R. J. Copeland, et R. Taylor, « Combined effects of systemic alcohol and nicotine on dopamine release in the nucleus accumbens shell. », *Alcohol Alcohol*, vol. 42, n° 5, p. 413-416, 2007.
- [880] S. Chatterjee et S. Bartlett, « Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as pharmacotherapeutic targets for the treatment of alcohol use disorders. », *CNS Neurol Drug Targets*, vol. 9, n° 1, p. 60-76, 2010.
- [881] H. C. Fox, G. M. Anderson, K. Tuit, J. Hansen, A. Kimmerling, K. M. Siedlarz, P. T. Morgan, et R. Sinha, « Prazosin Effects on Stress- and Cue-Induced Craving and Stress Response in Alcohol-Dependent Individuals: Preliminary Findings », *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 36, n° 2, p. 351-360, 2012.
- [882] T. Simpson, A. Saxon, C. Meredith, C. Malte, B. McBride, L. Ferguson, C. Gross, K. Hart, et M. Raskind, « A pilot trial of the alpha-1 adrenergic antagonist, prazosin, for alcohol dependence. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 33, p. 255-263, 2009.
- [883] A. Dunn et A. Swiergiel, « The role of corticotropin-releasing factor and noradrenaline in stress related responses, and the inter-relationships between the two systems. », *Eur J Pharmacol*, vol. 583, p. 186-193, 2008.
- [884] K. Brady, A. Waldrop, A. McRae, S. Back, M. Saladin, H. Upadhyaya, R. Anton, et P. Randall, « The impact of alcohol dependence and post- traumatic stress disorder on cold pressor task response. », *J Stud Alcohol*, vol. 67, p. 700-706, 2006.
- [885] H. Bawaskar et P. Bawaskar, « Prazosin for vasodilator treatment of acute pulmonary oedema due to scorpion sting. », *Ann Trop Med Parasitol*, vol. 81, p. 719-723, 1987.
- [886] M. Ceccanti, G. Sasso, R. Nocente, G. Balducci, A. Prastaro, C. Ticchi, G. Bertazzoni, P. Santini, et M. Attilia, « Hypertension in early alcohol withdrawal in chronic alcoholics. », *Alcohol Alcohol*, vol. 41, p. 5-10, 2006.
- [887] A. Le, D. Funk, W. Juzytsch, K. Coen, B. Navarre, et C. Cifani, « Effect of prazosin and guanfacine on stress-induced reinstatement of alcohol and food seeking in rats. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 218, n° 1, p. 89-99, 2011.
- [888] B. Walker, D. Rasmussen, M. Raskind, et G. Koob, « Alpha1- noradrenergic receptor antagonism blocks dependence-induced increases in responding for ethanol. », *Alcohol*, vol. 42, n° 2, p. 91-97, 2008.
- [889] D. Rasmussen, L. Alexander, M. Raskind, et J. Froehlich, « The alpha1-adrenergic receptor antagonist, prazosin, reduces alcohol drinking in alcohol-preferring (P) rats. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 33, n° 2, p. 264-272, 2009.
- [890] H. Fox, K. Kong, K. Siedlarz, K. Bergquist, G. Anderson, M. Kreek, et R. Sinha, « Gender dissociations in autonomic and HPA responses to stress and cues in alcohol dependent patients with cocaine abuse. », *Alcohol Alcohol*, vol. 44, p. 575-585, 2009.
- [891] R. Sinha, H. Fox, K. Hong, K. Bergquist, Z. Bhawagar, et K. Siedlatz, « Enhanced negative emotion and alcohol craving, and altered physiological responses following stress and cue exposure in alcohol dependent individuals. », *Neuropsychopharmacology*, vol. 34, p. 1198-1208, 2009.
- [892] W. Cushman, « Alcohol consumption and hypertension. », *J Clin Hypertens Greenwich*, vol. 3, p. 166-170, 2001.

- [893] N. Nakanishi, K. Makino, K. Nishina, K. Suzuki, et K. Tatara, « Relationship of light to moderate alcohol consumption and risk of hypertension in Japanese male office workers. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 26, p. 988-994, 2002.
- [894] R. Z. Litten, M. L. Ryan, J. B. Fertig, D. E. Falk, B. Johnson, K. Dunn, A. I. Green, H. M. Pettinati, D. Ciraulo, O. Sarid-Segal, K. Kampman, M. F. Brunette, E. S. Strain, N. A. Tiouririne, J. Ransom, C. Scott, et R. Stout, « A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Assessing the Efficacy of Varenicline Tartrate for Alcohol Dependence », *J Addict Med*, vol. 7, n° 4, p. 277-286, 2013.
- [895] A. Le, W. Corrigall, J. Harding, W. Juzysch, et T. Li, « Involvement of Nicotinic Receptors in Alcohol Self-Administration. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 24, p. 155-163, 2000.
- [896] Y. Tizabi, R. Copeland, V. Louis, et R. Taylor, « Effects of combined systemic alcohol and central nicotine administration into ventral tegmental area on dopamine release in the nucleus accumbens. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 26, p. 394-399, 2002.
- [897] M. Ericson, E. Lof, R. Stromberg, et B. Soderpalm, « The smoking cessation medication varenicline attenuates alcohol and nicotine interactions in the rat mesolimbic dopamine system. », *J Pharm Exp Ther*, vol. 32, p. 225-230, 2009.
- [898] S. Grady, R. Drenan, S. Breining, D. Yohannes, et C. Wageman, « Structural differences determine the relative selectivity of nicotinic compounds for native $\alpha 4\beta 2^*$, $\alpha 6\beta 2^*$, $\alpha 3\beta 4^*$, and $\alpha 7$ - nicotine acetylcholine receptors. », *Neuropharmacology*, vol. 58, n° 1054, p. 10-66, 2010.
- [899] J. Bito-Onon, J. Simms, S. Chatterjee, J. Holgate, et S. Bartlett, « Varenicline, a partial agonist at neuronal nicotinic acetylcholine receptors, reduces nicotine-induced increases in 20% ethanol operant self-administration in Sprague-Dawley rats. », *Addict Biol*, vol. 16, n° 3, p. 440-449, 2011.
- [900] P. Steensland, J. Simms, J. Holgate, J. Richards, et S. Bartlett, « Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, selectively decreases ethanol consumption and seeking. », *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 104, n° 30, p. 12518-12523, 2007.
- [901] J. Mitchell, C. Teague, A. Kayser, S. Bartlett, et H. Fields, « Varenicline decreases alcohol consumption in heavy-drinking smokers. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 223, n° 3, p. 299-306, 2012.
- [902] L. Fucito, B. Toll, R. Wu, D. Romano, E. Tek, et S. O'Malley, « A preliminary investigation of varenicline for heavy drinking smokers. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 215, n° 4, p. 655-663, 2011.
- [903] J. Wouda, D. Riga, W. De Vries, M. Stegeman, Y. van Mourik, et D. Schetters, « Varenicline attenuates cue-induced relapse to alcohol, but not nicotine seeking, while reducing inhibitory response control. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 216, n° 2, p. 267-277, 2011.
- [904] S. McKee, E. Harrison, S. O'Malley, S. Krishnan-Sarin, J. Shi, et J. Tetrault, « Varenicline reduces alcohol self-administration in heavy-drinking smokers. », *Biol Psychiatry*, vol. 66, n° 2, p. 185-190, 2009.
- [905] J. Plebani, K. Lynch, L. Rennert, H. Pettinati, C. O'Brien, et K. Kampman, « Results from a pilot clinical trial of varenicline for the treatment of alcohol dependence. », *Drug Alcohol Depend*, vol. 133, n° 2, p. 754-758, 2013.
- [906] N. Maisel, J. Blodgett, P. Wilbourne, K. Humphreys, et J. Finney, « Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: When are these medications most helpful? », *Addiction*, vol. 108, p. 275-293, 2013.

- [907] R. Ciccocioppo, « The role of serotonin in craving: from basic research to human studies. », *Alcohol Alcohol*, vol. 34, n° 2, p. 244-253, 1999.
- [908] H. Pettinati, J. Volpicelli, G. Luck, H. Kranzler, M. Rukstalis, et A. Cnaan, « Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 21, n° 2, p. 143-153, 2001.
- [909] H. Kranzler, J. Bureson, J. Brown, et T. Babor, « Fluoxetine treatment seems to reduce the beneficial effects of cognitive-behavioral therapy in type B alcoholics. », *Alcohol Clin Exp Res*, p. 1534-1541, 1996.
- [910] H. Pettinati, J. Volpicelli, H. Kranzler, G. Luck, M. Rukstalis, et A. Cnaan, « Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 24, p. 1041-1049.
- [911] B. Johnson, « The role of serotonergic agents as treatments for alcoholism. », *Drugs Today Barc*, vol. 39, n° 9, p. 665-672, 2003.
- [912] B. Johnson, C. Seneviratne, X. Wang, N. Ait-Daoud, et M. Li, « Determination of genotype combinations that can predict the outcome of the treatment of alcohol dependence using the 5-HT(3) antagonist ondansetron. », *Am J Psychiatry*, vol. 170, n° 9, p. 1020-1031, 2013.
- [913] B. Johnson, J. Roache, M. Javors, C. DiClemente, C. Cloninger, T. Prihoda, P. Bordnick, N. Ait-Daoud, et J. Hensler, « Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial. », *JAMA*, vol. 284, n° 8, p. 963-971, 2000a.
- [914] G. Kenna, W. Zywiak, J. McGeary, L. Leggio, C. McGeary, et S. Wang, « A within-group design of nontreatment seeking 5-HTTLPR genotyped alcohol-dependent subjects receiving ondansetron and sertraline. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 33, p. 315-323.
- [915] H. Kranzler, S. Armeli, H. Tennen, J. Covault, R. Feinn, et A. Arias, « A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset [corrected] and 5-hydroxytryptamine transporter-linked promoter region genotype. », *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 31, p. 22-30, 2011.
- [916] K. Kampman, H. Pettinati, K. Lynch, T. Whittingham, W. Macfadden, C. Dackis, C. Tirado, D. Oslin, T. Sparkman, et C. O'Brien, « A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of Type A and Type B alcoholism. », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 27, p. 344-351, 2007.
- [917] G. A. Kenna, W. H. Zywiak, R. M. Swift, J. E. McGeary, J. S. Clifford, J. R. Shoaff, S. Fricchione, M. Brickley, K. Beaucage, C. L. Haass-Koffler, et L. Leggio, « Ondansetron and sertraline may interact with 5-HTTLPR and DRD4 polymorphisms to reduce drinking in non-treatment seeking alcohol-dependent women: Exploratory findings », *Alcohol*, vol. 48, p. 515-522, 2014.
- [918] W. McBride, D. Lovinger, T. Machu, R. Thielen, Z. Rodd, J. Murphy, J. Roache, et B. Johnson, « Serotonin-3 receptors in the actions of alcohol, alcohol reinforcement, and alcoholism. », *Exp Res*, vol. 28, p. 257-267, 2004.
- [919] B. Niesler, J. Walstab, S. Combrink, D. Moller, J. Kapeller, J. Rietdorf, J. Bonisch, M. Gothert, G. Rappold, et M. Bruss, « Characterization of the novel human serotonin receptor subunits 5-HT3C, 5-HT3D, and 5-HT3E. », *Mol Pharmacol*, vol. 72, p. 8-17, 2007.
- [920] R. Papke, J. Porter Papke, et G. Rose, « Activity of alpha7-selective agonists at nicotinic and serotonin 5HT3 receptors expressed in *Xenopus* oocytes. », *Bioorg Med Chem Lett*, vol. 14, p. 1849-1853, 2004.

- [921] G. Boyd, P. Low, J. Dunlop, L. Robertson, A. Vardy, J. Lambert, J. Peters, et C. Connolly, « Assembly and cell surface expression of homomeric and heteromeric 5-HT₃ receptors: the role of oligomerization and chaperone proteins. », *Mol Cell Neurosci*, vol. 21, p. 38-50, 2002.
- [922] B. Johnson, N. Ait-Daoud, C. Seneviratne, J. Roache, M. Javors, et X. Wang, « Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking. », *Am. J. Psychiatry*, vol. 168, p. 265-275, 2011.
- [923] B. Johnson, M. Javors, J. Roache, C. Seneviratne, S. Bergeson, N. Ait-Daoud, M. Dawes, et J. Ma, « Can serotonin transporter genotype predict serotonergic function, chronicity, and severity of drinking? », *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 32, p. 209-216, 2008.
- [924] C. Barr, T. Newman, M. Becker, M. Champoux, K. Lesch, S. Suomi, D. Goldman, et J. Higley, « Serotonin transporter gene variation is associated with alcohol sensitivity in rhesus macaques exposed to early-life stress. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 27, p. 812-817, 2003.
- [925] A. Heinz, D. Jones, C. Mazzanti, D. Goldman, P. Ragan, D. Hommer, M. Linnoila, et D. Weinberger, « A relationship between serotonin transporter genotype and in vivo protein expression and alcohol neurotoxicity. », *Biol Psychiatry*, vol. 47, p. 643-649, 2000.
- [926] B. Johnson, J. Roache, N. Ait-Daoud, N. Zanca, et M. Velazquez, « Ondansetron reduces the craving of biologically predisposed alcoholics. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 160, n° 4, p. 408-413, 2002.
- [927] H. Myrick, R. Anton, X. Li, S. Henderson, P. Randall, et K. Voronin, « Effect of naltrexone and ondansetron on alcohol cue-induced activation of the ventral striatum in alcohol-dependent people. », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 65, n° 4, p. 466-475, 2008.
- [928] M. Enoch, E. Gorodetsky, C. Hodgkinson, A. Roy, et D. Goldman, « Functional genetic variants that increase synaptic serotonin and 5-HT₃ receptor sensitivity predict alcohol and drug dependence. », *Mol Psychiatry*, vol. 16, p. 1139-1146, 2011.
- [929] H. Kranzler, S. Armeli, et H. Tennen, « Post-Treatment Outcomes in a Double-Blind, Randomized Trial of Sertraline for Alcohol Dependence », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 36, n° 4, p. 739-744, 2012.
- [930] H. Kranzler, S. Armeli, H. Tennen, et J. Covault, « 5-HTTLPR Genotype and Daily Negative Mood Moderate the Effects of Sertraline on Drinking Intensity », *Addict Biol*, vol. 18, n° 6, 2013.
- [931] H. Kranzler, R. Feinn, S. Armeli, et H. Tennen, « Comparison of Alcoholism Subtypes as Moderators of the Response to Sertraline Treatment », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 36, n° 3, p. 509-516, 2012.
- [932] J. Chick, H. Aschauer, et K. Hornik, « Efficacy of fluvoxamine in preventing relapse in alcohol dependence: a one-year, double-blind, placebo-controlled multicentre study with analysis by typology. », *Drug Alcohol Depend*, vol. 74, p. 61-70, 2004.
- [933] H. Pettinati, J. Volpicelli, H. Kranzler, G. Luck, M. Rukstalis, et A. Cnaan, « Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 24, p. 1041-1049, 2000.
- [934] H. Kranzler, S. Armeli, J. Covault, et H. Tennen, « Variation in OPRM1 moderates the effect of desire to drink on subsequent drinking and its attenuation by naltrexone treatment. », *Addict Biol*, vol. 18, n° 1, p. 193-201, 2012.
- [935] K. T. Warnock, A. R. Yang, H. S. Yi, H. L. J. June, T. Kelly, A. S. Basile, P. Skolnick, et H. L. June, « Amitifadine, a triple monoamine uptake inhibitor, reduces binge drinking and negative affect in an animal model of co-occurring alcoholism and

- depression symptomatology », *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 103, n° 1, p. 111-118, 2012.
- [936] P. Skolnick, « Triple-uptake inhibitors (broad spectrum antidepressants). », *Polypharmacology Drug Discov.*, p. 361-380, 2012.
- [937] P. Skolnick et A. S. Basile, « Triple reuptake inhibitors (“broad spectrum” antidepressants). », *CNS Neurol Drug Targets*, vol. 6, p. 141-149, 2007.
- [938] P. Tran, P. Skolnick, P. Czobor, N. Huang, M. Bradshaw, et A. McKinney, « Efficacy and tolerability of the novel triple reuptake inhibitor amitifadine in the treatment of patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. », *J Psychiatr Res*, vol. 46, n° 1, p. 64-71, 2012.
- [939] H. Pettinati, « Antidepressant treatment of co-occurring depression and alcohol dependence. », *Biol Psychiatry*, vol. 56, p. 785-792, 2004.
- [940] J. Cornelius, I. Salloum, J. Ehler, P. Jarrett, M. Cornelius, et J. Perel, « Fluoxetine in depressed alcoholics: a double-blind, placebo-controlled trial. », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 54, p. 700-705, 1997.
- [941] C. Hernandez-Avila, V. Modesto-Lowe, R. Feinn, et H. Kranzler, « Nefazodone treatment of comorbid alcohol dependence and major depression. », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 28, p. 433-440, 2004.
- [942] B. Mason, J. Kocsis, E. Ritvo, et R. Cutler, « A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. », *JAMA*, vol. 275, p. 761-767, 1996.
- [943] H. Pettinati, D. Oslin, K. Kampman, W. Dundon, H. Xie, et T. Gallis, « A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. », *Am J Psychiatry*, vol. 167, n° 6, p. 668-675, 2010.
- [944] J. Boden et D. Fergusson, « Alcohol and depression. », *Addiction*, vol. 106, n° 5, p. 906-914, 2011.
- [945] P. Skolnick, P. Popik, A. Janowsky, B. Beer, et A. Lippa, « Antidepressant-like actions of DOV 21, 947: a ‘triple’ reuptake inhibitor. », *Eur J Pharmacol*, vol. 461, p. 99-104, 2003.
- [946] T. Paljarvi, M. Koskenvuo, K. Poikolainen, J. Kauhanen, L. Sillanmaki, et P. Makela, « Binge drinking and depressive symptoms: a 5-year population-based cohort study. », *Addiction*, vol. 104, n° 7, p. 1168-1178, 2009.
- [947] N. Choi et D. Dinitto, « Heavy/binge drinking and depressive symptoms in older adults: gender differences. », *Int J Geriatr Psychiatry*, vol. 26, n° 8, p. 860-868, 2011.
- [948] C. Naranjo, C. Poulos, K. Bremner, et K. Lanctot, « Fluoxetine attenuates alcohol intake and desire to drink. », *Int Clin Psychopharmacol*, vol. 9, n° 3, p. 163-172, 1994.
- [949] D. Kabel et F. Petty, « A placebo-controlled, double-blind study of fluoxetine in severe alcohol dependence: adjunctive pharmacotherapy during and after inpatient treatment », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 20, n° 4, p. 780-784, 1996.
- [950] L. Vendruscolo, D. Estey, V. Goodell, L. G. Macshane, M. L. Logrip, J. E. Schlosburg, M. A. McGinn, E. R. Zamora-Martinez, J. K. Belanoff, H. J. Hunt, P. P. Sanna, O. George, G. F. Koob, S. Edwards, et B. J. Mason, « Glucocorticoid receptor antagonism decreases alcohol seeking in alcohol-dependent individuals », *J. Clin. Invest.*, vol. 125, n° 8, p. 3193-3197, 2015.
- [951] M. Heilig et G. Koob, « A key role for cortico- tropin-releasing factor in alcohol dependence. », *Trends Neurosci*, vol. 30, n° 8, p. 399-406, 2007.

- [952] C. Funk, L. O'Dell, E. Crawford, et G. Koob, « Corticotropin-releasing factor within the central nucleus of the amygdala mediates enhanced ethanol self-administration in withdrawn, ethanol-dependent rats », *J Neurosci*, vol. 26, n° 44, p. 11324-11332, 2006.
- [953] S. Edwards, M. Guerrero, O. Ghoneim, E. Roberts, et G. Koob, « Evidence that vasopressin V1b receptors mediate the transition to excessive drinking in ethanol-dependent rats. », *Addict Biol*, vol. 17, n° 1, p. 76-85, 2012.
- [954] B. Mason, J. Light, T. Escher, et D. Drobos, « Effect of positive and negative affective stimuli and beverage cues on measures of craving in non treatment-seeking alcoholics. », *Psychopharmacol. Berl*, vol. 200, n° 1, p. 141-150, 2008.
- [955] G. Gorini, R. A. Harris, et R. D. Mayfield, « Proteomic Approaches and Identification of Novel Therapeutic Targets for Alcoholism », *Neuropsychopharmacol. Rev.*, vol. 39, p. 104-130, 2014.
- [956] J. D. Jones, S. D. Comer, et H. R. Kranzler, « The Pharmacogenetics of Alcohol Use Disorder », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 39, n° 3, p. 391-402, 2015.
- [957] D. Hunter-Reel, K. Witkiewitz, et A. Zweben, « Does Session Attendance by a Supportive Significant Other Predict Outcomes in Individual Treatment for Alcohol Use Disorders? », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 36, n° 7, p. 1237-1243, 2012.
- [958] S. Kushner, D. Han, M. Oscar-Berman, B. William Downs, M. Madigan, et J. Giordano, « Declinol, a complex containing Kudzu, Bitter Herbs (Gentian, Tangerine Peel) and Bupleurum, significantly reduced alcohol use disorders identification test (AUDIT) scores in moderate to heavy drinkers: a pilot study. », *J Addict Res Ther*, vol. 4, p. 153, 2013.
- [959] J. Liang et R. W. Olsen, « Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABAA receptors », *Acta Pharmacol. Sin.*, vol. 35, p. 981-993, 2014.
- [960] Y. Ohshima, T. Okuyama, K. Takahashi, T. Takizawa, et S. Shibata, « Isolation and high performance liquid chromatography (HPLC) of iso avonoids from the Pueraria root. », *Plant Med*, vol. 54, p. 250-254, 1988.
- [961] N. McGregor, « Pueraria lobata (Kudzu root) hangover remedies and acetaldehyde-associated neoplasm risk. », *Alcohol*, vol. 41, p. 469-478, 2007.
- [962] W. Keung et B. Vallee, « Compound useful for inhibition of ALDH. », *JP280676*, 2010.
- [963] B. Vallee et W. Keung, « Method for the inhibition of ALDH-1 useful in the treatment of alcohol dependence or alcohol abuse. », *CA2112703*, 2007.
- [964] E. Benlhabib, J. Baker, D. Keyler, et A. Singh, « Kudzu root extract suppresses voluntary alcohol intake and alcohol withdrawal symptoms in P rats receiving free access to water and alcohol. », *J Med Food*, vol. 7, p. 168-179, 2004.
- [965] J. Shebek et J. Rindone, « A pilot study exploring the effect of kudzu root on the drinking habits of patients with chronic alcoholism. », *J Altern Complement Med*, vol. 6, p. 45-48, 2000.
- [966] D. Penetar, L. Toto, S. Farmer, D. Lee, Z. Ma, et Y. Liu, « The iso avone puerarin reduces alcohol intake in heavy drinkers: a pilot study. », *Drug Alcohol Depend*, vol. 126, p. 251-256, 2012.
- [967] B. Bracken, D. Penetar, R. Maclean, et S. Luka, « Kudzu root extract does not perturb the sleep/wake cycle of moderate drinkers. », *J Altern Complement Med*, vol. 17, p. 961-966, 2011.
- [968] O. Yutaka, I. Hisashi, et I. Yosio, « Effect of extracts from Hovenia dulcis Thunb. on alcohol concentration in rats and men administered alcohol. », *Jpn Nutr Crop Sci Bull*, vol. 48, p. 167-172, 1995.

- [969] B. Xu, Y. Zheng, et C. Sung, « Natural medicines for alcoholism treatment: a review. », *Drug Alcohol Rev.*, vol. 24, p. 525-536, 2005.
- [970] G. Li, B. Min, C. Zheng, J. Lee, S. Oh, et K. Ahn, « Neuroprotective and free radical scavenging activities of phenolic compounds from *Hovenia dulcis*. », *Arch Pharm Res*, vol. 28, p. 804-809, 2005.
- [971] F. Sun, X. Zheng, J. Ye, T. Wu, J. Wang, et W. Chen, « Potential anticancer activity of myricetin in human T24 bladder cancer cells both in vitro and in vivo. », *Nutr Cancer*, vol. 64, p. 599-606, 2012.
- [972] K. Lee, N. Kang, et E. Rogozin, « Myricetin is a novel natural inhibitor of neoplastic cell transformation and MEK1. », *Carcinogenesis*, vol. 28, p. 1918-1927, 2007.
- [973] C. Li, S. Lim, J. Kim, et J. Choi, « Effects of myricetin, an anticancer compound, on the bioavailability and pharmacokinetics of tamoxifen and its main metabolite, 4-hydroxytamoxifen, in rats. », *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, vol. 36, p. 175-182, 2011.
- [974] S. Zheng, Y. Li, D. Jiang, J. Zhao, et J. Ge, « Anticancer effect and apoptosis induction by quercetin in the human lung cancer cell line A-549. », *Mol Med Rep*, vol. 5, p. 822-826, 2012.
- [975] X. Chen, « Protective effects of quercetin on liver injury induced by ethanol. », *Pharmacogn Mag*, vol. 6, p. 135-141, 2010.
- [976] P. Thiyagarajah, S. Kuttan, S. Lim, T. Teo, et N. Das, « Effect of myricetin and other flavonoids on the liver plasma membrane Ca²⁺ pump. Kinetics and structure-function relationships. », *Biochem Pharmacol*, vol. 41, p. 669-675, 1991.
- [977] Y. Li et Y. Ding, « Minireview: Therapeutic potential of myricetin in diabetes mellitus. », *Food Sci Hum. Wellness*, vol. 1, p. 19-25, 2012.
- [978] M. Mahmoud, N. Hassan, H. El Bassossy, et A. Fahmy, « Quercetin protects against diabetes-induced exaggerated vasoconstriction in rats: effect on low grade inflammation. », *PLOS ONE*, vol. 8, p. e63784, 2013.
- [979] NIAAA, « NIAAA Director's Report on Institute Activities to the 130th Meeting of the National Advisory Council on Alcohol Abuse and Alcoholism — Animal study finds that dihydromyricetin blocks alcohol intoxication. », 2012.
- [980] K. Hase, M. Ohsugi, Q. Xiong, P. Basnet, S. Kadota, et T. Namba, « Hepato-protective effect of *Hovenia dulcis* THUNB. on experimental liver injuries induced by carbon tetrachloride or D-galactosamine/ lipopolysaccharide. », *Biol Pharm Bull*, vol. 20, p. 381-385, 1997.
- [981] Y. Ji, S. Chen, K. Zhang, et W. Wang, « Effects of *Hovenia dulcis* Thunb on blood sugar and hepatic glycogen in diabetic mice. », *Zhong Yao Cai*, vol. 25, p. 190-191, 2002.
- [982] Y. Ji, J. Li, et P. Yang, « Effects of fruits of *Hovenia dulcis* Thunb on acute alcohol toxicity in mice. », *Zhong Yao Cai*, vol. 24, p. 126-128, 2001.
- [983] H. Fang, H. Lin, M. Chan, et W. Lin, « Treatment of chronic liver injuries in mice by oral administration of ethanolic extract of the fruit of *Hovenia dulcis*. », *Am J Chin Med*, vol. 35, p. 693-703, 2007.
- [984] K. Sakai, T. Yamane, et Y. Saitoh, « Effect of water extracts of crude drugs in decreasing blood ethanol concentrations in rats. », *Chem Pharm Bull Tokyo*, vol. 35, p. 4597-4604, 1987.
- [985] Y. Ji, P. Yang, et J. Li, « Preventive effect of *Hovenia dulcis* Thunb on alcohol-induced liver injury. », *Pharmacol Clin. Chin Mat Med*, vol. 6, p. 9-20, 2000.

- [986] Y. Shen, A. Lindemeyer, C. Gonzalez, X. Shao, I. Spigelman, et R. Olsen, « Dihydromyricetin as a novel anti-alcohol intoxication medication. », *J Neurosci*, vol. 32, p. 390-401, 2012.
- [987] D. Ivaylo, « Traitement de l'addiction aux drogues selon une méthode innovante, combinant homéopathie et psychothérapie », *Rev. Homéopathie*, vol. 5, p. 76-81, 2014.

SERMENT DE GALIEN

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

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

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

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

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 d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

U.F.R. DE PHARMACIE DE RENNES	N°
<p>BELLECC, Leslie .- Les perspectives dans la prise en charge thérapeutique de l'alcoolodépendance</p> <p>302 feuilles., 45 illustrations., 2 graphiques., 1 tableau.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2016 ; N° .</p>	
<p>Résumé français</p> <p>Le mésusage d'alcool est très répandu en France. Deux types de consommations sont distingués et interdépendants : alcoolisation aiguë et alcoolisation chronique. Elles peuvent toutes les deux conduire à l'alcoolodépendance. La prise en charge actuelle associe une intervention psychosociale adaptée au patient et des pharmacothérapies spécifiques : disulfirame, acamprosate, baclofène, naltrexone et nalméfène. Mais elle ne mène qu'à des résultats mitigés.</p> <p>L' évolution des connaissances scientifiques et fondamentales de la pathologie permet d'élaborer de potentiels leviers d'action, notamment dans le domaine de la pharmacothérapie : topiramate, zonisamide, gabapentine, oxybate de sodium, mémantine, ivermectine, etc. Aussi, la possibilité d'intégrer des options de phytothérapie ou d'homéopathie, et de recourir à des méthodes de personnalisation des traitements, pourrait enrichir l'arsenal thérapeutique disponible.</p> <p>Résumé anglais</p> <p>Alcohol misuse is very widespread in France. There are two interdependent types of alcoholisation : acute and chronic.. They both can lead to alcoholism. Actually, there are psychosocial cares, ajusted to the patient, and specific pharmacotherapies : disulfiram, acamprosate, baclofene, naltrexone and nalmeffene. But they only have mixed results.</p> <p>The evolution of scientific and fondamental knowledges about the pathology lead to potential ways of treatment, especially in pharmacotherapy domain : topiramate, zonisamide, gabapentin, sodium oxybate, memantine, ivermectin, etc. Also, there is the possibility of using phytotherapy and homeopathy, and individualization of treatment methodology. This could improve the arsenal of treatment methods available.</p>	
<p>Rubrique de classement : SANTÉ</p>	
<p>Mots-clés : Alcoolodépendance, Thérapie, Allopathie, Phytothérapie, Homéopathie, Psychosocial</p>	
<p>Mots-clés anglais MeSH : Alcoholism, Therapy, Allopathy, Homeopathy, Phytotherapy, Psychosocial</p>	
<p>Président : Madame Isabelle MOREL</p> <p>JURY : Assesseurs : M Nicolas MARIE [directeur de thèse]</p> <p>M Damien PUISSANT</p>	