

Évolution du craving, de l'anxiété, de la dépression, du tabagisme et de la qualité de vie, sous baclofène versus placebo, chez les patients alcooliques de l'essai Bacloville

Cécile Besse

▶ **To cite this version:**

Cécile Besse. Évolution du craving, de l'anxiété, de la dépression, du tabagisme et de la qualité de vie, sous baclofène versus placebo, chez les patients alcooliques de l'essai Bacloville. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01928368

HAL Id: dumas-01928368

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01928368

Submitted on 20 Nov 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018 N° 41

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Évolution du craving, de l'anxiété, de la dépression, du tabagisme et de la qualité de vie, sous baclofène versus placebo, chez les patients alcooliques de l'essai Bacloville

Présentée et soutenue publiquement
le 5 avril 2018

Par

Cécile BESSE
Née le 17 juillet 1988 à Ris-Orangis (91)

Dirigée par M. Le Professeur Philippe Jaury, PU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Claire Le Jeunne, PU-PH ..... Présidente

M. Le Professeur Amine Benyamina, PU-PH

M. Le Docteur Robert Sourzac, MCA

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

Mais le cuisinier voyait que son fils n'abusait pas. Il prenait deux bières en apéritif parce qu'il aimait le goût de la bière, puis un ou deux verres de rouge à table, faute de quoi il n'aurait pas dormi.

JOHN IRVING, Dernière nuit à Twisted River

REMERCIEMENTS

Merci à la Professeure Claire Le Jeunne de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Merci au Professeur Philippe Jaury d'avoir dirigé cette thèse et de m'avoir permis de participer à l'étude Bacloville.

Merci au Professeur Amine Benyamina d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. J'en suis très honorée.

Merci au Docteur Robert Sourzac d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour son écoute active lors des séances de tutorat.

Merci à l'ensemble de l'équipe Bacloville, et en particulier à Alexandra Bruneau, pour votre disponibilité et votre implication dans l'étude mais aussi pour ma thèse.

Merci au Docteur Sandra D'Epiro d'avoir accompagné mes premiers pas en médecine générale et de m'avoir permis d'effectuer cette transition hopital-ville en douceur.

Merci au Docteur François Bloede de m'avoir tant appris sur la relation et la communication avec les patients. Merci de m'avoir appris à dire « non » lors de ces long débrifing tardifs. Merci d'avoir été là dans les moments plus difficiles.

Merci aux Docteurs Paul Clément et Annie Catu-Pinault pour la liberté de parole laissée dans les groupes d'échanges de pratique et ceux de formation à la relation thérapeutique.

Merci à mes co-internes, Aude, Alice, Sabine, Ahmed et les autres. Les semestres étaient moins éprouvants avec vous.

Merci à tous les médecins croisés depuis le début de ma formation qui m'ont tant appris. Merci à Simon Escoda et Alexis Mandelcwajg, pédiatres à Delafontaine, à toute l'équipe du H3P d'Avicenne, à Jennifer Soussan et Sophie Martin du planning familial de Port Royal.

Merci à mes co-externes et amis, Thomas, Rémi, Laetitia, Benoist, Faustine. A votre tour maintenant !

Merci à mes parents et à mon frère pour leur soutien et leur relecture attentive.

Merci à Elise. On s'encourage mutuellement. C'est la dernière ligne droite !

Merci à Gaby de me permettre de m'évader en Bretagne.

A Rémi

TABLE DES MATIERES

Table des matières **4**

Liste des Figures **6**

Liste des Tableaux **6**

Liste des Abréviations 7

Résumé **8**

Abstract **9**

1. Introduction **10**

2. Etat des connaissances actuelles **11**

2.1. Définition 11

2.2. Epidémiologie 13

2.2.1 Alcool 13

2.2.2 Tabac 15

2.3. Qualité de vie 15

2.4. Craving 16

2.5. Baclofène 19

3. Matériel et méthode **21**

3.1. Population 21

3.2. Déroulement de l'étude Bacloville 22

3.3. HAD 23

3.4. OCDS 23

3.5. SF 36 24

3.6. Epibaclo 24

3.7. Analyses statistiques 25

4. Résultats **26**

4.1. Population 26

4.2. Anxiété 29

4.3. Dépression 30

4.4. Craving 31

4.5. SF36 35

4.6. Tabac 38

5. Discussion 40
5.1. Synthèse des résultats 40
5.2. Limites de l'étude 41
5.2.1 Qualité des données 41
5.2.2 Qualité de l'analyse statistique 41
5.2.3 Echantillon de patients 41
5.3. Discussion des résultats (par rapport aux autres études) 42
5.3.1 Autres études randomisées 42
(i) Etude allemande BACLAD 42
(ii) Etude française ALPADIR 43
(iii) Etude hollandaise 43
5.3.2 Craving 44
5.3.3 Anxiété 44
5.3.4 Dépression 45
5.3.5 Qualité de vie et tabac 45
5.4. Implications cliniques et pratiques 46
6. Conclusion 47
Bibliographie 48
Annexe 1 : DSM-IV et 5 53
Annexe 2 : Tableau des décès liés à l'alcool 55
Annexe 3 : Résumé du protocole Bacloville 56
Annexe 4 : Exemple de carnet de suivi 60
Annexe 5 : Questionnaire HAD 61
Annexe 6 : Questionnaire OCDS 63
Annexe 7 : Questionnaire SF36 66
Annexe 8 : Questionnaire Epibaclo 69

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Pyramide du risque d'alcool d'après Skinner 11

Figure 2. Vente d'alcool par habitant âgé de plus de 15 ans en France 13

Figure 3. Coupe frontale du cerveau au niveau du noyau accumbens 17

Figure 4. Flow chart 26

Figure 5. Pourcentage de patients anxieux 29

Figure 6. Pourcentage de patients dépressifs 30

Figure 7A. Moyennes du score OCDS total 33

Figure 7B. Moyennes du sous-score Pensées obsédantes 33

Figure 7C. Moyennes du sous-score Envies compulsives 34

Figure 8. Moyennes de l'EVA du craving 34

Figure 9A. Moyennes du score mental global de SF36 37

Figure 9B. Moyennes du score physique global de SF36 37

Figure 10. Moyenne du nombre de cigarettes fumées par jour 39

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques des patients 27

Tableau 2. Comparaison des caractéristiques des patients de Bacloville avec la population générale et les autres études randomisées. 28

Tableau 3. Pourcentage de patients anxieux 29

Tableau 4. Pourcentage de patients dépressifs 30

Tableau 5. Moyenne du score OCDS 31

Tableau 6. Moyenne de l'EVA du craving 32

Tableau 7A. Moyenne des composantes mentales du score SF 36 35

Tableau 7B. Moyenne des composantes physiques du score SF 36 36

Tableau 8. Moyenne du nombre de cigarettes fumées par jour 38

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : Hormone Adréno Corticotrope

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

ANP : Atrial Natriuretic Peptide

CRH : Corticotrophin Releasing Hormone

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

DSM IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4° édition

DSM 5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5° édition

EVA : Echelle Visuelle Analogique

GABA : Acide γ Amino-Butyrique

HAD : Hospital Anxiety and Depression scale

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

M0 : « Mois 0 », à l'inclusion

M1 à M12 : « Mois 1 » à « Mois 12 », différents temps de l'étude

MLDL : Munich List of quality of Life Dimensions

OCDS : Obsessive Compulsive Drinking Scale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PET : Tomographie par Emission de Positons

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SF 36 : the Short Form health survey

SFA : Société Française d'Alcoologie

RESUME

Contexte : L'alcoolisme en France est responsable de 49 000 décès chaque année. Il existe peu de traitements pour les patients et leur efficacité est très limitée. En 2004, Olivier Ameisen relate dans un article puis dans un livre grand public la guérison de son alcoolisme grâce au baclofène. Ce traitement est alors utilisé par quelques médecins à la demande de leurs patients. Les résultats sont prometteurs, mais il manque un essai de qualité pour tester l'efficacité du baclofène. L'essai clinique Bacloville est alors réalisé pour évaluer l'efficacité du baclofène chez les patients ayant des problèmes d'alcool.

Objectif : L'objectif de ce travail est d'évaluer l'évolution du craving, de l'anxiété, de la dépression, du tabagisme et de la qualité de vie, sous baclofène versus placebo, chez les patients alcooliques de l'essai Bacloville.

Méthode : Essai contrôlé randomisé pragmatique, prospectif, multicentrique, réalisé en ambulatoire pendant un an, en double aveugle, baclofène versus placebo, chez des patients alcooliques.

Résultats : 320 patients ont été inclus, 162 dans le bras baclofène et 158 dans le bras placebo. Les patients sont principalement des hommes (70%) avec un âge médian de 47 ans. La consommation d'alcool moyenne est de 100 g/jour en semaine et 115 g/j le week end. 70% des patients inclus dans l'étude sont fumeurs et fument en moyenne 14 cigarettes par jour. Pour ces patients, on observe une différence significative du craving, à partir de M3 avec l'EVA du craving (4.1 vs 4.8/10, p=0.04) et à M12 avec l'échelle OCDS (10.6 vs 15.6, p=0.002). L'anxiété est également améliorée de façon significative à partir de M6 (22.6% de patients anxieux vs 45.2%, p=0.02). Il n'y a pas de majoration du risque de dépression avec le baclofène (16.0% de patients dépressifs vs 24.4%, p=0.38 à M12). La qualité de vie est améliorée quel que soit le bras de traitement, sans différence significative, tandis que la consommation de tabac est stable tout au long du suivi, sans différence entre les deux groupes.

Conclusion : L'amélioration, parfois même la disparition, du craving dans cette étude est en accord avec les autres grandes études réalisées ces dernières années. L'absence de majoration du risque de dépression est rassurante pour la sécurité d'emploi du baclofène. Un travail est ensuite nécessaire avec les patients pour le sevrage tabagique.

ABSTRACT

Background : In France, alcoholism is responsible for 49 000 premature deaths each year. Few treatments exist for these patients and they have a very limited effectiveness. In 2004, Olivier Ameisen related in an article then in a public book the cure of his own alcoholism thanks to baclofen. This treatment is then used by some physicians at their patients' request. The results are encouraging, but there is a need for a good quality trial to evaluate the efficiency of baclofen. As a consequence, the Bacloville clinical trial is carried out to assess the effectivness of baclofen among patients with alcoholic problem.

Objective : The aim of this survey is to evaluate the evolution of craving, anxiety, depression, smoking and quality of life, under baclofen versus placebo among alcoholic patients participating in the Bacloville trial.

Method : Pragmatic, prospective, multicenter, double blind, randomized trial performed over a one year long period with out alcoholic patients.

Results : 320 patients were included, 162 received baclofen and 158 received placebo. Patients are mainly men (70%). The median age is 47. The average alcohol consumption is 100 g per day on weekdays and 115g per day on weekends. 70% of the patients included in the trial are smokers and smoke around 14 cigarettes a day. There was a significant difference in craving from M3 with craving visual scale (4.1 vs 4.8/10, p=0.04) and at M12 with the OCDS scale (10.6 vs 15.6, p=0.002). Anxiety also improved significantly from M6 (22.6% anxious patients vs 45.2%, p=0.02). There is no increased risk of depression with baclofen (16.0% depressive patients vs 24.4%, p=0.38 at M12). The quality of life is improved regardless of the treatment group, with no significant difference, while smoking is stable throughout the follow-up, with no difference between the two groups.

Conclusion : The improvement, even sometimes the disappearance, of craving in this study is in agreement with the other main studies carried out over the last few years. The absence of increased risk of depression is reassuring for its safety of use. Working will then be necessary with patients for them to quit smoking.

1. INTRODUCTION

L'alcoolisme est un problème de santé publique. Il touche des gens de tout âge et de tout niveau social et en guérir est un parcours du combattant quelle que soit la motivation du patient. De par la fréquence de l'alcoolisme, tous les médecins généralistes y sont confrontés. Mais on était, jusqu'à il y a peu de temps, assez désarmé devant ces patients car en manque de thérapeutique efficace. L'arrivée du baclofène il y a quelques années a peut être changé la donne. De plus en plus de médecins s'emparent de cette molécule pour cette indication, et donc de plus en plus de patients en bénéficient.

Mais l'alcoolisme est souvent associé à des comorbidités (tabagisme, anxiété, dépression) et est responsable d'une altération de la qualité de vie. Par ailleurs, malgré le sevrage, de nombreux patients sont encore sujet à un craving très important.

Le baclofène permet à certains patients d'obtenir une abstinence ou une consommation non à risque vis-à-vis de l'alcool. Il est alors intéressant d'étudier l'évolution des facteurs sus-cités afin de savoir quels sont ceux à surveiller tout particulièrement chez nos patients lors de l'instauration d'un traitement par baclofène.

Cette thèse aura donc pour objet l'évolution du tabagisme, de la dépression, de l'anxiété, du craving et de la qualité de vie, sous baclofène versus placebo, chez les patients alcooliques de l'essai Bacloville.

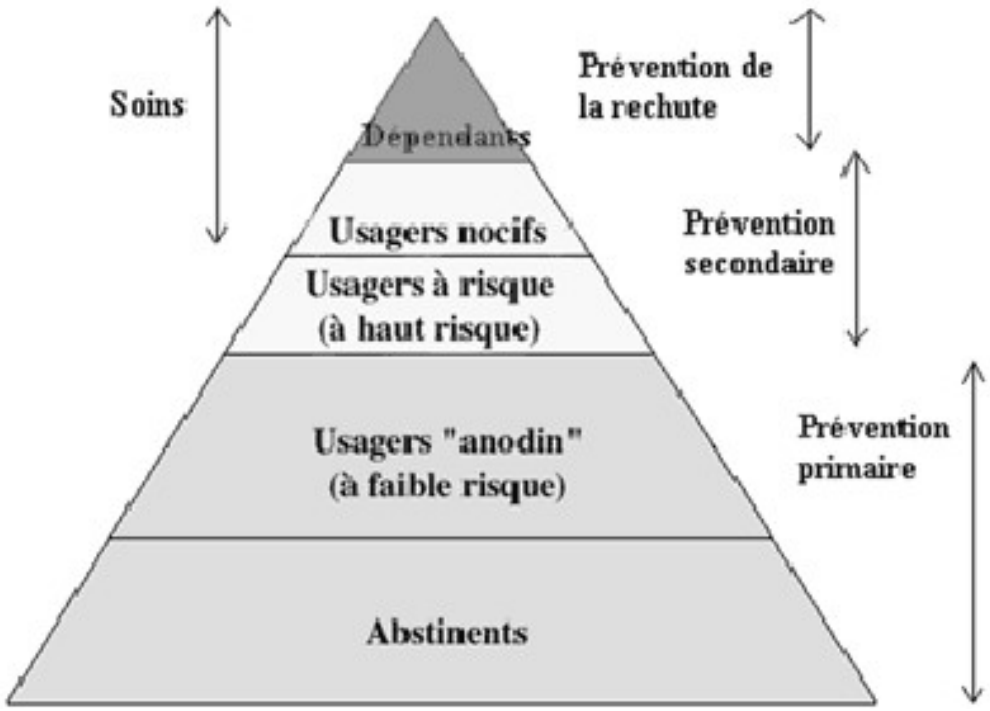
2. ETAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES

2.1. Définition

Dans ses dernières recommandations de 2015, la SFA distingue 5 catégories d'usage d'alcool qui s'inscrivent dans un continuum(1) :

- le non usage
- l'usage simple, ou à faible risque
- le mésusage, qui comporte trois catégories :
    - L'usage à risque
    - L'usage nocif
    - L'usage avec dépendance

Figure 1. Pyramide du risque d'alcool d'après Skinner



Les trois premières catégories représentent des usages asymptomatiques, sans conséquence manifeste, tandis que l'usage nocif et l'usage avec dépendance représentent des troubles de l'usage avec des conséquences visibles sur le plan social, médical et/ou psychologique.

Cette notion de continuum est une évolution de ces dernières années qui est beaucoup plus consensuelle et que l'on trouve également dans le DSM-5 à l'inverse du DSM-IV [ANNEXE 1] qui différenciait deux diagnostics distincts, à savoir abus et dépendance(2,3). Le DSM-5(4) propose un diagnostic à 11 critères avec trois niveaux de sévérité (faible, modéré et sévère).

Les seuils de risque retenus en France(1) sont :

- maximum 4 verres par occasion pour un usage occasionnel ;
- maximum 21 verres par semaine pour les hommes pour un usage régulier ;
- maximum 14 verres par semaine pour les femmes pour un usage régulier.

L'OMS(5) a établi des seuils un peu différents ; ils sont fonction du niveau de risque pour la santé, à court et à long terme :

- Critères de l'OMS pour les risques aigus liés à une consommation un jour donné :

	Consommation totale en g/j	
	Hommes	Femmes
Faible	< 40	< 20
Modéré	40 à 60	20 à 40
Elevé	60 à 100	40 à 60
Très élevé	>100	>60

- Critères de l'OMS pour les risques chroniques liés à une consommation habituelle :

	Consommation totale en g/j	
	Hommes	Femmes
Faible	< 40	< 20
Modéré	40 à 60	20 à 40
Elevé	>60	>40

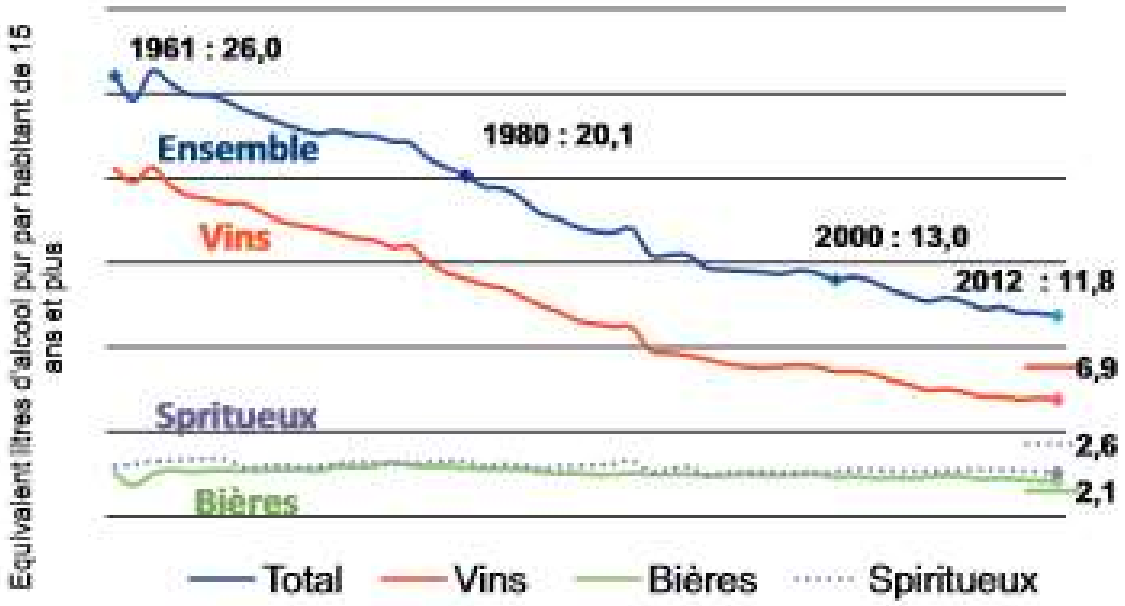
Dans l'étude Bacloville, les seuils retenus étaient ceux de l'OMS définissant une consommation élevée (> 60 g/j chez l'homme, > 40 g/j chez la femme).

2 . 2 . Epidémiologie

2.2.1 Alcool

La France est un pays viticole avec une tradition ancienne de consommation d'alcool, en particulier de vin. Les derniers chiffres de 2012 confirment la diminution régulière de consommation moyenne annuelle d'alcool pur depuis plus de 20 ans, mais cette diminution n'est encore due qu'à la diminution du vin de table(6–8). La consommation de bière et de spiritueux est stable bien que le vin reste l'alcool le plus consommé. Chaque français de plus de 15 ans consomme en moyenne 11,8 litres par an soit environ 3 verres par jour(6). Ce chiffre cache évidemment une réalité bien connue : certains consomment peu voire pas d'alcool et d'autres en consomment bien plus que 3 verres par jour.

Figure 2. Vente d'alcool par habitant âgé de plus de 15 ans en France



L'alcool est un problème de santé publique avec 49 000 décès par an qui lui sont attribuables(9,10). Dit autrement, l'alcool tue 1 personne en France toutes les douze minutes. Il s'agit de la deuxième cause de décès prématurés évitables en France après le tabac, et de la deuxième cause de décès par cancer. Un tiers des décès dus à l'alcool sont dus à des cancers et

environ 40% des décès seraient associés non pas aux complications somatiques mais aux accidents, actes de violence ou suicides(8). En France, l'alcool est responsable de 13% des décès chez les hommes et de 5% chez les femmes [ANNEXE 2]. L'alcoolisme s'accompagne également d'anxiété ou de dépression dans 15 à 30% des cas(7).

Environ un adulte sur 10 (11.1%) a une consommation quotidienne d'alcool (18% des hommes, 6% des femmes) et 20% en a un usage régulier(7,11). En 2014, 87% des personnes majeures déclarent avoir bu de l'alcool au moins une fois dans l'année, 38% moins d'une fois par semaine, 39% au moins une fois par semaine et 10% déclarent boire quotidiennement (15% des hommes et 5% des femmes)(6).

A noter que la France n'est pas le seul pays où l'alcoolisme est un problème majeur. Par exemple aux Etats-Unis, 16,6 millions des adultes (soit 7,5% de la population environ) ont un trouble de l'usage de l'alcool(12) et 3,5% sont dépendants selon le DSM-IV. L'alcool y est responsable de 88 000 décès par an(13).

Une enquête transversale réalisée en 2001 objective qu'un patient sur 5 en cabinet de ville avait un risque d'alcoolisation excessive et que 5% étaient dépendants. Elle montre également que l'ensemble des généralistes en ville reçoit 50 000 patients par semaine pour un sevrage alcoolique(8). Mais une enquête réalisée fin 2012 montre que de moins en moins de français considèrent que l'alcoolisme est une maladie (24% contre 36% en 2008) ; ils considèrent également que les patients sont responsables, au moins en partie, de leur alcoolisme(6).

De plus, la poly-consommation régulière alcool et/ou tabac et/ou cannabis touche 8,3% de la population âgée de 15 à 64 ans. 73 000 décès par an sont attribuables au tabac. Il est donc nécessaire de prendre en charge également l'intoxication tabagique chez un patient qui consulte pour un problème d'alcool.

2.2.2 Tabac

La France compte 13,4 millions d'usagers quotidiens de tabac(11,14) soit 3 français sur 10. Le tabac est responsable de 73 000 décès par an, la plupart par cancer, maladies respiratoires et maladies cardio-vasculaires.

La proportion de fumeurs parmi les patients alcooliques varie entre 60 et 95% en fonction des études. Ce sont en général de « gros fumeurs » qui consomment plus d'un paquet par jour(15). On sait que les patients qui se traitent pour une addiction sont plus vulnérables vis-à-vis du tabac. En effet, certains patients remplacent leur précédente addiction par une nouvelle. Chez les patients alcooliques, après un an de sobriété, 25% ont remplacé l'alcool par une autre addiction (nourriture, cigarette, travail,...). Dans une étude prospective de 2003 étudiant la consommation de tabac chez des alcooliques en cours de traitement suivis pendant 15 mois, on observait que 85% des non-fumeurs le restaient et que 8% des patients, initialement non-fumeurs, débutaient une consommation quotidienne de tabac. En revanche, chez les patients initialement fumeurs, la consommation de tabac était en moyenne stable(16).

L'effet du baclofène est également étudié pour l'addiction au tabac. Des études réalisées chez le rat et la souris sont prometteuses mais les essais réalisés chez l'homme sont contradictoires. Une étude réalisée avec des posologies de baclofène plus importantes (80 mg) que dans les autres (30 mg) et avec un suivi de 3 mois, montre une réduction de la consommation journalière de cigarettes. Cependant, l'échantillon était très réduit (60 patients, 30 baclofène vs 30 placebo)(17). Dans l'état actuel des connaissances, il est admis que le baclofène n'est pas efficace sur l'addiction au tabac.

2.3. Qualité de vie

L'évolution de la qualité de vie après un sevrage en alcool a été peu étudiée. C'est le sujet d'une étude parue en 2013. Une cohorte de patients alcooliques était suivie pendant sept ans et bénéficiait d'une prise en charge pour l'alcool. Un questionnaire évaluant la qualité de vie était rempli en début et en fin d'étude. Il s'agit du questionnaire MLDL qui évalue plusieurs paramètres : la qualité globale, les aspects physiques, psychologiques, la vie sociale et la vie de tous les jours. Cette étude montre que la qualité de vie des patients abstinents est améliorée de

façon statistiquement significative comparativement aux patients toujours alcoolo-dépendants, mais la différence n'est pas significative pour les patients ayant diminué leur consommation d'alcool sans l'arrêter totalement(18).

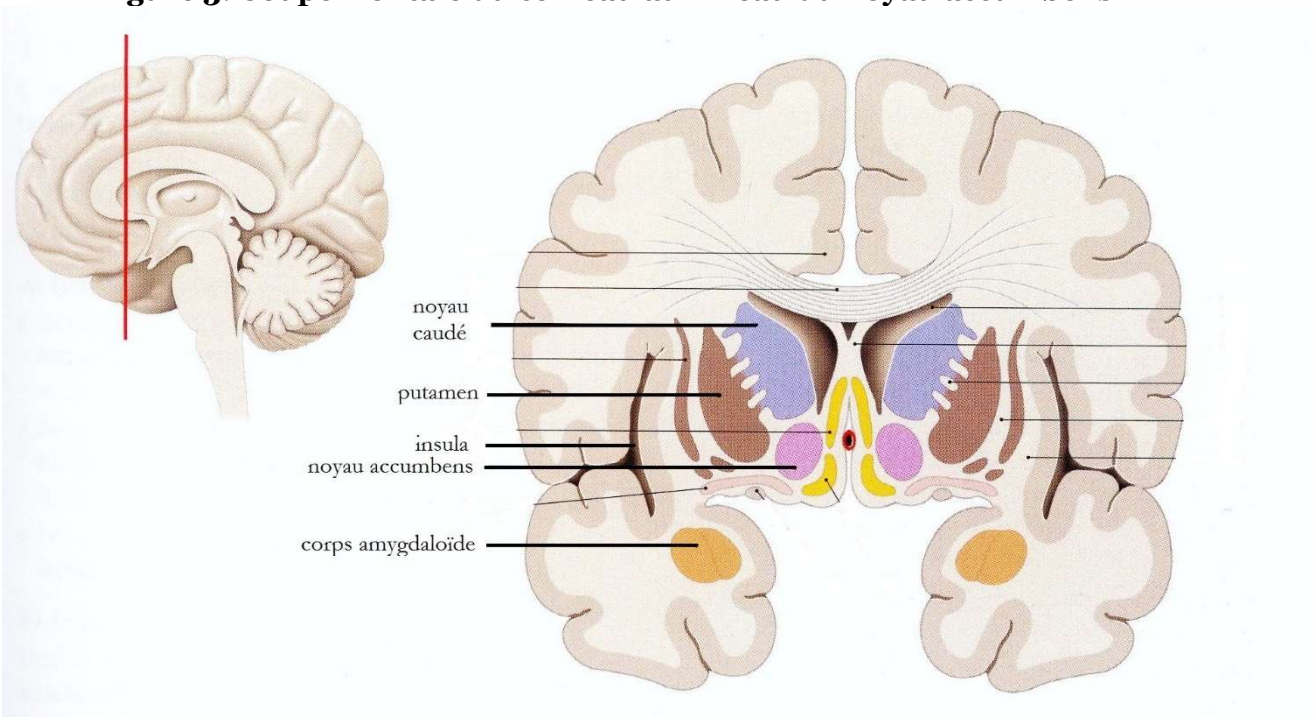
Une autre étude réalisée chez 199 patients objective que(19) la qualité de vie des patients alcooliques est mauvaise mais qu'elle est améliorée par le sevrage et également par la diminution des consommations sans abstinence après 6 et 12 mois. Les patients qui rechutent avant 6 mois n'ont pas d'amélioration de leur qualité de vie. Les principaux aspects qui sont améliorés sont la santé physique et les relations sociales. La qualité de vie est donc un critère de jugement secondaire utile. L'étude montre cependant que la qualité de vie à l'admission ne permet pas de prédire les rechutes ni l'importance de celles-ci.

2.4. Craving

Le craving est le désir intense de consommation d'une substance donnée. Il est un critère important des études cliniques concernant les addictions mais la relation entre le score de craving (quelle que soit l'échelle utilisée) et l'intensité de l'addiction est modeste et ne permet pas de tout expliquer(20). Plusieurs études concernant la cocaïne montrent que les rechutes sont fortement liées à l'importance du craving. Des IRM fonctionnelles et/ou des PETscan réalisés chez des patients cocaïnomanes montrent une hyper activité du système dopaminergique lors du craving. Lorsqu'un agoniste $GABA_B$, le baclofène, était utilisé, les zones du cerveau précédemment stimulées ne l'étaient plus(21). D'autres études montrent l'efficacité du baclofène chez des rats rendus cocaïnomanes ainsi que chez l'homme(22–24).

Les structures anatomiques impliquées dans le craving sont l'amygdale, le cortex orbitofrontal, le striatum et l'insula. Le striatum est composé des noyaux caudés et accumbens ainsi que du putamen.

Figure 3. Coupe frontale du cerveau au niveau du noyau accumbens



La compréhension des facteurs neurobiologiques conditionnant le craving pourrait permettre d'établir de nouvelles cibles pour le développement de nouveaux médicaments. Plusieurs essais, à l'aide d'IRM fonctionnelles, ont étudié les différentes structures atteintes. Ainsi, il a été montré qu'il y avait un défaut de réponse de l'amygdale en cas d'exposition à un stimulus chez les patients alcoolo-dépendants accompagné d'une sur-réaction du cortex orbitofrontal(25). Dans les premiers temps de la consommation excessive, la réponse induite par l'organisme est une réponse de plaisir. En cas d'utilisation excessive répétée, certaines modifications cérébrales sont constatées et vont dans le sens de cette recherche de plaisir donc d'un dysfonctionnement du circuit de récompense.

D'autres études ont essayé de corréler craving et molécules produites par le cerveau. Ainsi, l'Atrial natriuretic peptide (ANP) a été étudié. Il s'agit d'un peptide responsable de l'homéostasie des électrolytes et d'un régulateur de la diurèse. Mais il est également impliqué dans la réponse au stress. Il inhibe la corticotrophin releasing hormone (CRH) et l'ACTH par un feedback endocrinien car il est stimulé par la CRH. L'ANP a des effets sur le stress et l'anxiété. Des études ont montré qu'il pouvait y avoir un rapport entre dysfonctionnement de l'ANP et alcoolisme. Une étude a alors étudié le taux de l'ANP au quatorzième jour de sevrage

avec le score OCDS : elle a mis en évidence une relation indirecte entre les deux qui passe par la perception du stress(26).

Les patients alcoolo-dépendants ont par ailleurs des niveaux d'hormone corticotrope et d'anxiété plus élevés que les sujets sains. A un mois du sevrage, ils ont toujours un craving et un stress suite à un stimulus en rapport avec l'alcool très importants de même qu'une hormone corticotrope toujours plus élevée. Un haut niveau d'hormone corticotrope pourrait être prédictif d'une rechute rapide(27). D'autant que l'association entre anxiété et alcool est connue depuis longtemps de même que l'automédication par l'alcool pour soigner son anxiété(28).

La ghreline est une hormone stimulant la faim, mais ses récepteurs dans le cerveau sont souvent exprimés avec les récepteurs de la dopamine. Cela suggère que la ghreline serait impliquée dans le système de récompense. Des études montrent que le taux de ghreline est différent chez les alcooliques et les non alcooliques. D'autres montrent une corrélation entre le taux de ghreline et le craving. Une étude a testé l'administration de ghreline intra veineuse faisant l'hypothèse qu'elle majore le craving. Cela a été testé chez des adultes alcooliques non traités pour leur alcoolisme. Les résultats de cette étude étaient positifs. Cela pourrait être une nouvelle cible pharmacologique des traitements contre l'alcoolisme mais il faudrait tout de même valider ces résultats sur une population plus importante (seulement 45 patients inclus)(29)

Le craving est un facteur de risque de rechute. L'échelle OCDS est un outil d'auto-évaluation permettant de quantifier les aspects cognitifs du craving. Les patients rechutant ont un craving plus important lors du début du sevrage même si leurs consommations sont comparables en quantité. Le craving est un facteur prédictif de rechute et plus particulièrement la partie « obsession »(30). Le craving peut également être apprécié par une échelle visuelle analogique. Celle-ci a l'avantage d'être rapidement et facilement réalisable en consultation.

2.5. Baclofène

Le baclofène est un agoniste des récepteurs $GABA_B$ utilisé en neurologie contre la spasticité. En 2004, parait un article d'Olivier Ameisen dans lequel il explique pourquoi et comment il a pris du baclofène contre son alcoolisme et quels ont été les effets sur lui. Il insiste en particulier sur le craving. En effet, il décrit, malgré des périodes d'abstinence plus ou moins longues, un craving toujours présent et un quotidien centré sur l'alcool(31). La neurotransmission de GABA joue un rôle important dans l'anxiété. Les souris déficientes en $GABA_B$ ont une anxiété majorée. On peut donc supposer que l'activation des récepteurs $GABA_B$ pourrait réduire l'anxiété. C'est d'ailleurs le résultat d'une étude en 1993 et de quelques études dans les années 2000 : le baclofène permettait de réduire le craving et l'anxiété(28).

Quelques thérapeutiques existaient déjà contre l'alcoolisme mais elles ont peu d'efficacité et aucune ne permet de supprimer le craving, bien que certaines, telle l'acamprosate, permettent de le diminuer(32).

Par la suite, à la demande de certains patients, des addictologues ont prescrit le baclofène non pas pour obtenir une abstinence vis-à-vis de l'alcool mais pour permettre d'en avoir une consommation occasionnelle de plaisir(33).

Les publications initiales sont des case reports(31,33). D'autres études sont alors menées. Les premières sont prospectives, randomisées et en double aveugle, mais elles utilisent de très faibles doses(34). Elles montrent que de faibles doses permettent une réduction de la quantité d'alcool prise par jour. Certains médecins utilisent alors le baclofène à haute dose et publient des résultats rétrospectifs. Il y a sept études principales(35–41). Ce sont des études de cohorte prospectives ou rétrospectives. Le baclofène est utilisé en ouvert avec un suivi variant entre 3 et 24 mois. Dans ces études, la posologie maximale de baclofène varie en général entre 275 et 330 mg par jour, mais une étude publie des résultats de patients prenant jusqu'à 630 mg par jour (parfois contre l'avis des médecins). Les résultats sont très encourageants. En effet, on constate 48% à 80% de réussite, selon que l'on considère l'abstinence ou la consommation à bas risque selon l'OMS comme critère de jugement principal. Mais il manque une étude de meilleure méthodologie, prospective et en double aveugle, corroborant ces résultats.

Le baclofène est également testé chez des patients ayant une cirrhose alcoolique. En effet, la plupart des autres traitements sont contre-indiqués dans ce cas-là, mais le baclofène est

principalement éliminé par le rein et il n'est que peu métabolisé par le foie (environ 15%). Il est donc utilisable chez ces patients et permet alors, en cas de réduction de la quantité d'alcool absorbée, une amélioration de l'état ainsi que du fonctionnement hépatique(42).

Enfin, les agences internationales et nationales, incitent depuis quelques années à réaliser les études sur l'alcoolisme avec pour objectif la réduction des risques et l'amélioration de la qualité de vie des patients. L'abstinence n'est donc plus le gold standard, ni dans les essais cliniques, ni dans la pratique quotidienne. Les recommandations de l'Agence Européenne du Médicament de 2010 vont dans ce sens(43). Au Royaume-Uni, de telles recommandations sont publiées en 2006(44). Il en est de même en 2015 par la SFA(1).

C'est dans ce contexte qu'est décidée l'étude Bacloville.

3. MATERIEL ET METHODE

3.1. Population

Il s'agit des patients recrutés dans Bacloville. Ce sont donc des patients majeurs, de moins de 65 ans, qui ont une consommation d'alcool excessive selon l'OMS soit, chez la femme plus de 40 g par jour ou 280 g par semaine ou plus de 40 g en une fois et chez l'homme plus de 60 g par jour ou plus de 420 g par semaine ou plus de 60 g en une seule fois. Ils devaient exprimer le désir d'être abstinent ou d'avoir une consommation à faible niveau de risque. Les femmes en âge de procréer devaient avoir une contraception efficace. Ils devaient ne pas être sevrés, ou alors depuis moins d'un mois et ne devaient pas avoir pris de traitement pour le maintien de l'abstinence ou pour la prévention des rechutes depuis plus de 15 jours (acamprosate, naltrexone, disulfiram). Les patients étaient prévenus du risque de somnolence et donc des risques liés à la conduite de véhicules (personnels et professionnels). Ils devaient tous signer un consentement écrit après information.

Les critères de non inclusion étaient surtout liés à un problème social, une incapacité à donner son consentement ou à une contre-indication au traitement :

- patient sous baclofène ou ayant pris du baclofène ;
- patiente enceinte, allaitant ou en âge de procréer sans contraception efficace ;
- patient ayant une porphyrie ;
- patient ayant une maladie de Parkinson ;
- patient ayant une maladie psychiatrique grave (schizophrénie, trouble bipolaire) pouvant compromettre l'observance ;
- patient ayant une pathologie organique suffisamment grave pour ne pas permettre son inclusion dans l'étude selon l'avis de l'investigateur ;
- patient sans domicile fixe ;
- patient sans couverture sociale ;
- patient en injonction thérapeutique ;
- patient sous tutelle ou curatelle ;

- patient incapable de tenir correctement le carnet de suivi, ne pouvant s'engager à un an de suivi ;
- patient présentant une contre-indication à la prise de baclofène (intolérance au gluten en raison de la présence d'amidon de blé) ;
- patient présentant une intolérance sévère connue au lactose.

3.2. Déroulement de l'étude Bacloville

Les patients étaient inclus par leur médecin généraliste. Les médecins investigateurs ont été recrutés sur tout le territoire national grâce aux départements universitaires de médecine générale et par plusieurs réseaux d'addictologie. Chaque médecin devait inclure 5 à 7 participants. Une fois inclus, les patients étaient randomisés en double aveugle dans un des bras de traitement (baclofène ou placebo). Ils étaient ensuite suivis pendant un an par leur médecin généraliste [ANNEXE 3]. Ils avaient deux consultations le premier et le dernier mois et une consultation par mois les autres mois. Chaque mois le médecin devait récupérer les carnets de suivi remplis par les patients. Les carnets de suivi comportaient les informations suivantes : nombre de comprimés pris par jour et leur répartition dans la journée, autres traitements en cours, quantité d'alcool prise par jour, EVA du craving, et une zone de texte libre dans laquelle les patients pouvaient renseigner tous les effets indésirables et tout événement de vie [ANNEXE 4]. Par ailleurs, les patients devaient remplir des questionnaires papier standardisés : HAD, OCDS et SF 36 à M0, M3, M6 et M12 et Epibaclo (cf 3.6) à M0, M3 et M12. L'insu était levé au bout d'un an de suivi.

L'objectif de cette étude était la réduction des risques et non l'abstinence. Le critère de jugement principal était donc la consommation d'alcool à un an mesurée selon les normes OMS avec la présence d'une abstinence ou d'une consommation à faible niveau de risque.

3.3. HAD

L'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) a été créée en 1983, en Angleterre, par des psychiatres. Le but de cette échelle est de permettre aux médecins non psychiatres de détecter, par un auto-questionnaire rempli rapidement par le patient, les deux pathologies psychiatriques les plus fréquentes, que sont la dépression et l'anxiété(45).

L'échelle HAD a été traduite en français et validée en 1985(46). Elle est composée de deux sous-échelles de 7 items chacune [ANNEXE 5], qui évaluent indépendamment l'anxiété et la dépression. Un point important de l'échelle HAD est qu'elle n'interroge pas sur des pathologies physiques. Une méta-analyse étudiant la sensibilité et la spécificité de cette échelle a été réalisée à partir des articles parus entre 1983 et 2006. Elle montre que la concordance est moyenne, en partie à cause de l'absence de critères physiques dans les items. Cependant, elle a l'avantage d'être facilement utilisable par des patients non suivis en psychiatrie(47).

3.4. OCDS

Le craving a été évalué à partir de deux méthodes : une échelle visuelle analogique (EVA), dans les carnets mensuels de suivi, et un questionnaire validé : OCDS.

OCDS signifie obsessive compulsive drinking scale. Cette échelle a été créée et validée en 1995 aux Etats-Unis(48) puis a été traduite en français en 1997(49). Il s'agit d'un auto-questionnaire comportant 14 items qui a été créé d'après une échelle mesurant les troubles obsessionnels compulsifs [ANNEXE 6]. Il permet d'obtenir un score global ainsi qu'un sous-score compulsionnel et un sous-score obsessionnel en évaluant des composantes cognitives et comportementales du craving. Chaque item est coté de 0 à 4. Tous les items ne sont pas comptabilisés dans le score. Ainsi pour les items 1 et 2, 7 et 8, 9 et 10, 13 et 14, seule la note la plus élevée compte. Ainsi, le score global est compris entre 0 et 40. Les items 1 à 6 comptent pour le score obsessionnel et les autres pour le score compulsif. Ce test est facilement utilisable en consultation car c'est un auto-questionnaire rempli en 5 minutes par le patient.

L'échelle OCDS a montré par ailleurs une bonne corrélation statistique avec une EVA du craving(49).

3.5. SF 36

Il s'agit d'une échelle de qualité de vie validée. C'est une échelle qui a été traduite pour permettre de comparer les études françaises et étrangères qui étudient la qualité de vie des patients(50). Elle n'a pas été élaborée pour des patients alcooliques mais pour tous les patients quelle que soit leur pathologie. Elle est composée de 36 questions concernant 8 domaines différents : l'état physique du corps, les limitations physiques, les douleurs corporelles, la perception générale de l'état de santé et son évolution sur l'année écoulée, la vitalité, l'impact sur la vie sociale, l'état émotionnel et les limitations qui lui sont dues [ANNEXE 7]. Elle peut être réalisée en auto ou hétéro-évaluation et demande 5 à 10 minutes. Elle a été conçue de façon à être intelligible quel que soit le niveau scolaire.

Lors de la réalisation de l'étude, le questionnaire fourni au patient comportait une erreur. La question 9d. a été oubliée (vous vous êtes senti calme et détendu ? en permanence/très souvent/souvent/quelquefois/rarement/jamais). Quelques patients et médecins s'en sont rendu compte et l'ont ajoutée, mais dans la plupart des cas, il s'agit d'une donnée manquante. Cette question faisait partie du score de santé mentale, qui n'a donc pas été analysé dans ce travail de thèse en raison de la nécessité d'effectuer des imputations.

3.6. Epibaclo

Il s'agit d'un questionnaire créé pour l'étude. Il permet au patient de préciser son environnement psycho social et son histoire addictive et médicale. Il s'agit d'un auto-questionnaire rempli à l'inclusion puis à M3 et M12. L'histoire addictive de l'alcool est détaillée et la consommation des autres toxiques dont le tabac est également évaluée [ANNEXE 8].

3.7. Analyses statistiques

Les statistiques ont été effectuées grâce au site biostaTGV, créé par l'INSERM et l'Université Pierre et Marie Curie.

Pour l'anxiété et la dépression, des tests de Chi2 ont été effectués. Les patients ont été définis comme ayant ou pas une anxiété ou une dépression en fonction de leur score HAD (pathologie si score ≥ 10).

Pour les autres échelles, il n'existe pas de limite définie, donc des tests de Student ont permis de comparer les moyennes. Pour l'EVA du craving, les patients remplissaient un carnet toutes les semaines. Mais afin de simplifier l'analyse des résultats, la moyenne par mois a été effectuée pour chaque patient. Ce sont ces moyennes qui ont été comparées à l'aide d'un test de Student.

Pour le tabac, il n'existe pas de norme de sur-consommation ou de mésusage comme pour l'alcool, donc les moyennes des deux groupes ont également été comparées grâce à des tests de Student.

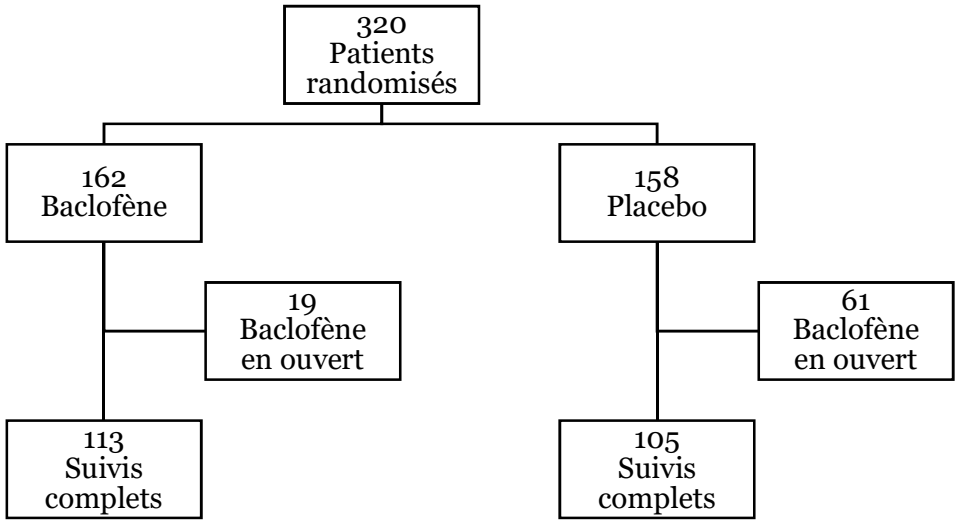
Les données manquantes n'ont pas été prises en compte dans l'analyse en raison de leur complexité de prise en charge. En effet, des imputations auraient été nécessaires. Elles ont d'ailleurs été effectuées pour le critère de jugement principal par l'équipe statistique de Bacloville. Par ailleurs, certains patients ont pris du baclofène en ouvert durant l'étude. Ils ont été exclus de l'analyse à partir de ce moment-là. Néanmoins, ils poursuivaient le suivi prévu dans l'étude et l'aveugle de leur bras de traitement n'a été levé qu'à la fin de cette dernière.

4. RESULTATS

4.1. Population

La figure 4 montre le profil de l'essai. 320 patients ont été randomisés : 162 dans le bras baclofène et 158 dans le bras placebo. Plus d'un tiers des patients (38%) du groupe placebo ont pris du baclofène en ouvert passés les trois premiers mois de l'essai, tandis qu'ils ne sont que 12% dans le bras baclofène. Les bras ne sont donc plus comparables à partir du 4° mois de l'essai.

Figure 4. Flow chart



Le tableau 1, sans imputation, montre les caractéristiques des patients inclus en termes de démographie et d'addiction. L'âge médian des patients était de 46 ans (Q1-Q3 : 40-54) dans le bras baclofène et 47 ans (Q1-Q3 : 40.25-55) dans le bras placebo. On note que la population est principalement masculine (respectivement 71 et 69% dans les bras baclofène et placebo) et seule la moitié a un emploi (respectivement 51.8 et 55.7% dans les bras baclofène et placebo). Environ un patient sur deux est en couple et les deux tiers ont au moins un enfant. Plus de 80% des patients ont été recrutés dans un cabinet ambulatoire, les autres ont été recrutés en CSAPA. Au début de l'étude, les patients boivent en moyenne 100 grammes d'alcool par jour quel que

soit le bras de randomisation et 2/3 des patients sont également fumeurs (116 dans le groupe baclofène vs 107 dans le bras placebo). Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients (n=320)	**Baclofène (n=162)**	**Placebo (n=158)**
Age - médiane (Q1-Q3)	46(40-54)	47(40,25-55)
Sexe masculin - n(%)	115(71)	109(69)
En couple - n(%) *	93(57,5)	86(54,5)
Enfants - n(%)**	106(65,4)	110(69,6)
Niveau d'étude - n(%)***		
école primaire	7(4,3)	7(4,4)
5ème de collège	13(8)	7(4,4)
3ème de collège	26(16)	17(10,8)
classe préparatoire à l'apprentissage	26(16)	18(11,4)
terminale de lycée professionnel	14(8,6)	23(14,6)
terminale de lycée général	18(11,1)	17(10,8)
études supérieures	44(27,2)	56(35,4)
Emploi - n(%)****	84(51,8)	88(55,7)
Lieu de recrutement - n(%)		
ambulatoire	132(81,5)	128(81)
CSAPA	30(18,5)	30(19)
Quantité d'alcool par jour, grammes - médiane (Q1-Q3)*****		
en semaine	100(70-150)	100(70-150)
le week end	110(70-180)	120(80-180)
Consommateurs de tabac - n(%)	116(71,6)	107(67,7)

*16 données manquantes **15 données manquantes ***27 données manquantes

****17 données manquantes *****1 donnée manquante

Les patients participant à Bacloville diffèrent de la population générale(51–54). C'est une population plus masculine, plus souvent fumeuse, et plus souvent sans emploi. Mais elle est comparable à celle des trois autres études contrôlées randomisées récentes(55–57) à l'exception de la consommation d'alcool. En effet, bien que les participants soient des buveurs à haut risque selon l'OMS, ils ont une consommation deux fois moins importante que les patients de l'étude allemande BACLAD.

Tableau 2. Comparaison des caractéristiques des patients de Bacloville avec la population générale et les autres études randomisées.

	Population française	Bacloville	Baclad	Hollande	Alpadir
Age – médiane	40	46	46	45	49
Masculin - %	48	70	69	69	72
Couple - %	44	55	30	54	nd
Emploi - %	71,5	54	58	58	nd
Quantité d'alcool - g/j	30	110	195	142	95
Tabac - %	30	70	63	nd	67
Etudes supérieures - %	34,7	31	25	nd	nd

nd : données non disponibles

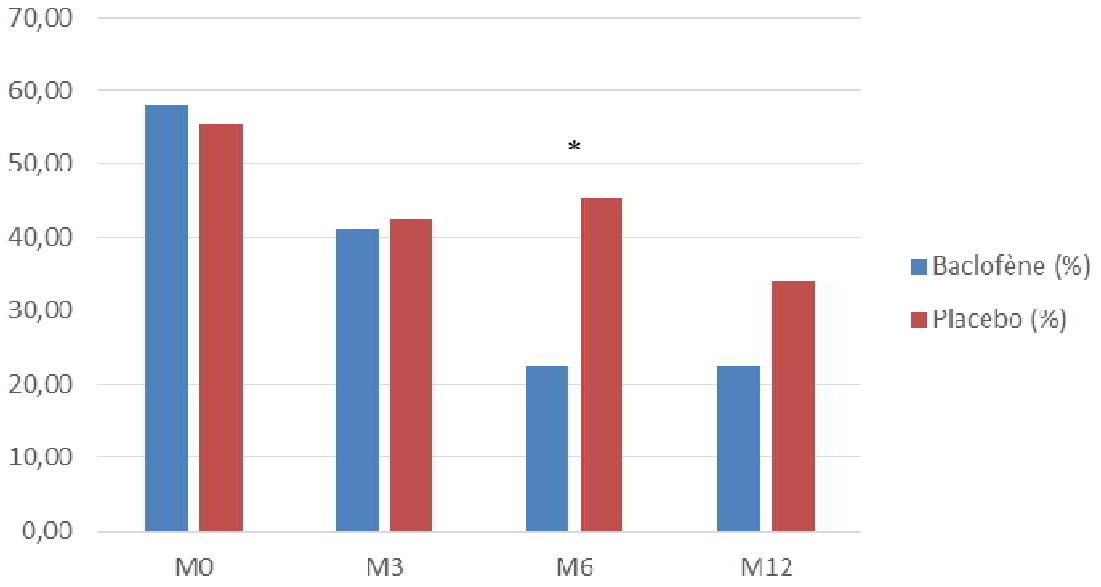
4.2. Anxiété

On note une diminution de l'anxiété dans les deux bras de traitement mais on remarque cependant une différence significative en faveur du baclofène à partir du 6° mois. A 12 mois la différence n'est plus significative mais la perte de puissance est importante. (Tableau 2 et Figure 5)

Tableau 3. Pourcentage de patients anxieux

	Baclofène	Placebo	p-value
M0	57,96	55,26	0,72
M3	41,18	42,45	0,95
M6	22,62	45,24	0,02
M12	22,22	34,15	0,23

Figure 5. Pourcentage de patients anxieux



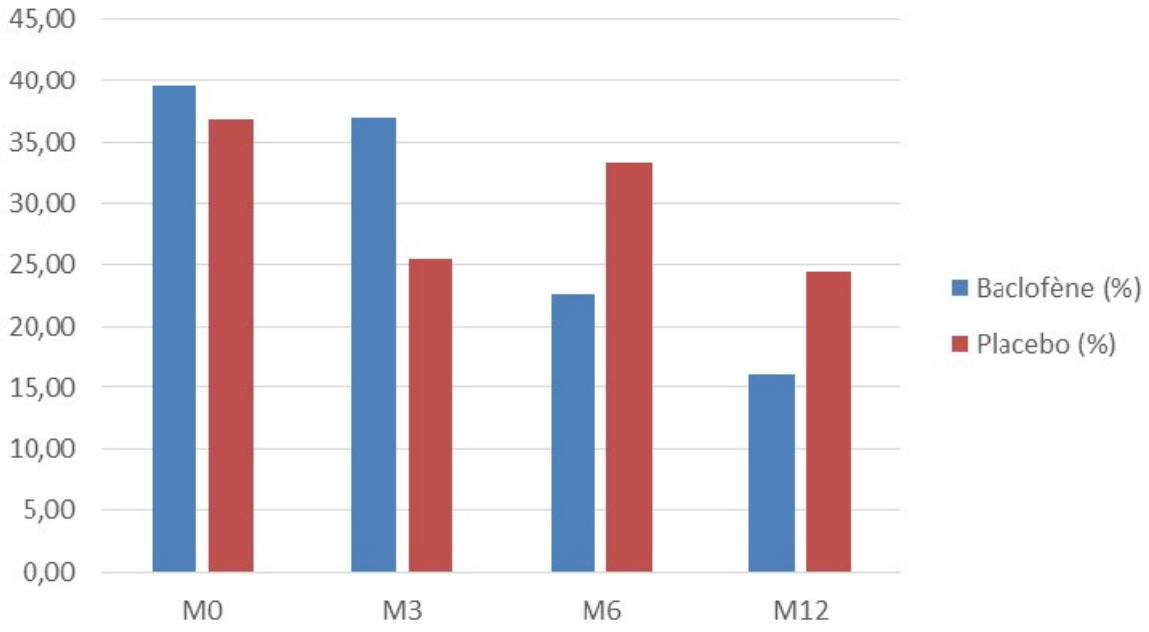
4.3. Dépression

Aucune différence significative n'est mise en évidence quel que soit le moment de l'étude et en particulier pas de majoration dans le bras baclofène. (Tableau 3 et Figure 6)

Tableau 4. Pourcentage de patients dépressifs

	Baclofène	Placebo	p-value
M0	39,49	36,84	0,71
M3	36,97	25,47	0,08
M6	22,62	33,33	0,28
M12	16,05	24,39	0,38

Figure 6. Pourcentage de patients dépressifs



4.4. Craving

Deux données sont à notre disposition : l'EVA du craving et le score OCDS. Ces deux indices montrent une diminution du craving plus importante et plus rapide avec le baclofène qu'avec le placebo. On note cette différence dès le troisième mois avec l'EVA tandis qu'elle est plus tardive avec le score OCDS (douzième mois). (Tableaux 4 et 5 et Figures 7A-C et 8)

Tableau 5. Moyenne du score OCDS

	Baclofène	**Placebo**	**p-value**
Total			
M0	22,6	21,5	0,19
M3	15,1	17	0,09
M6	13,1	16,2	0,07
M12	10,6	15,6	0,002
Pensées obsédantes			
M0	9,9	9,2	0,13
M3	6,3	7,1	0,18
M6	5,3	6,8	0,09
M12	4,4	6,7	0,007
Envies compulsives			
M0	13,2	12,9	0,52
M3	9,2	10,2	0,12
M6	12,9	9,4	0,18
M12	8,5	9,4	0,003

Tableau 6. Moyenne de l'EVA du craving

	Baclofène	Placebo	p-value
M0	5,9	6,1	0,38
M1	5,6	5,8	0,45
M2	4,8	5,3	0,08
M3	4,1	4,8	0,04
M4	3,6	4,6	0,006
M5	3,1	3,6	0,24
M6	2,8	3,1	0,35
M7	2,4	3,1	0,12
M8	2,5	3,3	0,07
M9	2,1	3,1	0,05
M10	1,9	2,8	0,03
M11	2,1	2,9	0,08
M12	2,2	3,1	0,08

Figure 7A. Moyennes du score OCDS total

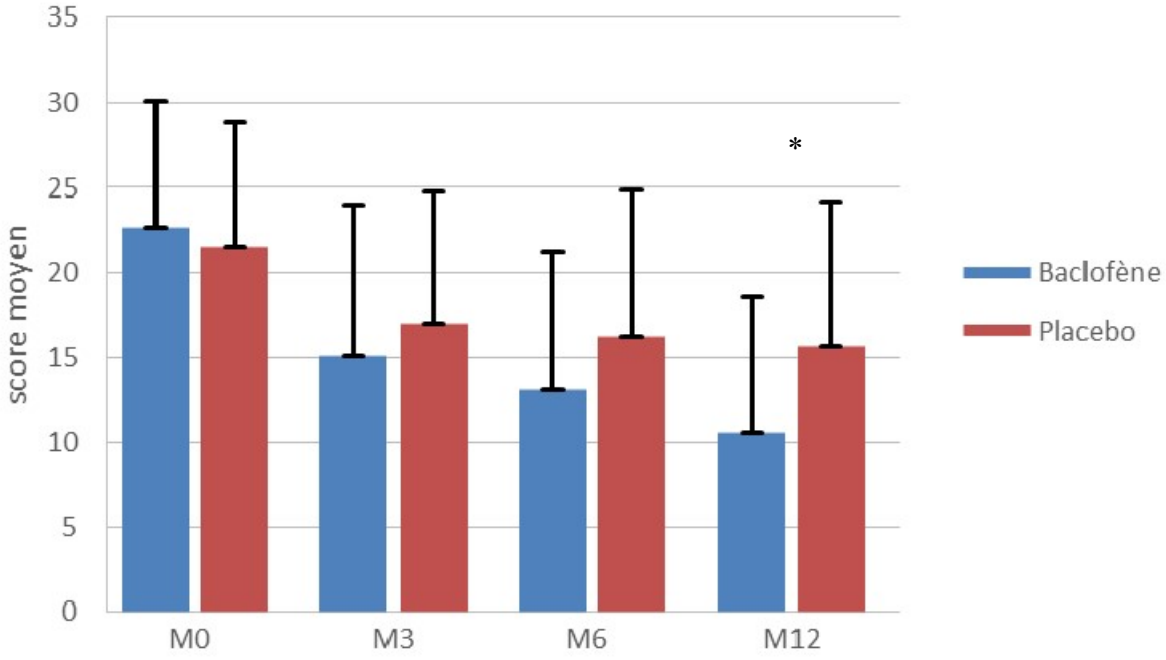


Figure 7B. Moyennes du sous-score Pensées obsédantes

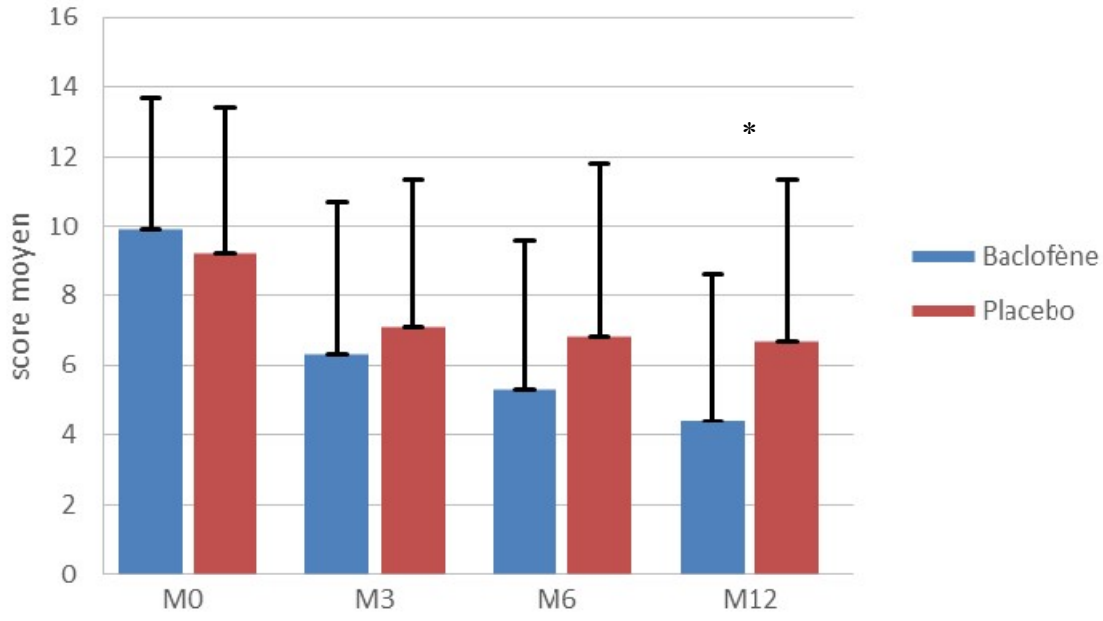


Figure 7C. Moyennes du sous-score Envies compulsives

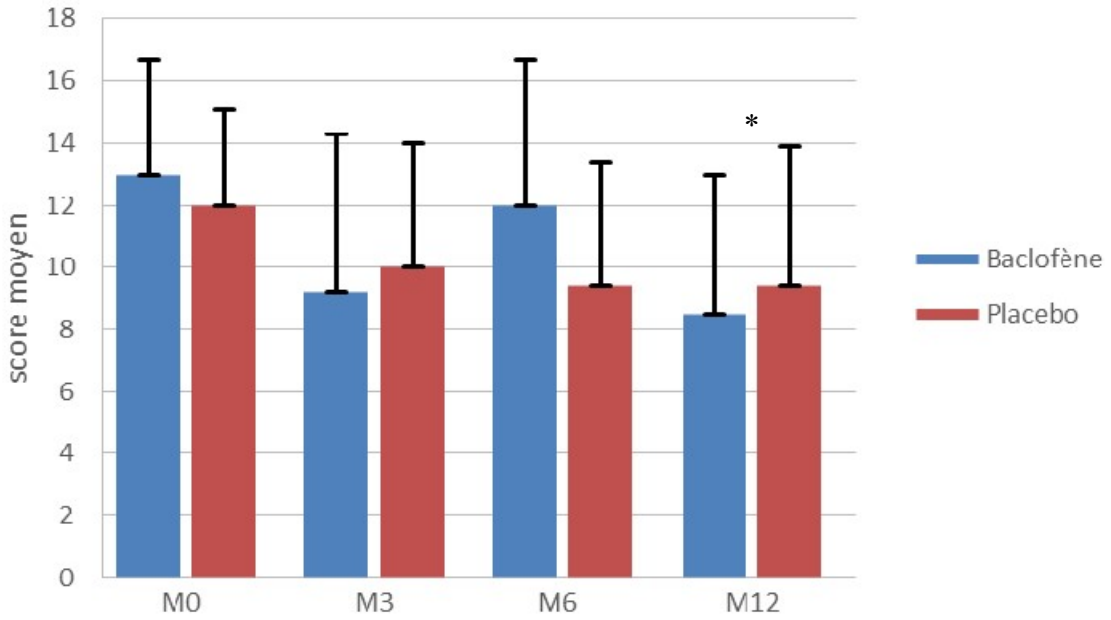
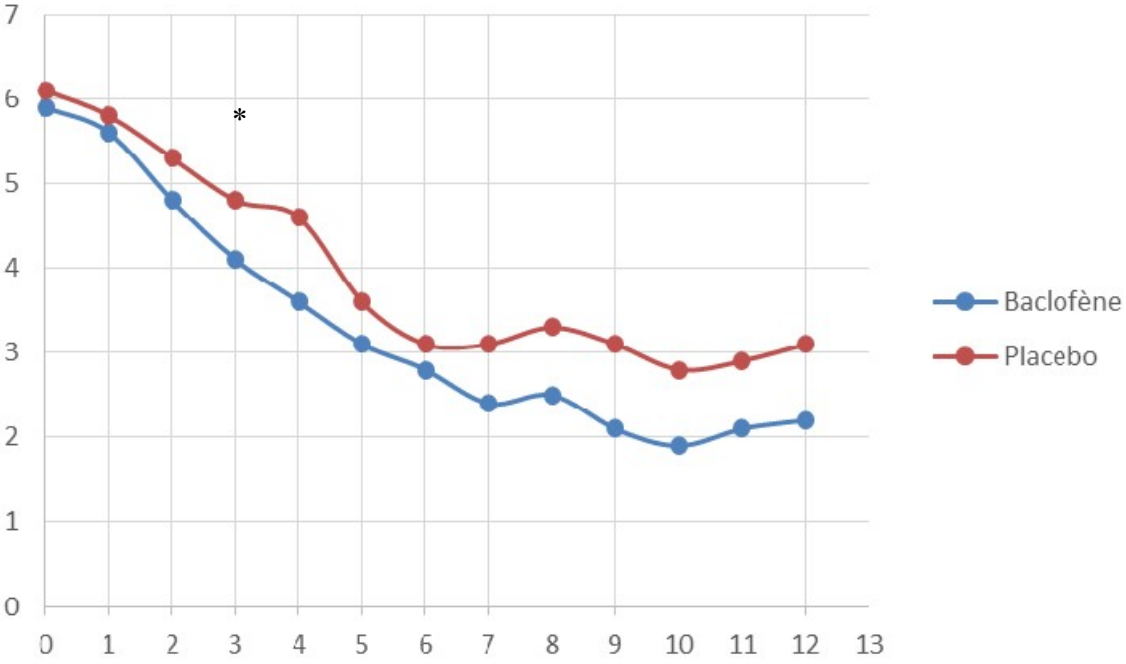


Figure 8. Moyennes de l'EVA du craving



4.5. SF36

Les tests statistiques réalisés pour comparer la qualité de vie sont négatifs dans leur ensemble. Cependant, on note que pour de nombreuses composantes du score, les groupes n'étaient pas comparables initialement et les patients du groupe placebo avaient de meilleurs scores. On remarque tout de même une amélioration du score global et de tous ses composants dans les deux bras de traitement, sans différence significative. (Tableaux 6A et B et Figures 9A et B)

Tableau 7A. Moyenne des composantes mentales du score SF 36

	Baclofène	Placebo	p-value
Total			
M0	40,2	43,4	0,16
M3	47,7	53,1	0,08
M6	53,0	48,6	0,32
M12	58,4	53,9	0,32
Vitalité			
M0	37,3	40,4	0,14
M3	40,4	47,4	0,014
M6	47,5	43,3	0,31
M12	48,2	46,4	0,67
Fonctionnement social			
M0	47,7	51,4	0,19
M3	56,5	62,5	0,1
M6	62,8	56,2	0,2
M12	68,0	62,8	0,3
Limitation émotionnelle			
M0	39,7	43,9	0,37
M3	52,7	58,5	0,31
M6	55,3	53,2	0,8
M12	64,6	58,3	0,43

Tableau 7B. Moyenne des composantes physiques du score SF 36

	Baclofène	Placebo	p-value
Total			
M0	58,9	62,9	0,09
M3	62,6	67,4	0,09
M6	68,7	64,9	0,34
M12	70,8	67,9	0,51
Fonctionnement physique			
M0	78,2	78,9	0,78
M3	75,9	79,9	0,24
M6	82,1	77,7	0,32
M12	82,5	80,6	0,65
Limitation physique			
M0	51,3	55,3	0,38
M3	59,8	61,8	0,7
M6	67,1	58,3	0,23
M12	69,0	65,6	0,65
Douleur physique			
M0	60,8	67,6	0,035
M3	62,8	70,4	0,032
M6	69,8	69,0	0,88
M12	71,8	67,9	0,44
Santé générale			
M0	45,6	49,8	0,036
M3	51,7	57,4	0,036
M6	55,9	54,6	0,75
M12	59,8	57,6	0,62

Figure 9A. Moyennes du score mental global de SF36

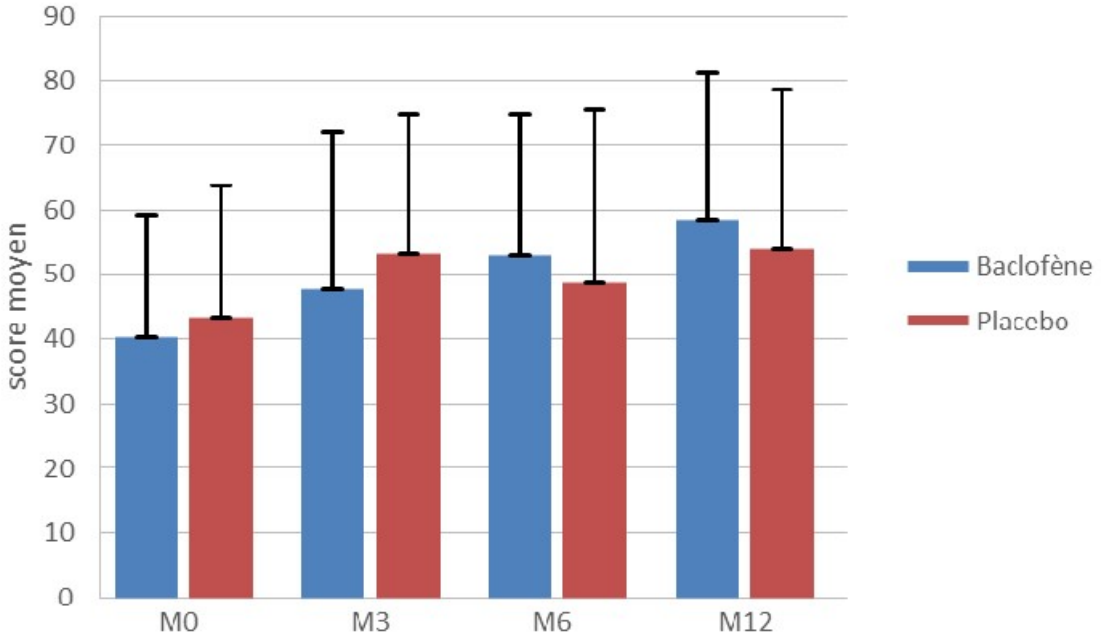
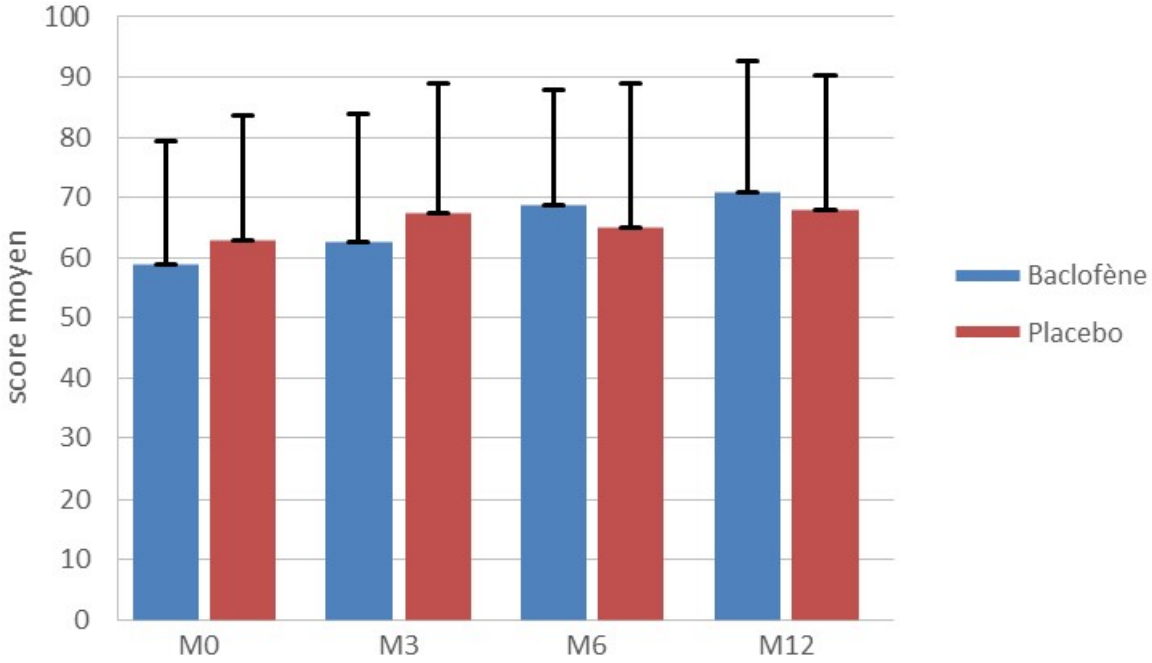


Figure 9B. Moyennes du score physique global de SF36



4.6. Tabac

Initialement, 223 patients sont fumeurs, 116 dans le groupe baclofène et 107 dans le bras placebo. Ils fument en moyenne 15 cigarettes par jour dans le groupe baclofène versus 12.5 dans le groupe placebo.

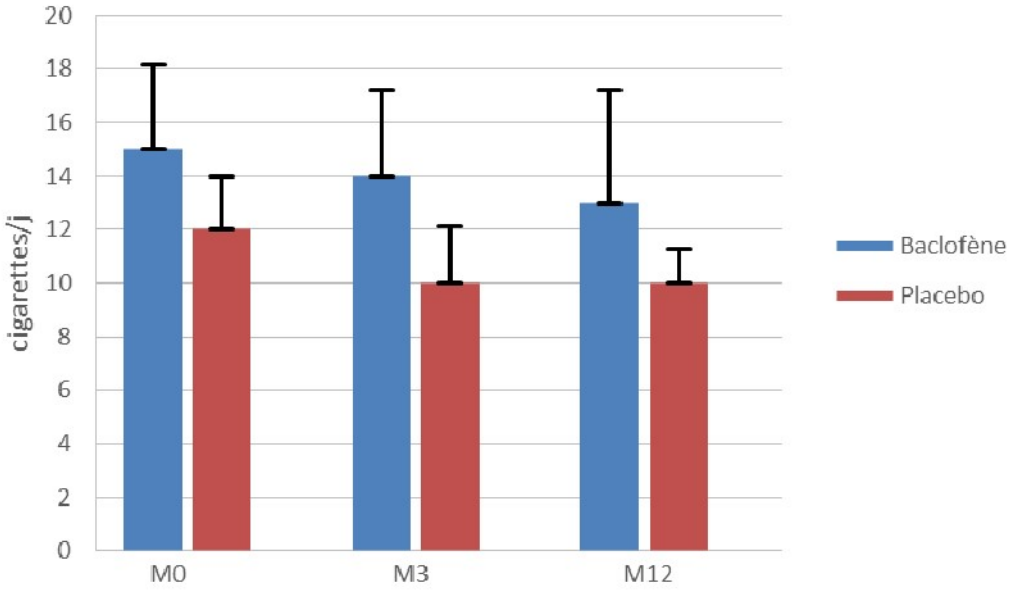
La consommation de tabac sous d'autres formes n'a pas été étudiée en raison du très faible nombre de patients concernés (9 patients fument des cigarillos, 3 des cigares et aucun la pipe).

On observe une stabilité de la consommation de cigarettes tout au long de l'étude, dans les deux bras de traitement (Tableau 7 et Figure 10). En étudiant au niveau individuel, quel que soit le bras de traitement, beaucoup de patients ont une consommation stable, quelques-uns augmentent ou diminuent franchement et quelques-uns débutent (1 dans le groupe baclofène vs 3 dans le groupe placebo).

Tableau 8. Moyenne du nombre de cigarettes fumées par jour

	Baclofène	Placebo	p-value
M0	15,1	12,5	0,07
M3	14,1	10,9	0,06
M12	13,0	10,6	0,35

Figure 10. Moyenne du nombre de cigarettes fumées par jour



5. DISCUSSION

5.1. Synthèse des résultats

Tout d'abord, on note une amélioration globale des différents paramètres étudiés quel que soit le bras de traitement.

L'évolution du craving en est une bonne illustration même si les résultats ne sont pas tout à fait superposables selon que l'on utilise le score OCDS ou l'échelle visuelle analogique du craving. Avec le score OCDS, on remarque une différence en faveur du baclofène à partir du 6ème mois et surtout au bout d'un an. Aussi bien pour le score global que pour ses deux composantes, pensées obsédantes et envies compulsives. Mais grâce aux données plus nombreuses de l'échelle visuelle analogique du craving on note une diminution progressive tout au long de l'étude avec une diminution plus importante dans le bras baclofène dès le troisième mois.

Pour l'anxiété, on note une diminution plus importante avec le baclofène qu'avec le placebo mais cette différence n'apparait qu'après 6 mois de traitement.

La qualité de vie est améliorée dans les deux groupes. Mais l'étude détaillée est compliquée car on remarque pour ce paramètre une différence significative (en faveur du placebo) dès le début de l'étude malgré la randomisation. Les deux groupes ne sont donc pas comparables pour le score SF 36.

Le nombre de cigarettes fumées par jour est stable au cours de l'étude quel que soit le bras de traitement, aussi bien au niveau statistique qu'au niveau individuel, à quelques exceptions près.

Enfin, alors que l'ANSM craignait une majoration du nombre de patients dépressifs avec le baclofène, cette étude montre une diminution du nombre de dépressions dans les deux bras de traitement sans différence significative durant la première année.

Bien que n'étant pas le sujet premier de cette thèse, les résultats du critère de jugement principal de Bacloville sont intéressants : 56.8% de succès avec le baclofène versus 35.8% de succès avec le placebo (p 0.003). La dose utilisée était de 180 mg/j.

5 . 2 . Limites de l'étude

5.2.1 Qualité des données

La principale limite de cette étude est la qualité des données. En effet, il s'agit initialement d'un essai prospectif contrôlé randomisé en double aveugle et multicentrique, donc un essai de bonne qualité. Mais l'objectif principal était le statut vis-à-vis de l'alcool. Les données nécessaires pour ma thèse font partie des objectifs secondaires et objectifs non prévus par le protocole(58) et de nombreuses données sont donc manquantes. L'étude statistique complète aurait nécessité la réalisation d'imputation des données manquantes. Elles ont été faites dans le protocole statistique de l'étude, mais n'ont pas été réalisées ici en raison de leur complexité.

5.2.2 Qualité de l'analyse statistique

Le manque de données s'est combiné à une autre difficulté lors de l'analyse statistique. En effet des patients ont finalement pris du baclofène en ouvert, sans levée d'insu, et ont poursuivi l'étude et les questionnaires. Leurs données sont donc disponibles. Mais ils sont beaucoup plus nombreux dans le groupe placebo(61) que dans le groupe baclofène(19) et les groupes ne sont donc plus comparables. Pour l'étude statistique, leurs données ont été exclues à partir de leur prise de baclofène en ouvert. Outre la perte de comparabilité des groupes, la perte de puissance est majeure puisqu'il ne restait qu'une quarantaine de patients dans le groupe placebo au douzième mois. On pourrait supposer qu'il y aurait eu plus de résultats significativement différents sans cette perte de puissance.

5.2.3 Echantillon de patients

Les patients sont ceux de l'étude Bacloville. Il s'agit donc de patients spécifiques qui sont demandeurs d'une prise en charge et qui acceptent de participer à un essai clinique randomisé en aveugle. D'autant que le suivi était long (1 an) et que de nombreuses données étaient recueillies tout au long de l'étude. Les patients inclus faisaient donc preuve d'une motivation importante.

Cependant, cette étude recrutait des patients dans 60 centres répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain. Ils étaient recrutés principalement en médecine générale, par leur médecin habituel, au cours d'une consultation spontanée du patient pour quelque motif que ce soit. Certains ont tout de même été recrutés en CSAPA (19%). Enfin, les critères de non inclusion étaient très peu nombreux et permettaient d'inclure la majorité des patients ayant un problème d'alcool consultant dans nos cabinets. Il s'agit d'une approche pragmatique permettant une meilleure validité externe et donc une meilleure applicabilité en médecine générale en cabinet.

5 . 3 . Discussion des résultats (par rapport aux autres études)

5.3.1 Autres études randomisées

Trois autres études récentes ont comparé baclofène à haute dose et placebo chez des patients alcoolo-dépendants. Les résultats de ces études ont été publiés en 2015 et 2016. Les informations suivantes proviennent de ces publications et des résultats présentés le 3 septembre 2016 lors du congrès des sociétés internationale et européenne de recherche biomédicale sur l'alcoolisme à Berlin.

(i) Etude allemande BACLAD

L'étude allemande a été financée par de l'argent public. Elle a inclus 56 patients et était réalisée en ambulatoire. Elle était monocentrique, randomisée, baclofène versus placebo, et en double aveugle. 28 patients ont été inclus dans chaque bras de traitement. Les patients étaient sevrés en alcool, en hospitalisation ou en ambulatoire, avant l'inclusion (7 à 21 jours d'abstinence préalable). Le traitement était ensuite majoré progressivement pendant 4 semaines jusqu'à 270 mg/j maximum. La posologie maximale atteinte pour chaque patient était maintenue pendant 12 semaines, puis les doses étaient réduites pendant 4 semaines jusqu'à arrêt du traitement. Le suivi était ensuite prolongé 4 semaines. Le critère de jugement principal était l'abstinence. Cette étude est positive : 68% d'abstinents dans le groupe baclofène versus 24%

dans le groupe placebo (p=0.014). La dose moyenne efficace de baclofène était de 180 mg/j(57).

(ii) Etude française ALPADIR

Cette étude est financée par un laboratoire pharmaceutique. Elle a inclus 320 patients hospitalisés, 158 dans le bras baclofène et 162 dans le bras placebo. Ils étaient sevrés en alcool 3 à 14 jours avant l'inclusion. Cette étude était randomisée, baclofène versus placebo, et en double aveugle. La posologie était augmentée pendant 7 semaines. Puis les patients étaient traités pendant 17 semaines à la suite de quoi les doses étaient réduites pendant 2 semaines jusqu'à l'arrêt. Le suivi se prolongeait 4 semaines. Le protocole prévoyait une augmentation de la posologie jusqu'à 180 mg pour tous les patients. Finalement cette dose de 180 mg a été définie comme la dose maximale possible, les investigateurs se réservant la possibilité de se limiter à des posologies plus faibles dès lors que l'objectif était atteint. Le critère de jugement principal de cette étude était l'abstinence. Cette étude est négative : 11.9% d'abstinence dans le groupe baclofène versus 10.5% dans le groupe placebo (p=0.095). Il est intéressant de noter que 68% des patients du bras baclofène atteignent la posologie maximale de cette étude(55).

(iii) Etude hollandaise

Cette étude a été financée par un don privé. Elle a inclus 151 patients dont 80% étaient hospitalisés. L'étude était multicentrique (5 centres), randomisée et en aveugle. Les patients étaient répartis en 3 groupes : 62 dans le groupe placebo, 31 étaient traités par 30 mg de baclofène et 58 patients étaient dans le bras baclofène à haute dose, soit jusqu'à 150 mg de baclofène par jour au maximum. Après une augmentation des doses pendant 6 semaines, le traitement se prolongeait 10 semaines. Il était accompagné d'une prise en charge psychothérapeutique très importante. Tous les patients avaient des séances de thérapie intensives sur le modèle Minnesota ou des séances de thérapie cognitivo-comportementale. Les patients étaient sevrés en amont et devaient être abstinents depuis 3 à 21 jours au moment de l'inclusion. Ils devaient quitter l'essai en cas de rechute. Le critère de jugement principal était le temps avant la rechute. Cette étude est négative : la proportion de patients ayant rechuté dans le groupe baclofène haute dose est de 27.5%, dans le groupe baclofène 30 mg de 20% et dans le groupe placebo de 25% (p=0.819)(56).

5.3.2 Craving

Il s'agit du paramètre le plus étudié dans les différentes études. L'étude allemande montre une diminution du score OCDS statistiquement significative, en faveur du baclofène (p=0.043). Et il est intéressant de noter que l'étude ALPADIR, qui pourtant est négative pour le critère de jugement principal, objective néanmoins une diminution significative du score OCDS (p=0.017), aussi bien pour le score total que pour chacune des composantes. Enfin, l'étude hollandaise objective également une diminution du craving (p<0.001).

Ces résultats sont confirmés dans l'étude Bacloville quel que soit le moyen d'évaluation du craving (OCDS ou EVA). Dans la pratique, on observe une diminution du craving plus précoce que la diminution de la consommation d'alcool. Cette observation est en accord avec les deux études négatives qui objectivent tout de même une diminution importante de cet élément majeur dans l'alcoolisme qu'est le craving, source de tant d'échec des précédentes thérapeutiques. On note même une disparition du craving chez certains patients alors que l'acamprosate, l'autre molécule « anti craving », permet uniquement de le diminuer sans le supprimer.

5.3.3 Anxiété

L'essai ALPADIR a étudié l'anxiété au cours de l'étude grâce au questionnaire HAD. Une amélioration de l'anxiété est observée dans les deux bras de l'étude, et bien que l'amélioration semble plus importante dans le bras baclofène, la différence entre les deux groupes n'est pas significative. Dans l'étude BACLAD, l'anxiété a été étudiée dans les effets indésirables. Cependant, le nombre de cas était très limité et aucune différence n'est apparue entre les patients traités par baclofène et ceux recevant le placebo. Enfin, de l'étude hollandaise ressortait une diminution significative de l'anxiété (p<0.001). Mais ces résultats sont difficilement comparables avec les trois autres études car l'accompagnement psychothérapeutique y était très important.

L'étude Bacloville confirme également ces résultats bien que l'anxiété diminue plus tardivement que le craving.

5.3.4 Dépression

Les résultats pour la dépression sont similaires à ceux pour l'anxiété. En effet, les études BACLAD et ALPADIR ont étudié ce paramètre dans les effets indésirables tandis que l'étude hollandaise l'a plutôt étudié comme un critère d'efficacité. Dans l'étude BACLAD, on observe peu de dépression et la différence dans les deux bras de traitement n'est pas significative. Il en est de même pour ALPADIR, tandis que pour l'étude hollandaise, une diminution significative ($p<0.001$) de la dépression est observée. Mais de même que pour l'anxiété, la prise en charge psychothérapeutique était tellement importante qu'il est difficile d'extrapoler ce résultat à notre pratique clinique quotidienne.

Dans l'étude Bacloville, la dépression a été étudiée dans les effets indésirables. C'était une demande de l'ANSM. Quoi qu'il en soit, on note une diminution des dépressions au cours de l'étude, sans différence significative entre les deux groupes. Des tentatives de suicide, et parfois des suicides ont été observés durant le suivi des quatre études, indépendamment du bras de traitement : c'est une complication connue et fréquente de l'alcoolisme.

5.3.5 Qualité de vie et tabac

Quelques données existent quant à la qualité de vie des patients alcooliques, y compris lors des sevrages, mais aucune donnée n'est disponible chez des patients prenant du baclofène. Il en est de même pour la consommation de tabac. En effet, dans les trois autres études récentes, soit cela n'a pas été étudié, soit cela n'a pas encore été publié.

Il est tout de même intéressant de noter une amélioration de la qualité de vie des patients au cours de l'étude. Cette amélioration corrobore les précédentes observations faites sans baclofène et permet d'ailleurs de remarquer la qualité de prise en charge des patients lors de l'étude. En effet, le résultat pour le critère de jugement principal est souvent positif dans le bras placebo avec pour corollaire une amélioration importante de la qualité de vie.

Enfin, on peut remarquer que les patients fumeurs consommaient en moyenne 15 cigarettes par jour alors que dans la littérature ils fument en moyenne un paquet par jour (20 cigarettes). Cependant, c'est une population bien plus tabagique que la population générale : quelle que

soit l'étude, la proportion de fumeurs chez les patients alcoolo-dépendants est au minimum deux fois supérieure à cette proportion dans la population générale.

5.4. Implications cliniques et pratiques

Malgré la RTU de l'ANSM de mars 2014, prescrire du baclofène n'est pas encore une évidence pour beaucoup de médecins. D'autant que lors de la révision de la RTU en juillet 2017, l'ANSM a décidé de diminuer la posologie maximale à 80 mg/j alors qu'elle était de 300 mg/j jusque-là, même s'il y avait certaines contraintes. Certains sont sceptiques, et d'autres ne sont tout simplement pas formés. Or, savoir prescrire un médicament est important mais connaitre l'évolution et les réactions possibles du patient lors de la prise de ce médicament l'est également.

Savoir chercher les premiers signes d'une diminution du craving peut permettre d'encourager le patient. En effet, en raison du conditionnement aujourd'hui disponible (comprimés de 10 mg), les patients sont souvent obligés de prendre de nombreux comprimés plusieurs fois par jour. Ils voient donc très nettement l'augmentation de la posologie sans en percevoir les effets, ou en les jugeant insuffisants. On peut susciter une meilleure adhésion des patients au traitement en leur expliquer le mécanisme avant le début du traitement et en recherchant lors des consultations de suivi les premiers signes d'une amélioration.

Les patients ayant une consommation excessive d'alcool ont souvent un trouble anxieux. Et il est souvent difficile de dire quel trouble est la conséquence de l'autre. Savoir qu'il y a souvent une disparition de cette anxiété peut amener à limiter les traitements médicamenteux à visée anxiolytiques lors de l'initiation d'un traitement par baclofène. Un suivi régulier pour réévaluer ce paramètre est alors important. Chez un patient ayant un traitement au long cours pour l'anxiété, on pourra alors le réévaluer à distance de l'introduction du baclofène. La psychothérapie, de soutien au minimum ou plus poussée si besoin, n'est bien évidemment pas à négliger chez ces patients quelle que soit leur réponse au baclofène.

Enfin, le tabagisme est à réévaluer régulièrement. En cas de majoration de la consommation, une prise en charge conjointe alcool/tabac semble indispensable. Le tabac n'a pas les conséquences sociales et professionnelles de l'alcool mais il tue plus que l'alcool.

6. CONCLUSION

Ce travail a permis d'analyser l'évolution de critères cliniques ou non, tels que le craving, l'anxiété, la dépression, la qualité de vie et le tabagisme, chez les patients de l'étude Bacloville. Ces critères sont majeurs chez les patients alcooliques lors d'un sevrage ou d'une diminution de la consommation car ils peuvent être source d'échec ou de rechute (par exemple le craving et l'anxiété). Nos résultats concernant le craving, l'anxiété et la dépression sont cohérents avec les données de la littérature (diminution du craving et de l'anxiété sans augmentation de la fréquence des dépressions). Concernant l'amélioration de la qualité de vie mise en évidence dans cette étude, elle est en accord avec les études précédemment réalisées, sans baclofène. Il serait intéressant de savoir si cette amélioration est plus prononcée et/ou plus précoce avec le baclofène. Enfin, pour le tabagisme, les résultats négatifs de cette étude sont également concordants avec les données de la littérature des patients sevrés sans baclofène. Il est alors important de penser à favoriser le sevrage de ces patients, car le tabagisme sera la cause de décès de nombreux patients qui auront été guéris de leur problème avec l'alcool grâce, entre autre, au baclofène.

BIBLIOGRAPHIE

1. Société française d'alcoologie. Mésusage de l'alcool. Dépistage, diagnostic et traitement - Recommandation de bonne pratique. Alcoologie Addictologie. 2015;37(1):5-84.

2. Roehr B. American Psychiatric Association explains DSM-5. BMJ. 2013;346:f3591.

3. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. World Psychiatry. 2013;12(2):92–98.

4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition. DMS Library; 2013.

5. World Health Organization. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. 2000 [cité 20 juill 2015]; Disponible sur: http://apps.who.int/iris/handle/10665/66529

6. OFDT. Alcool - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 20 juill 2015]. Disponible sur: http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/#conso

7. INSERM. Alcool et santé : bilan et perspectives [Internet]. [cité 20 juill 2015]. Disponible sur: http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alcool-et-sante-bilan-et-perspectives

8. Beck F, Richard J-B. La consommation d'alcool en France. Presse Médicale. oct 2014;43(10):1067-79.

9. Guerin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. Eur J Public Health. 1 août 2013;23(4):588-93.

10. Saint-Maurice F, Møller L. Numéro thématique–L'alcool, toujours un facteur de risque majeur pour la santé en France Special issue–Alcohol remains a major risk factor for health in France. [cité 28 juill 2015]; Disponible sur: http://www.automesure.com/library/pdf/BEH-alcool_2013.pdf

11. Pousset M, Ades J, Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. (O.F.D.T.). Paris. FRA. Drogues, chiffres clés. 5e édition. 2013;8p.

12. All in for alcohol awareness. Lancet Lond Engl. 18 avr 2015;385(9977):1477.

13. Esser MB, Hedden SL, Kanny D, Brewer RD, Gfroerer JC, Naimi TS. Prevalence of alcohol dependence among US adult drinkers, 2009-2011. Prev Chronic Dis. 2014;11:E206.

14. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. (O.F.D.T.). Paris. FRA. Drogues et addictions, données essentielles. Saint-Denis: OFDT; 2013 p. 399p.

15. Cooney NL, Litt MD, Cooney JL, Pilkey DT, Steinberg HR, Oncken CA. Concurrent brief versus intensive smoking intervention during alcohol dependence treatment. Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav. déc 2007;21(4):570-5.

16. Friend KB, Pagano ME. Smoking initiation among nonsmokers during and following treatment for alcohol use disorders. J Subst Abuse Treat. avr 2004;26(3):219-24.

17. Franklin TR, Harper D, Kampman K, Kildea-McCrea S, Jens W, Lynch KG, et al. The GABA B agonist baclofen reduces cigarette consumption in a preliminary double-blind placebo-controlled smoking reduction study. Drug Alcohol Depend. 1 juill 2009;103(1-2):30-6.

18. Frischknecht U, Sabo T, Mann K. Improved drinking behaviour improves quality of life: a follow-up in alcohol-dependent subjects 7 years after treatment. Alcohol Alcohol. oct 2013;48(5):579-84.

19. Picci RL, Oliva F, Zuffranieri M, Vizzuso P, Ostacoli L, Sodano AJ, et al. Quality of life, alcohol detoxification and relapse: is quality of life a predictor of relapse or only a secondary outcome measure? Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil. déc 2014;23(10):2757-67.

20. Le Craving : approche transversale, dimensionnelle et translationnelle | Congrès Français de Psychiatrie [Internet]. [cité 28 juill 2015]. Disponible sur: http://www.congresfrancaispsychiatrie.org/congres/le-craving-approche-transversale-dimensionnelle-et-translationnelle/

21. Childress AR, Franklin TR, Listerud J, Acton P, O'Brien CP. Neuroimaging of cocaine craving states: cessation, stimulant administration, and drug cue paradigms. Neuropsychopharmacol Fifth Gener Prog ACNP. 2002;110:1575-90.

22. Ling W, Shoptaw S, Majewska D. Baclofen as a Cocaine Anti-Craving Medication: A Preliminary Clinical Study. Neuropsychopharmacology. mai 1998;18(5):403-4.

23. Roberts DCS, Andrews MM, Vickers GJ. Baclofen attenuates the reinforcing effects of cocaine in rats. Neuropsychopharmacology. 1996;15(4):417-23.

24. Roberts DC, Andrews MM. Baclofen suppression of cocaine self-administration: demonstration using a discrete trials procedure. Psychopharmacology (Berl). juin 1997;131(3):271-7.

25. Kim SM, Han DH, Min KJ, Kim B-N, Cheong JH. Brain activation in response to craving- and aversion-inducing cues related to alcohol in patients with alcohol dependence. Drug Alcohol Depend. 1 août 2014;141:124-31.

26. Koopmann A, Leménager T, Wolf ND, Reinhard I, Hermann D, Koch J, et al. The impact of atrial natriuretic peptide on anxiety, stress and craving in patients with alcohol dependence. Alcohol Alcohol. juin 2014;49(3):282-6.

27. Sinha R, Fox HC, Hong K-IA, Hansen J, Tuit K, Kreek MJ. Effects of adrenal sensitivity, stress- and cue-induced craving, and anxiety on subsequent alcohol relapse and treatment outcomes. Arch Gen Psychiatry. sept 2011;68(9):942-52.

28. Addolorato G, Leggio L, Cardone S, Ferrulli A, Gasbarrini G. Role of the GABA(B) receptor system in alcoholism and stress: focus on clinical studies and treatment perspectives. Alcohol Fayettev N. nov 2009;43(7):559-63.

29. Leggio L, Zywiak WH, Fricchione SR, Edwards SM, de la Monte SM, Swift RM, et al. Intravenous ghrelin administration increases alcohol craving in alcohol-dependent heavy drinkers: a preliminary investigation. Biol Psychiatry. 1 nov 2014;76(9):734-41.

30. Bottlender M, Soyka M. Impact of craving on alcohol relapse during, and 12 months following, outpatient treatment. Alcohol Alcohol. août 2004;39(4):357-61.

31. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. Alcohol Alcohol. avr 2005;40(2):147-50.

32. Journiac K, Pascuttini F, Touzeau D. La saga du baclofène et le changement de paradigme de la prise en charge de l'addiction à l'alcool. Presse Médicale. 19 déc 2016;45(12P1):1117-23.

33. Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. Alcohol Alcohol. avr 2007;42(2):158-60.

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

35. Rigal L, Alexandre-Dubroeucq C, de Beaurepaire R, Le Jeunne C, Jaury P. Abstinence and « low-risk » consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among « high-risk » drinkers. Alcohol Alcohol. août 2012;47(4):439-42.

36. Ameisen O, de Beaurepaire R. Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai en ouvert. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. mars 2010;168(2):159-62.

37. Dore GM, Lo K, Juckes L, Bezyan S, Latt N. Clinical Experience with Baclofen in the Management of Alcohol-Dependent Patients with Psychiatric Comorbidity: A Selected Case Series. Alcohol Alcohol. 1 nov 2011;46(6):714-20.

38. de Beaurepaire R. Suppression of Alcohol Dependence Using Baclofen: A 2-Year Observational Study of 100 Patients. Front Psychiatry [Internet]. 3 déc 2012 [cité 21 nov 2017];3. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3540966/

39. de Beaurepaire R. The Use of Very High-Doses of Baclofen for the Treatment of Alcohol-Dependence: A Case Series. Front Psychiatry [Internet]. 10 oct 2014 [cité 21 nov 2017];5. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193236/

40. Rigal L, Legay Hoang L, Alexandre-Dubroeucq C, Pinot J, Le Jeunne C, Jaury P. Tolerability of High-dose Baclofen in the Treatment of Patients with Alcohol Disorders: A Retrospective Study. Alcohol Alcohol. sept 2015;50(5):551-7.

41. Gache P. Baclofène. Vérités et promesses d'un "nouveau" venu dans le traitement de l'alcoolo-dépendance. Alcoologie Addictologie. 15 juin 2010;32(2):119-24.

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

43. European Medicines Agency. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. [Internet]. 2010 [cité 20 nov 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf

44. Raistrick D, Heather N, Godfrey C. Review of the effectiveness of treatment for alcohol problems [Internet] [Internet]. 2006 [cité 20 nov 2017]. Disponible sur:

http://www.nta.nhs.uk/uploads/nta_review_of_the_effectiveness_of_treatment_for_alcohol_problems_fullreport_2006_alcohol2.pdf

45. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. juin 1983;67(6):361-70.

46. Lépine JP, Godchau M, Brun P, Lempérière T. Evaluation of anxiety and depression among patients hospitalized on an internal medicine service. Ann Méd-Psychol. févr 1985;143(2):175-89.

47. Brennan C, Worrall-Davies A, McMillan D, Gilbody S, House A. The Hospital Anxiety and Depression Scale: a diagnostic meta-analysis of case-finding ability. J Psychosom Res. oct 2010;69(4):371-8.

48. Anton RF, Moak DH, Latham P. The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. Alcohol Clin Exp Res. févr 1995;19(1):92-9.

49. Chignon JM, Jacquesy L, Mennad M, Terki A, Huttin F, Martin P, et al. Self-assessment questionnaire of alcoholic craving (ECCA Questionnaire: Behavior and Cognition in Relation to Alcohol: French translation and validation of the Obsessive-Compulsive Drinking Scale. L'Encéphale. oct 1998;24(5):426-34.

50. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. J Clin Epidemiol. nov 1998;51(11):1013-23.

51. Niveaux de formation–Tableaux de l'Économie Française | Insee [Internet]. [cité 21 nov 2017]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/1906701?sommaire=1906743

52. Fiches - Activité, inactivité - Emploi, chômage, revenus du travail - Insee Références - Édition 2016–Emploi, chômage, revenus du travail | Insee [Internet]. [cité 21 nov 2017]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/2122745?sommaire=2122750

53. Évolution de la population–Bilan démographique 2016 | Insee [Internet]. [cité 20 nov 2017]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892117?sommaire=1912926#titre-bloc-13

54. État matrimonial légal des personnes selon le sexe en 2016 | Insee [Internet]. [cité 21 nov 2017]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381496

55. Reynaud M, Aubin H-J, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. Alcohol Alcohol Oxf Oxfs. 1 juill 2017;52(4):439-46.

56. Beraha EM, Salemink E, Goudriaan AE, Bakker A, de Jong D, Smits N, et al. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. déc 2016;26(12):1950-9.

57. Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): A randomized, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 1 août 2015;25(8):1167-77.

58. Résumé du protocole Bacloville. [Internet]. [cité 20 nov 2017]. Disponible sur: http://www.baclofene.org/wp-content/uploads/2012/09/bacloville_resume-proto_v1.1_accepte-cpp_20120423_SPT.pdf

ANNEXE 1 : DSM-IV ET 5

Critères de l'abus d'une substance – DSM-IV

A) Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :
   1) Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école, ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères) ;
   2) Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance) ;
   3) Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance) ;
   4) Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple : disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B) Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

Critères de dépendance à une substance – DSM-IV

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

1) Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
   a) Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
   b) Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance ;
2) Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
   a) Syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;
   b) La même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
3) La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ;
4) Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance ;
5) Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par exemple, consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (par exemple, fumer sans discontinuer), ou à récupérer de ses effets ;

6) Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance
7) L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool).

Trouble de l'usage d'une substance – DSM-5

1) Usage récurrent d'alcool avec pour conséquence des difficultés à accomplir ses obligations professionnelles ou familiales (par exemple, absences répétées, diminution des performances au travail, négligence parentale ou négligence de l'entretien du domicile) ;
2) Usage récurrent d'alcool avec pour conséquence une mise en danger physique du sujet (conduite automobile, utilisation de machines, …)
3) Persistance de l'usage d'alcool en dépit de problèmes sociaux ou interpersonnels récurrents ou continus causés ou exacerbés par les effets de l'alcool ;
4) Tolérance, définie par l'un des deux critères suivants :
   a) Besoin manifeste d'augmenter les quantités d'alcool pour atteindre un état d'intoxication ou l'effet désiré ;
   b) Diminution manifeste de l'effet produit en cas d'usage continu de la même quantité d'alcool ;
5) Signes de sevrage, définis par l'un des deux critères suivants :
   a) Présence de signes de sevrage concernant l'alcool lors de l'arrêt ou forte diminution ;
   b) L'alcool est parfois consommé pour éviter ou stopper des signes de sevrage ;
6) L'alcool est consommé en plus grande quantité, ou sur une période de temps plus longue que ce qui était envisagé ;
7) Il existe un désir persistant ou bien des efforts infructueux du sujet pour arrêter ou contrôler sa consommation d'alcool ;
8) Un temps important est consacré par le sujet à des activités visant à se procurer de l'alcool, à le consommer, ou à récupérer des effets de la consommation ;
9) Des activités importantes sur le plan professionnel, personnel, ou bien récréatif sont abandonnées au profit de la consommation d'alcool ;
10) L'usage d'alcool reste identique en dépit de la prise de conscience de l'existence de répercussions continues ou récurrentes des consommations, sur le plan physique ou psychologique ;
11) On constate la présence régulière d'un craving, ou envie importante ou compulsive de consommer de l'alcool.

ANNEXE 2 : TABLEAU DES DECES LIES A L'ALCOOL

Fractions attribuables à l'alcool et nombre de décès suivant la pathologie et le sexe en 2009

	Fraction attribuable		Nombre de décès dus à l'alcool		
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Total
Cancer	12 %	6 %	11 197	4 003	15 200
Bouche	75 %	36 %	951	178	1 129
Pharynx	86 %	49 %	1 842	172	2 014
Œsophage	84 %	53 %	2 860	467	3 327
Côlon et rectum	30 %	9 %	2 949	750	3 699
Foie	30 %	9 %	1 850	201	2 051
Larynx	60 %	24 %	745	35	781
Sein		18 %		2 199	2 199
Maladie cardiovasculaire	14 %	3 %	9 523	2 710	12 233
Maladie hypertensive	46 %	15 %	1 420	866	2 286
Cardiopathie ischémique	5 %	– 3 %	938	– 529	409
Cardiomyopathie alcoolique	100 %	100 %	74	10	84
Arythmie cardiaque	53 %	22 %	2 250	1 366	3 615
AVC hémorragique	48 %	8 %	3 704	827	4 531
AVC ischémique	19 %	2 %	1 050	150	1 200
Varices œsophagiennes	100 %	100 %	88	20	108
Maladies digestives	45 %	20 %	5 627	2 145	7 772
Gastrite alcoolique	100 %	100 %	0	0	0
Maladie alcoolique du foie	100 %	100 %	3 543	1 317	4 860
Hépatite chronique sans précision	100 %	100 %	15	10	25
Fibrose et cirrhose du foie	100 %	100 %	1 684	767	2 451
Cholélithiase	47 %	– 10 %	– 51	-19	– 70
Pancréatite	74 %	17 %	438	71	509
Autres maladies			3 441	634	4 075
Diabète de type 2	21 %	-4 %	638	– 143	494
Encéphalopathie de Wernicke	100 %	100 %	6	4	10
Maladies mentales dues à l'alcool	100 %	100 %	2 251	608	2 859
Dégénérescence du système nerveux due à l'alcool	100 %	100 %	75	26	101
Epilepsie et mal épileptique	53 %	18 %	459	137	596
Polynévrite alcoolique	100 %	100 %	12	4	16
Causes externes	25 %	18 %	5 545	2 609	8 154
Total causes précisées attribuables à l'alcool	13 %	5 %	35 334	12 101	47 435
Causes inconnues ou mal précisées	16 %	5 %	1 250	363	1 613
Mortalité totale attribuable à l'alcool	13 %	5 %	36 584	12 465	49 048

Note : La proportion de consommateurs d'alcool, suivant différents niveaux, étant très différentes chez les hommes et chez les femmes, les calculs doivent être effectués séparément pour chaque sexe.

Source : Guérin et coll., 2013

ANNEXE 3 : RESUME DU PROTOCOLE BACLOVILLE

Titre	**Traitement de l'alcoolisme – Essai thérapeutique pragmatique randomisé, en double insu pendant un an en milieu ambulatoire du baclofène versus placebo (BACLOVILLE)**
Investigateur Coordinateur	Pr Philippe Jaury Université Paris-Descartes, Faculté de Médecine Département de Médecine Générale Paris
Responsable scientifique	Pr Claire Le Jeunne Hôpital Hôtel Dieu Service de Médecine Interne Paris
Durée de l'étude	28 mois
Durée des inclusions	14 mois (prolongation de 6 mois de la période d'inclusion : modification substantielle n°3, puis prolongation de 2 mois de la période d'inclusion : modification substantielle n°4)
Durée de participation par patient	1 an (14 mois pour les patients sous baclofène et souhaitant l'arrêter au bout d'un an).
Objectifs de l'étude	**Objectif principal** L'objectif principal de cette étude est de montrer l'efficacité à un an du baclofène comparé au placebo, sur la proportion des patients avec une consommation d'alcool à faible niveau de risque ou nulle, selon les normes de l'OMS. **Les objectifs secondaires sont :** • de décrire la distribution des posologies efficaces du baclofène ; les études publiées montrent que la posologie moyenne serait d'environ 140 mg par jour sans rapport à priori avec le poids du patient. Les études animales montrent une posologie optimale de 3 mg/kg. • d'évaluer la tolérance du baclofène en recherchant tous les effets secondaires notamment aux posologies élevées et en essayant si possible de différencier ce qui est dû à la molécule, ce qui est dû à l'arrêt de l'alcool et ce qui est dû à la potentialisation alcool-baclofène. • de mieux caractériser les patients alcooliques pour lesquels cette molécule est efficace : - par l'utilisation de l'échelle anxiété/dépression HAD qui a une sensibilité de 82% et une spécificité de 74% pour la dépression et une sensibilité de 78% et une spécificité de 74% pour l'anxiété. - par celle du craving (Obsessive Compulsive Drinking Scale). - par l'utilisation du DSM-IV pour la dépendance. • de décrire l'évolution des patients sous traitement du point de vue de la consommation totale d'alcool, de la consommation moyenne mensuelle, du nombre de jours d'abstinence, du nombre de "heavy drinking days". • d'analyser la quantité cumulée d'alcool absorbée pendant le dernier mois de traitement • d'évaluer la qualité de vie sous traitement (SF36).

	• d'étudier l'évolution de la biologie, notamment hépatique, comparativement à la déclaration faite par le patient par rapport à sa réponse au traitement.
Méthodologie	Essai pragmatique, thérapeutique, prospectif, multicentrique et national en milieu ambulatoire sur 1 an. Essai randomisé en double insu contrôlé baclofène versus placebo.
Nombre de patients	330 patients inclus, pour un maximum de 320 patients randomisés.
Critères d'inclusion et de non inclusion	**Critères d'inclusion** • Tout patient majeur de 18 à 65 ans consultant de son plein gré pour un problème d'alcool (consommation d'alcool à haut risque durant les trois derniers mois (au moins deux fois par mois) selon les normes OMS : c'est-à-dire : chez la femme plus de 40 g par jour ou 280 g par semaine ou plus de 40 g en une fois ; chez l'homme plus de 60 g par jour ou 420 g par semaine ou plus de 60 g en une fois) et exprimant le désir d'être abstinent ou d'avoir une consommation à faible niveau de risque. • Y compris patiente en âge de procréer (mais prenant une contraception efficace). • Volontaire pour participer à l'essai et ayant donné son consentement écrit après information appropriée. • Non sevré ou sevré depuis moins d'un mois. • N'ayant pas pris de traitements ayant l'AMM pour le maintien de l'abstinence (acamprosate ((Aotal®), naltrexone (Revia®)) et la prévention des rechutes (disulfiram (Esperal®)) depuis au moins 15 jours. • Patient informé sur la possibilité de somnolence en relation avec le traitement et sur les risques associés à la conduite de véhicules (motorisés ou non), à l'utilisation de machines (y compris lors d'usage domestique ou des loisirs) et à l'exécution des tâches nécessitant attention et précision. **Critères de non inclusion** • Patient sous baclofène ou ayant pris du baclofène. • Patiente enceinte, allaitante, ou en âge de procréer en l'absence de contraception efficace. • Patient ayant une porphyrie. • Patient ayant une maladie de Parkinson. • Patient ayant une pathologie psychiatrique grave (psychose, notamment schizophrénie et troubles bipolaires) pouvant compromettre l'observance. • Patient ayant une pathologie organique suffisamment grave pour ne pas permettre son inclusion dans l'étude selon l'avis de l'investigateur. • Patient sans domicile fixe. • Patient sans couverture sociale. • Patient en injonction thérapeutique. • Patient en incapacité majeure (tutelle/curatelle). • Patient incapable de tenir correctement le carnet de suivi, ne pouvant s'engager à un an de suivi. • Patient présentant une contre-indication à la prise de baclofène (intolérance au gluten en raison de la présence d'amidon de blé). • Patient présentant une intolérance sévère connue au lactose
Traitement de l'étude	Baclofène commercialisé sous le nom Lioresal®.

Déroulement de l'étude	**Présélection des sujets** - Identification par chaque médecin généraliste de patients éligibles dans sa file active. - Patients en attente et en demande. **Inclusion définitive** - Après signature du consentement par le patient. - Les médicaments seront gérés par chaque médecin investigateur. **Suivi des volontaires après inclusion** - Suivi sur un an avec 2 consultations le premier mois et le dernier mois, et une fois par mois les autres mois. - En début d'étude une augmentation très progressive des doses par palier de 5 mg est prévue en fonction de l'efficacité et de la tolérance notamment de la somnolence contre laquelle le patient est mis en garde. - Réaliser un appel téléphonique ou une consultation tous les 15 jours pendant la phase de croissance du traitement, lorsque la dose prescrite est supérieure à 200 mg/jour. - A chaque consultation, le questionnaire d'auto-évaluation de consommation est analysé avec le patient (carnet de suivi) et les données manquantes sont recherchées et complétées. - A l'inclusion et à un an, le médecin complétera le DSM-IV et la grille de Goodman. - EVA du « craving » est également réalisée chaque mois. - Un bilan biologique : γGT, CDT, transaminases, créatinine et numération formule sanguine est réalisé en début d'étude, à 6 mois et en fin d'étude pour évaluer de façon indirecte la poursuite de l'intoxication alcoolique (critère secondaire). - A chaque visite les données de tolérance sont recherchées et consignées. - De même à la première consultation, au 3ème, au 6ème et 12ème mois des échelles d'anxiété, de dépression, du craving et de la qualité de vie sont remplies. - A la 1ère consultation, au 3ème et 12ème mois, l'auto-questionnaire Epibaclo sera rempli par le patient. - Il sera précisé au patient de ne jamais arrêter brutalement le traitement. - A la fin de l'étude, après la levée d'insu, les patients qui étaient sous baclofène et souhaitant l'arrêter seront suivis (recueil téléphonique) pendant le mois qui suivra l'arrêt total du baclofène, avec un recueil des EIG pendant toute cette période.
Critères d'évaluation	**Critères d'évaluation principaux** - La consommation d'alcool à un an mesurée selon les normes OMS (unités d'alcool (UA) de 10 g) avec la présence d'une abstinence ou d'une consommation à faible niveau de risque pendant tout le 12ème mois selon les critères de l'OMS. - Comme pour la majorité des études concernant l'alcool l'évaluation se fera sur le déclaratif du patient (CDA avec auto-questionnaire).
Analyse statistique	Une analyse statistique des deux groupes sera effectuée : - Les données quantitatives seront exprimées sous forme de moyenne ± écart-type ou de médiane avec son intervalle interquartile, et sous forme de pourcentage avec un intervalle de confiance à 95% pour les données qualitatives. - Le critère principal d'évaluation, c'est-à-dire le pourcentage de patients ayant une consommation à faible niveau de risque ou nulle à un an, sera comparé entre les deux groupes à l'aide d'un test du Chi-2.

	Pour l'ensemble des autres critères, les comparaisons de moyennes seront effectuées par un test t de Student ou si besoin par un test de Wilcoxon. Les comparaisons de pourcentage seront réalisées par le test du Chi-2 de Pearson ou si besoin par le test exact de Fischer. Rappelons que dans une perspective pragmatique, les patients souhaitant arrêter le protocole pour manque d'efficacité ou pour intolérance seront comptabilisés comme un échec de même que les perdus de vue. Tout sera mis en œuvre pour éviter les perdus de vue.

ANNEXE 4 : EXEMPLE DE CARNET DE SUIVI

Code d'identification patient : _ _ _ /_ _ _ _ /_ _-_

Semaine du ..... au .....

	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	Total
Nombre d'unités d'alcool								
Nombre de comprimés : Matin / Midi / Début d'AM / Fin d'AM / Soirée								
Autres traitements								

Mettre une croix à l'endroit correspondant à votre envie de boire cette semaine

Aucune envie ..... Envie insupportable

Notes personnelles :

Code d'identification patient : _ _ _ /_ _ _ _ /_ _-_

Semaine du ..... au .....

	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	Total
Nombre d'unités d'alcool								
Nombre de comprimés : Matin / Midi / Début d'AM / Fin d'AM / Soirée								
Autres traitements								

Mettre une croix à l'endroit correspondant à votre envie de boire cette semaine

Aucune envie ..... Envie insupportable

Notes personnelles :

V1 01/04/2012

Semaine du ..... au .....

	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	Total
Nombre d'unités d'alcool								
Nombre de comprimés : Matin / Midi / Début d'AM / Fin d'AM / Soirée								
Autres traitements								

Mettre une croix à l'endroit correspondant à votre envie de boire cette semaine

Aucune envie ..... Envie insupportable

Notes personnelles :

Semaine du ..... au .....

	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	Total
Nombre d'unités d'alcool								
Nombre de comprimés : Matin / Midi / Début d'AM / Fin d'AM / Soirée								
Autres traitements								

Mettre une croix à l'endroit correspondant à votre envie de boire cette semaine

Aucune envie ..... Envie insupportable

Notes personnelles :

V1 01/04/2012

ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE HAD

1) **Je me sens tendu(e) ou énervé(e).**
   0- Jamais
   1- De temps en temps
   2- Souvent
   3- La plupart du temps
2) **Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois.**
   0- Oui, tout autant
   1- Pas autant
   2- Un peu seulement
   3- Presque plus
3) **J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver.**
   0- Pas du tout
   1- Un peu mais cela ne m'inquiète pas
   2- Oui, mais ce n'est pas trop grave
   3- Oui, très nettement
4) **Je ris facilement et vois le bon côté des choses.**
   0- Autant que par le passé
   1- Plus autant qu'avant
   2- Vraiment moins qu'avant
   3- Plus du tout
5) **Je me fais du souci.**
   0- Très occasionnellement
   1- Occasionnellement
   2- Assez souvent
   3- Très souvent
6) **Je suis de bonne humeur.**
   0- La plupart du temps
   1- Assez souvent
   2- Rarement
   3- Jamais
7) **Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e).**
   0- Oui, quoi qu'il arrive
   1- Oui, en général
   2- Rarement
   3- Jamais
8) **J'ai l'impression de fonctionner au ralenti.**
   0- Jamais
   1- Parfois
   2- Très souvent
   3- Presque toujours
9) **J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué.**
   0- Jamais
   1- Parfois
   2- Assez souvent
   3- Très souvent

10) Je ne m'intéresse plus à mon apparence.

0- J'y prête autant d'attention que par le passé
1- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention
2- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais
3- Plus du tout

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

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

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

0- Autant qu'avant
1- Un peu moins qu'avant
2- Bien moins qu'avant
3- Presque jamais

13) J'éprouve des sensations soudaines de panique.

0- Jamais
1- Pas très souvent
2- Assez souvent
3- Vraiment très souvent

14) Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou télévision.

0- Souvent
1- Parfois
2- Rarement
3- Très rarement

ANNEXE 6 : QUESTIONNAIRE OCDS

Q1 Lorsque vous ne buvez pas d'alcool, combien de votre temps est occupé par des idées, pensées, impulsions ou images liées à la consommation d'alcool ?

0- A aucun moment
1- Moins d'une heure par jour
2- De 1 à 3 heures par jour
3- De 4 à 8 heures par jour
4- Plus de 8 heures par jour

Q2 A quelle fréquence ces pensées surviennent-elles ?

0- Jamais
1- Pas plus de 8 fois par jour
2- Plus de 8 fois par jour, mais pendant la plus grande partie de la journée je n'y pense pas
3- Plus de 8 fois par jour et pendant la plus grande partie de la journée
4- Ces pensées sont trop nombreuses pour être comptées et il ne se passe que rarement une heure sans que plusieurs de ces idées ne surviennent

Q3 A quel point ces idées, pensées, impulsions ou images liées à la consommation d'alcool interfèrent-elles avec votre activité sociale ou professionnelle (ou votre fonction) ? Y a-t-il quelque chose que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause d'elles ? (Si vous ne travaillez pas actuellement, à quel point vos capacités seraient-elles atteintes si vous travailliez ?)

0- Les pensées relatives à la consommation d'alcool n'interfèrent jamais. Je peux fonctionner normalement
1- Les pensées relatives à la consommation d'alcool interfèrent légèrement avec mes activités sociales ou professionnelles, mais mes performances globales n'en sont pas affectées
2- Les pensées relatives à la consommation d'alcool interfèrent réellement avec mes activités sociales ou professionnelles, mais je peux encore m'en arranger
3- Les pensées relatives à la consommation d'alcool affectent de façon importante mes activités sociales ou professionnelles
4- Les pensées relatives à la consommation d'alcool bloquent mes activités sociales ou professionnelles

Q4 Quelle est l'importance de la détresse ou de la perturbation que ces idées, pensées, impulsions ou images liées à la consommation d'alcool génèrent lorsque vous ne buvez pas ?

0- Aucune
1- Légère, peu fréquente et pas trop dérangeante
2- Modérée, fréquente et dérangeante mais encore gérable
3- Sévère, très fréquente et très dérangeante
4- Extrême, presque constante et bloquant les capacités

Q5 Lorsque vous ne buvez pas, à quel point faites-vous des efforts pour résister à ces pensées ou essayer de les repousser ou de les détourner de votre attention quand elles entrent dans votre esprit ? (Evaluez vos efforts faits pour résister à ces pensées, et non votre succès ou votre échec à les contrôler réellement)

0- Mes pensées sont si minimes que je n'ai pas besoin de faire d'effort pour y résister. Si j'ai des pensées, je fais toujours l'effort d'y résister
1- J'essaie d'y résister la plupart du temps
2- Je fais quelques efforts pour y résister
3- Je me laisse aller à toutes ces pensées sans essayer de les contrôler, mais je le fais avec quelque hésitation
4- Je me laisse aller complètement et volontairement à toutes ces pensées

Q6 Lorsque vous ne buvez pas, à quel point arrivez-vous à arrêter ces pensées ou à vous en détourner ?

0- Je réussis complètement à arrêter ou à me détourner de telles pensées
1- Je suis d'habitude capable d'arrêter ces pensées ou de me détourner d'elles avec quelques efforts et de la concentration
2- Je suis parfois capable d'arrêter de telles pensées ou de m'en détourner
3- Je n'arrive que rarement à arrêter de telles pensées et ne peux m'en détourner qu'avec difficulté
4- Je n'arrive que rarement à me détourner de telles pensées même momentanément

Q7 Combien de verres de boissons alcooliques buvez-vous par jour ?

0- Aucun
1- Moins d'un verre par jour
2- De 1 à 2 verres par jour
3- De 3 à 7 verres par jour
4- 8 verres ou plus par jour

Q8 Combien de jours par semaine buvez-vous de l'alcool ?

0- Aucun
1- Pas plus d'un jour par semaine
2- De 2 à 3 jours par semaine
3- De 4 à 5 jours par semaine
4- De 6 à 7 jours par semaine

Q9 A quel point votre consommation d'alcool interfère-t-elle avec votre activité professionnelle ? Existe-t-il des choses que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause de cette consommation ? (Si vous ne travaillez pas actuellement, à quel point vos capacités professionnelles seraient-elles affectées si vous travailliez ?)

0- Le fait de boire n'interfère jamais – je peux fonctionner normalement
1- Le fait de boire interfère légèrement avec mon activité professionnelle, mais l'ensemble de mes capacités n'en est pas affecté
2- Le fait de boire interfère de manière certaine avec mon activité professionnelle, mais je peux m'arranger
3- Le fait de boire affecte de façon importante mon activité professionnelle
4- Les problèmes d'alcool bloquent mes capacités de travail

Q10 A quelle point votre consommation d'alcool interfère-t-elle avec votre activité sociale ? Existe-t-il des choses que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause de cette consommation ?

0- Le fait de boire n'interfère jamais – je peux fonctionner normalement
1- Le fait de boire interfère légèrement avec mes activités sociales, mais l'ensemble de mes capacités n'est pas affecté
2- Le fait de boire interfère de manière certaine avec mes activités sociales, mais je peux encore m'en arranger
3- Le fait de boire affecte de façon importante mes activités sociales
4- Les problèmes d'alcool bloquent mes activités sociales

Q11 Si l'on vous empêchait de boire de l'alcool quand vous désirez prendre un verre, à quel point seriez–vous anxieux ou énervé ?

0- Je n'éprouverais ni anxiété ni irritation
1- Je ne deviendrais que légèrement anxieux ou irrité
2- L'anxiété ou l'irritation augmenterait mais resterait contrôlable
3- J'éprouverais une augmentation d'anxiété ou d'irritation très importante et dérangeante
4- J'éprouverais une anxiété ou une irritation très invalidante

Q12 A quel point faites-vous des efforts pour résister à la consommation de boissons alcooliques ? (Evaluez uniquement vos efforts pour y résister et non succès ou votre échec à réellement contrôler cette consommation)

0- Ma consommation est si minime que je n'ai pas besoin d'y résister – si je bois, je fais l'effort de toujours y résister
1- J'essaie d'y résister la plupart du temps
2- Je fais quelques efforts pour y résister
3- Je me laisse aller presque à chaque fois sans essayer de contrôler ma consommation d'alcool, mais je le fais avec un peu d'hésitation
4- Je me laisse aller complètement et volontairement à la boisson

Q13 A quel point vous sentez-vous poussé à consommer des boissons alcooliques ?

0- Je ne me sens pas poussé du tout
1- Je me sens faiblement poussé à boire
2- Je me sens fortement poussé à boire
3- Je me sens très fortement poussé à boire
4- Le désir de boire est entièrement involontaire et me dépasse

Q14 Quel contrôle avez-vous sur votre consommation d'alcool ?

0- J'ai un contrôle total
1- Je suis habituellement capable d'exercer un contrôle volontaire sur elle
2- Je ne peux la contrôler qu'avec difficulté
3- Je dois boire et je ne peux attendre de boire qu'avec difficulté
4- Je suis rarement capable d'attendre de boire même momentanément

ANNEXE 7 : QUESTIONNAIRE SF36

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. <u>Par rapport à l'année dernière à la même époque</u>, comment trouvez-vous votre état de santé <u>en ce moment</u> ?

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
A peu prêt pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'elles indiquez si <u>vous êtes limité en raison de votre état de santé actuel</u>.

Listes d'activités	Oui, beaucoup limité	Oui, un peu limité	Non, pas du tout limité
a. **Efforts physiques importants** tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. **Efforts physiques modérés** tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. Monter **plusieurs étages** par l'escalier	1	2	3
e. Monter **un étage** par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher **plus d'un km** à pied	1	2	3
h. Marcher **plusieurs centaines de mètres**	1	2	3
i. Marcher **une centaine de mètres**	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique

	OUI	NON
a. Avez-vous réduit **le temps passé** à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. Avez-vous **accompli moins** de choses que vous auriez souhaitées	1	2
c. Avez-vous dû arrêter de faire **certaines** choses	1	2
d. Avez-vous eu des **difficultés** à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux ou déprimé)

	OUI	NON
a. Avez-vous réduit **le temps passé** à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. Avez-vous **accompli moins** de choses que vous auriez souhaitées	1	2
c. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire **avec autant de soin et d'attention** que d'habitude	1	2

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques ?

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

8. Au cours de 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ?

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

9. Les questions suivantes portent sur comment vous vous êtes senti <u>au cours de ces 4 dernières semaines</u>. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. <u>Au cours de ces 4 dernières semaines</u>, y a-t-il eu des moments où :

	en permanence	très souvent	souvent	quelque fois	rarement	jamais
a. Vous vous êtes senti dynamique ?	1	2	3	4	5	6
b. Vous vous êtes senti très nerveux ?	1	2	3	4	5	6
c. Vous vous êtes senti si découragé que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	1	2	3	4	5	6
d. Vous vous êtes senti calme et détendu ?	1	2	3	4	5	6
e. Vous vous êtes senti débordant d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
f. Vous vous êtes senti triste et abattu ?	1	2	3	4	5	6
g. Vous vous êtes senti épuisé ?	1	2	3	4	5	6
h. Vous vous êtes senti heureux ?	1	2	3	4	5	6
i. Vous vous êtes senti fatigué ?	1	2	3	4	5	6

10. Au cours de ces <u>4 dernières semaines</u> y a-t-il eu des moments où votre <u>état de santé, physique ou émotionnel</u>, vous a gêné dans votre vie sociale ou vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

11. Indiquez pour <u>chacune</u> des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

	totalement vraie	plutôt vraie	je ne sais pas	plutôt fausse	totalement fausse
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. Je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

ANNEXE 8 : QUESTIONNAIRE EPIBACLO

Madame, Monsieur,

Nous vous remercions de bien vouloir remplir ce questionnaire et de le remettre à votre médecin lors de votre prochaine consultation. Les informations contenues dans ce questionnaire sont essentielles pour évaluer l'efficacité du baclofène et ses indications futures. Nous vous rappelons que ce questionnaire est entièrement anonyme. Si certaines questions vous posent problème, vous pouvez en parler avec votre médecin investigateur ou me contacter (Dr Rigal). Surtout n'hésitez pas à ajouter un commentaire à côté d'une de vos réponses ou à la fin du questionnaire.

Nous allons commencer par des questions générales sur vous et votre environnement :

N° d'identification patient (à renseigner par le médecin investigateur)

Quelle est la date du jour ? |__|__|/|__|__|/|__|__|
J J /M M/ A A

Quel est votre sexe ? |__| Masculin |__| Féminin

Quel sont votre mois et année de naissance ? |__|__|/|__|__|__|__|
M M/ A A A A

Quelle est votre nationalité ? .....

Où êtes-vous né(e) ?
Ville (Pays si naissance à l'étranger) : .....
Département : |__|__|

Quelle est votre langue maternelle ? .....

Etes-vous en couple ? |__| Oui |__| Non
Si oui, habitez-vous ensemble ? |__| Oui |__| Non

Etes-vous ? |__| marié(e) |__| veuf(ve) |__| séparé(e) |__| divorcé(e)
|__| sous le régime du pacs |__| union libre |__| célibataire

Avez-vous des enfants ? |__| Oui |__| Non
Si oui, combien ? |__|__| enfant(s)
Si oui, quel est l'âge : -du plus jeune |__|__| ans
-du plus âgé |__|__| ans

Quel est votre code postal ? |__|__||__|__|__|

Dans votre quartier y a-t-il des commerces de proximité vous permettant de faire facilement vos courses à pied (sans avoir besoin d'un véhicule) ?
|__| Oui |__| Non

Quel que soit le mode de déplacement, combien de temps mettez-vous pour aller chez le commerçant alimentaire le plus proche ? |__|__| minutes

Voici quelques questions sur votre logement.

Concernant votre logement principal, êtes-vous ?

|__| Propriétaire
|__| Locataire
|__| Hébergé à titre gratuit. Pouvez-vous préciser, votre lien avec la personne qui vous héberge ? .....

Diriez-vous que votre logement principal, est ?

Trop petit	|__| Oui	|__| Non
Trop cher	|__| Oui	|__| Non
En mauvais état	|__| Oui	|__| Non

Combien de pièces a votre logement principal (chambres, salon. Ne pas compter la cuisine ni les sanitaires) ?

|__|__| pièces

Qui vit habituellement avec vous dans ce logement ?

-personne	|__| Oui	|__| Non
-conjoint(e), compagnon, compagne	|__| Oui	|__| Non
-vos enfants ou ceux de votre partenaire	|__| Oui	|__| Non
Si oui, combien ?	|__|__| enfant(s)	
-autres	|__| Oui	|__| Non
Si oui, combien ?	|__|__| personne(s)	

Si oui, pouvez-vous préciser de quelle(s) personne(s) il s'agit : .....
.....

Parmi elles, y en a-t-il une ou plusieurs ayant des problèmes d'alcool ?

|__| Oui |__| Non

Si oui, pouvez-vous préciser votre lien avec cette (ces) personne(s) : .....
.....

Nous allons maintenant vous poser des questions sur les revenus de votre foyer.

Combien de personnes au total contribuent aux revenus du foyer, quelle que soit l'origine de ces revenus (salaires, retraites, prestations sociales, allocations, patrimoine) ?

|__|__| personnes

Quels sont les revenus mensuels nets de votre foyer (ou vos propres revenus si vous vivez seul(e)) ?

|__| moins de 1000 €	|__| entre 3000 et 3500 €
|__| entre 1000 et 1500 €	|__| entre 3500 et 4000 €
|__| entre 1500 et 2000 €	|__| entre 4000 et 4500 €
|__| entre 2000 et 2500 €	|__| entre 4500 et 5000 €
|__| entre 2500 et 3000 €	|__| plus de 5000 €

Percevez-vous des allocations ?

-adulte handicapé	|__| Oui	|__| Non
-invalidité	|__| Oui	|__| Non
-le RSA (revenu de solidarité active)	|__| Oui	|__| Non

Combien de personnes vivent sur ces revenus ?

-de plus de 18 ans	|__|__| personnes
-de 18 ans ou moins	|__|__| personnes

Actuellement pour le foyer, diriez-vous plutôt que financièrement :

-vous êtes très à l'aise	|__| Oui	|__| Non
-ça va	|__| Oui	|__| Non
-c'est juste, il faut faire attention	|__| Oui	|__| Non
-vous n'y arrivez pas	|__| Oui	|__| Non

Les questions suivantes portent sur vos études et votre travail.

Quel est votre niveau d'étude (dernière classe ou niveau atteint) ?

|__| non scolarisé(e)
|__| école primaire
|__| 5ème de Collège d'enseignement général
|__| 3ème de Collège d'enseignement général
|__| classe préparatoire à l'apprentissage
|__| terminale de Lycée d'Enseignement Professionnel
|__| terminale de Lycée d'Enseignement Général
|__| étude supérieures

A quel âge avez-vous fini votre scolarité ? |__|__| ans

Quel est votre diplôme le plus élevé ?

|__| Certificat d'études primaires
|__| CAP
|__| BEPC ou brevet des Collèges
|__| BEP, Bac Professionnel
|__| Baccalauréat
|__| Enseignement supérieur technique de niveau BTS ou DUT
|__| Enseignement supérieur de niveau Licence ou inférieur
|__| Enseignement supérieur de niveau supérieur à la Licence
|__| Autre enseignement supérieur – Pouvez-vous préciser : .....
.....

|__| Autre diplôme – Pouvez-vous préciser : .....
.....

|__| aucun diplôme

Actuellement, avez-vous un emploi ? |__| Oui |__| Non (Sautez le cadre grisé : SI VOUS AVEZ UN EMPLOI ACTUELLEMENT)

SI VOUS AVEZ UN EMPLOI ACTUELLEMENT

Quel est votre statut d'emploi ?

|__| salarié en contrat fixe (CDI ou fonctionnaire)
|__| titulaire d'un CDD
|__| intérimaire
|__| autre, précisez : .....

Travaillez-vous ? |__| à temps plein |__| à temps partiel

A combien estimez-vous votre temps hebdomadaire de travail ?

|__|__| heures par semaine

Aimeriez-vous travailler davantage ou au contraire moins ?

|__| plus |__| un peu plus |__| ni l'un ni l'autre
|__| un peu moins |__| moins

Etes-vous globalement satisfait de votre vie professionnelle ?

|__| pas du tout |__| un peu |__| moyennement
|__| plutôt |__| complètement

Etes-vous stressé par votre travail ?

|__| pas du tout |__| un peu |__| moyennement
|__| plutôt |__| énormément

Diriez-vous que votre travail est pénible physiquement ?

|__| pas du tout |__| un peu |__| moyennement
|__| plutôt |__| très

Etes-vous satisfait(e) de la qualité de vos relations avec vos collègues de travail

|__| très satisfait(e) |__| plutôt satisfait(e)
|__| plutôt insatisfait(e) |__| insatisfait(e)

Passez le cadre grisé : SI VOUS N'AVEZ PAS D'EMPLOI ACTUELLEMENT

SI VOUS N'AVEZ PAS D'EMPLOI ACTUELLEMENT

Etes-vous ?

|__| au chômage
|__| étudiant(e)
|__| retraité(e)
|__| en invalidité ou handicapé(e)
|__| autre inactifs(ves), pouvez-vous préciser : .....

.....

Au cours des 5 dernières années, avez-vous connu une période d'inactivité ou de chômage (en dehors de la retraite et du statut d'étudiant) ? |__| Oui |__| Non

Si oui, quelle a été la durée de cette période d'inactivité ou de chômage ?

|__| moins d'un an |__| plus d'un an

Quelle est votre profession (ou votre dernière profession exercée si inactif) ? (donnez une formulation précise du secteur d'activité, de l'emploi et de la qualification)

.....

.....

Quelle est la profession de votre conjoint(e) (ou quelle était la dernière profession exercée par votre conjoint(e)) ? (donnez une formulation précise du secteur d'activité, de l'emploi et de la qualification)

.....

.....

Quelle était la profession exercée par votre mère quand vous aviez 16 ans (donnez une formulation précise du secteur d'activité, de l'emploi et de la qualification ; précisez si femme au foyer) .....

Quelle était la profession exercée par votre père quand vous aviez 16 ans (donnez une formulation précise du secteur d'activité, de l'emploi et de la qualification)

.....

.....

Pour chacune des caractéristiques ou descriptions suivantes, indiquez à quel point chacune est vraie pour vous en encerclant le chiffre approprié.

1	2	3	4
Tout à fait en désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt en accord	Tout à fait en accord

Je pense que je suis une personne de valeur au moins égale à n'importe qui d'autre	1-2-3-4
Je pense que je possède un certain nombre de belles qualités	1-2-3-4
Tout bien considéré, je suis porté(e) à me considérer comme un(e) raté(e)	1-2-3-4
Je suis capable de faire les choses aussi bien que la majorité des gens	1-2-3-4
Je sens peu de raisons d'être fier de moi	1-2-3-4
J'ai une attitude positive vis-à-vis de moi-même	1-2-3-4
Dans l'ensemble, je suis satisfait(e) de moi	1-2-3-4
J'aimerais avoir plus de respect pour moi-même	1-2-3-4
Parfois je me sens vraiment inutile	1-2-3-4
Il m'arrive de penser que je suis un bon à rien	1-2-3-4

Nous allons maintenant vous poser des questions qui concernent vos relations avec votre entourage.

Combien d'ami(e)s proches avez-vous (c'est à dire des personnes avec lesquelles vous vous sentez à l'aise, vous pouvez parler de choses personnelles ou que vous pouvez appeler pour demander de l'aide) ?

|__| aucun |__| 1 ou 2 |__| 3 à 5 |__| 6 à 9 |__| 10 ou plus

De combien de membres de votre famille vous sentez-vous proche ?

|__| aucun |__| 1 ou 2 |__| 3 à 5 |__| 6 à 9 |__| 10 ou plus

Combien de ces proches, amis ou membres de votre famille voyez-vous au moins une fois par mois ?

|__| aucun |__| 1 ou 2 |__| 3 à 5 |__| 6 à 9 |__| 10 ou plus

Etes-vous satisfait(e) de la qualité des relations avec les personnes de votre entourage (c'est-à-dire les personnes qui sont importantes pour vous actuellement) ?

|__| très satisfait(e) |__| plutôt satisfait(e)
|__| plutôt insatisfait(e) |__| insatisfait(e)

Plus précisément, êtes-vous satisfait(e) de la qualité de vos relations avec :

Votre famille proche

|__| très satisfait(e) |__| plutôt satisfait(e)
|__| plutôt insatisfait(e) |__| insatisfait(e)

Vos amis

|__| très satisfait(e) |__| plutôt satisfait(e)
|__| plutôt insatisfait(e) |__| insatisfait(e)

Votre voisinage

|__| très satisfait(e) |__| plutôt satisfait(e)
|__| plutôt insatisfait(e) |__| insatisfait(e)

En réfléchissant aux échanges que vous avez eus avec les personnes de votre entourage ces derniers temps, diriez-vous que :

1 |__| vous avez donné aux autres plus que vous n'avez reçu d'eux
2 |__| vous avez donné autant que vous avez reçu
3 |__| vous avez donné moins que vous avez reçu

Etes-vous membre de l'un au l'autre des groupes suivants ?

-une association sportive, de loisirs, de détente ? |__| Oui |__| Non
Si oui, participez-vous de façon active ? |__| Oui |__| Non
-une association professionnelle, une organisation syndicale ? |__| Oui |__| Non
Si oui, participez-vous de façon active ? |__| Oui |__| Non
-un parti politique, un mouvement religieux ? |__| Oui |__| Non
Si oui, participez-vous de façon active ? |__| Oui |__| Non
-une organisation s'occupant d'enfants (scouts, parents d'élèves) |__| Oui |__| Non
Si oui, participez-vous de façon active ? |__| Oui |__| Non
-une organisation humanitaire, d'entraide ? |__| Oui |__| Non
Si oui, participez-vous de façon active ? |__| Oui |__| Non
-un autre groupe ? |__| Oui |__| Non
Si oui précisez .....
Si oui, participez-vous de façon active ? |__| Oui |__| Non

Pratiquez-vous régulièrement une activité sportive ? |__| Oui |__| Non
Si oui, combien d'heures par semaine ? |__|__| heures
Si oui, avez-vous débuté ou repris une activité récemment |__| Oui |__| Non

Pratiquez-vous régulièrement une activité de loisir (autre que sportive) ?
|__| Oui |__| Non

Les prochaines questions concernent votre couverture sociale.

Avez-vous une mutuelle complémentaire ? |__| Oui |__| Non

Etes-vous couvert(e) par la Couverture Maladie Universelle (CMU) ?
|__| Oui |__| Non

Avez-vous une prise en charge à 100% pour une maladie particulière ?
|__| Oui |__| Non
Si oui, précisez pour quelle maladie : .....

Actuellement êtes-vous en :

-mi-temps thérapeutique ? |__| Oui |__| Non
-congé de longue durée (maladie) ? |__| Oui |__| Non
-invalidité ? |__| Oui |__| Non
-arrêt de travail ? |__| Oui |__| Non

Dans votre famille, d'autres personnes que vous ont-elles (ou ont-elles eu) des problèmes d'alcool ?
Si oui, pouvez-vous préciser lesquelles : .....
.....

Pensez-vous que votre consommation d'alcool soit en rapport avec des difficultés de votre vie (stress, difficultés ou traumatisme particulier.) ? |__| Oui |__| Non
Si oui, pouvez-vous préciser : .....

Nous allons maintenant vous poser des questions sur l'histoire de votre consommation.

A quel âge avez-vous eu :

Premier contact avec l'alcool |__|__| ans
Première ivresse |__|__| ans
Prise régulière |__|__| ans
Perte de contrôle de sa consommation |__|__| ans
Première prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool ? |__|__| ans

Nous allons vous poser des questions sur votre prise en charge antérieure.

Avez-vous déjà consulté pour vos problèmes d'alcool ? |__| Oui |__| Non

Si oui, indiquez la spécialité du professionnel, la durée de suivi, si vous êtes encore suivi actuellement et notez sur 10 l'aide que cela vous a apporté (par exemple psychiatre pendant 12 ans, oui c'est encore le cas actuellement, aide apportée est estimée à 5/10)

Spécialité	Durée de suivi en mois (mettre 0 s'il n'y a pas eu réellement de suivi mais que vous avez consulté)	Suivi encore actuellement (inscrire oui ou non)	Aide apportée sur 10

Avez-vous déjà pris les médicaments suivants ?

Aotal ou Acamprosate |__| Oui |__| Non
Revia ou Nalorex ou Naltrexone |__| Oui |__| Non
Espéral ou Disulfiram |__| Oui |__| Non

Avez-vous déjà fait des sevrages ou des cures à l'hôpital ou en clinique ?

|__| Oui |__| Non

Si oui, combien ? |__|__|

Avez-vous déjà fait des post-cures ? |__| Oui |__| Non

Si oui, combien ? |__|__|

Avez-vous déjà participé à des groupes de paroles d'une association d'anciens buveurs (par exemples les Alcooliques anonymes ou Vie libre) ? |__| Oui |__| Non

Si oui, pendant combien de mois (mettre 0 s'il n'y a pas eu de suivi mais que vous avez participé) ? |__|__| mois

Si oui, est-ce toujours le cas actuellement ? |__| Oui |__| Non

Depuis combien d'années diriez-vous que vous avez une consommation excessive ?

|__|__| années

Depuis le début de cette période, avez-vous connu des périodes d'abstinence ?

|__| Oui |__| Non (Passez le cadre grisé suivant)

Pendant quelle durée maximale avez-vous été abstinent ? |__|__| mois |__|__| années

Quand cette période a-t-elle débuté ? |__|__|/|__|__|__|__|
M M/ A A A A

Selon vous, qu'est-ce qui vous a permis d'atteindre ce résultat ? .....
.....
.....

Nous allons maintenant vous poser des questions sur votre suivi médical.

Avez-vous un médecin traitant ? |__| Oui |__| Non
Si oui, combien de fois l'avez-vous vu au cours de l'année écoulée ? |__|__| fois
Si oui, est-il au courant de vos problèmes d'alcool ?

Avez-vous consulté aux urgences au cours de l'année écoulée ? |__| Oui |__| Non
Si oui, combien de fois ?
Si oui, précisez pour quels motifs ? .....
.....

Avez-vous consulté des spécialistes au cours de l'année écoulée ? |__| Oui |__| Non
Si oui, précisez pour le(s)quel(s), combien de fois et pour quel(s) motif(s) ? (par exemple, cardiologue (2 fois), pour suivi hypertension artérielle)

Spécialiste (nombre de fois)	Motif

Nous allons maintenant vous poser des questions sur vos antécédents de santé.

Avez-vous déjà été hospitalisé pour un problème lié à l'alcool ? |__| Oui |__| Non

Avez-vous déjà été hospitalisé en hôpital psychiatrique ? |__| Oui |__| Non

Avez-vous déjà fait une tentative de suicide ? |__| Oui |__| Non

Avez-vous déjà consulté un psychiatre ? |__| Oui |__| Non

Avez-vous déjà consulté un psychologue ? |__| Oui |__| Non

Avez-vous subi des traumatismes ou des violences pendant l'enfance ou l'adolescence ?
|__| Oui |__| Non
Si oui, pourriez-vous nous dire de quel ordre ? .....
.....

Nous allons maintenant vous poser des questions sur votre consommation actuelle d'alcool.

En semaine,
A quelle heure vous levez-vous ? |__|__| heures |__|__| minutes
Buvez-vous le matin ? |__| toujours ou presque |__| parfois
|__| jamais ou presque
Vers quelle heure buvez-vous votre premier verre ? |__|__| heures |__|__| minutes

Pendant le week end,

A quelle heure vous levez-vous ? |__|__| heures |__|__| minutes

Buvez-vous le matin ? |__| toujours ou presque |__| parfois |__| jamais ou presque

Vers quelle heure buvez-vous votre premier verre ? |__|__| heures |__|__| minutes

En moyenne sur une semaine habituelle,

Combien de jours du week end buvez-vous ? |__| sur 2 jours de week end

Quand vous buvez le week end, combien de verres en moyennes ? (on entend par verre une consommation telle que servie au café c'est-à-dire, environ, 1 verre de vin rouge ou blanc au comptoir, 1 demi de bière, 1 pastis ou 1 whisky simple au comptoir, 1 bolée de cidre, 1 coupe de champagne, 1 dose d'apéritif ou de digestif.) |__|__| verres

Combien de jours de semaine (hors week end) buvez-vous ? |__| sur 5 jours

Quand vous buvez en semaine, combien de verres en moyenne ? |__|__| verres

Quand vous consommez de l'alcool, êtes-vous ivre ?

|__| toujours ou presque |__| souvent |__| parfois |__| jamais ou presque

Comment consommez-vous de l'alcool habituellement ?

|__| plutôt seul |__| plutôt accompagné |__| indifféremment les 2

|__| plutôt chez vous |__| plutôt hors de chez vous |__| indifféremment les 2

Vous arrive-t-il de consommer de l'alcool pendant vos horaires de travail (en dehors d'événement festif organisé) ?

|__| tous les jours ou presque |__| une ou deux fois par semaine

|__| parfois |__| jamais

Appréciez-vous le goût des boissons alcoolisées que vous consommez ? |__| Oui |__| Non

Où achetez-vous de l'alcool ?

|__| plutôt au même endroit ou au contraire |__| c'est très variable

Habituellement est-ce ?

Au super/hyper marché	|__| Oui	|__| Non
A la supérette ou chez un commerçant du quartier	|__| Oui	|__| Non
Près de chez vous	|__| Oui	|__| Non
Près de votre travail	|__| Oui	|__| Non
Ailleurs	|__| Oui	|__| Non

Si oui, précisez : .....

Habituellement,

-vers quelle heure achetez-vous de l'alcool ? |__|__| heures |__|__|

-quel type d'alcool ? .....

-en quelle quantité ? .....

-combien de fois par semaine |__|__| par semaine

Actuellement, à combien situez-vous votre motivation pour arrêter de boire, entre 0 (pas de motivation) et 10 (motivation maximale imaginable) |__|__|

Dans votre motivation pour arrêter de boire, quelle importance accordez-vous à chacun des éléments suivants :

-entourage familial proche
|__| importance N°1 |__| majeure |__| moyenne |__| mineure |__| sans importance

-santé court terme
|__| importance N°1 |__| majeure |__| moyenne |__| mineure |__| sans importance

-santé long terme
|__| importance N°1 |__| majeure |__| moyenne |__| mineure |__| sans importance

-travail
|__| importance N°1 |__| majeure |__| moyenne |__| mineure |__| sans importance

-problèmes avec la justice, la police ou la conduite automobile
|__| importance N°1 |__| majeure |__| moyenne |__| mineure |__| sans importance

-peur d'être mêlé à des comportements violents (violence subie ou commise) ou des comportements à risque
|__| importance N°1 |__| majeure |__| moyenne |__| mineure |__| sans importance

-autres : Si ce n'est déjà fait, pouvez-vous préciser, l'élément N°1 (importance N°1) ou les autres éléments majeurs : ……
……

Actuellement, à combien estimez-vous vos chances d'y parvenir, entre 0 (aucune chance) et 10 (vous êtes certain(e) d'y arriver) |__|__|

Actuellement êtes-vous capable de ne pas boire un jour donné si vous l'avez décidé ?

|__| très facilement |__| difficilement |__| impossible
|__| facilement |__| très difficilement |__| je ne sais pas

Actuellement quand vous commencez à consommer de l'alcool, êtes-vous capable de vous arrêter ?

|__| très facilement |__| difficilement |__| impossible
|__| facilement |__| très difficilement |__| je ne sais pas

Actuellement pouvez-vous partager un moment festif sans boire ?

|__| très facilement |__| difficilement |__| impossible
|__| facilement |__| très difficilement |__| je ne sais pas

Comment percevez-vous votre santé ?

-Globale : |__| excellente |__| très bonne |__| bonne
|__| passable |__| mauvaise
-Physique : |__| excellente |__| très bonne |__| bonne
|__| passable |__| mauvaise
-Psychique : |__| excellente |__| très bonne |__| bonne
|__| passable |__| mauvaise

Actuellement est-ce que vous fumez, ne serait-ce que de temps en temps ?

|__| régulièrement au moins une fois par jour
|__| une fois de temps en temps
|__| jamais

Combien fumez-vous habituellement par jour ?

|__|__| cigarettes (en paquet ou roulées) par jour
|__|__| cigarillos par jour
|__|__| de pipes par jour
|__|__| cigares par jour

Pour chacune des drogues suivantes, pouvez-vous nous préciser si vous n'en avez jamais consommé, consommé plus ou moins de 10 fois et si vous en consommez encore actuellement de façon régulière en cochant la case correspondante :

	Jamais	Moins de 10 fois	10 fois ou plus	Consommation actuelle régulière
Cannabis				
Cocaïne				
Héroïne				
Autres : précisez				

Nous vous remercions de votre participation.

Si vous souhaitez faire des commentaires ou ajouter des précisions, vous pouvez utiliser cet espace libre à la fin du questionnaire.

.....
.....
.....
.....

EVOLUTION DU CRAVING, DE L'ANXIETE, DE LA DEPRESSION, DU TABAGISME ET DE LA QUALITE DE VIE, SOUS BACLOFENE VERSUS PLACEBO, CHEZ LES PATIENTS ALCOOLIQUES DE L'ESSAI BACLOVILLE

Contexte : L'alcoolisme en France est responsable de 49 000 décès chaque année. Il existe peu de traitements pour les patients et leur efficacité est très limitée. En 2004, Olivier Ameisen relate dans un article puis dans un livre grand public la guérison de son alcoolisme grâce au baclofène. Ce traitement est alors utilisé par quelques médecins à la demande de leurs patients. Les résultats sont prometteurs, mais il manque un essai de qualité pour tester l'efficacité du baclofène. L'essai clinique Bacloville est alors réalisé pour évaluer l'efficacité du baclofène chez les patients ayant des problèmes d'alcool.

Objectif : L'objectif de ce travail est d'évaluer l'évolution du craving, de l'anxiété, de la dépression, du tabagisme et de la qualité de vie, sous baclofène versus placebo, chez les patients alcooliques de l'essai Bacloville.

Méthode : Essai contrôlé randomisé pragmatique, prospectif, multicentrique, réalisé en ambulatoire pendant un an, en double aveugle, baclofène versus placebo, chez des patients alcooliques.

Résultats : 320 patients ont été inclus, 162 dans le bras baclofène et 158 dans le bras placebo. Les patients sont principalement des hommes (70%) avec un âge médian de 47 ans. La consommation d'alcool moyenne est de 100 g/jour en semaine et 115 g/j le week end. 70% des patients inclus dans l'étude sont fumeurs et fument en moyenne 14 cigarettes par jour. Pour ces patients, on observe une différence significative du craving, à partir de M3 avec l'EVA du craving (4.1 vs 4.8/10, p=0.04) et à M12 avec l'échelle OCDS (10.6 vs 15.6, p=0.002). L'anxiété est également améliorée de façon significative à partir de M6 (22.6% de patients anxieux vs 45.2%, p=0.02). Il n'y a pas de majoration du risque de dépression avec le baclofène (16.0% de patients dépressifs vs 24.4%, p=0.38 à M12). La qualité de vie est améliorée quel que soit le bras de traitement, sans différence significative, tandis que la consommation de tabac est stable tout au long du suivi, sans différence entre les deux groupes.

Conclusion : L'amélioration, parfois même la disparition, du craving dans cette étude est en accord avec les autres grandes études réalisées ces dernières années. L'absence de majoration du risque de dépression est rassurante pour la sécurité d'emploi du baclofène. Un travail est ensuite nécessaire avec les patients pour le sevrage tabagique.

Mots clés : médecine générale, alcoolisme, baclofène, craving, anxiété

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06