



**HAL**  
open science

# Trouble de l'usage d'alcool : prise en charge thérapeutique du sevrage, du maintien de l'abstinence et de la réduction des consommations

Hélène Sauvage

► **To cite this version:**

Hélène Sauvage. Trouble de l'usage d'alcool : prise en charge thérapeutique du sevrage, du maintien de l'abstinence et de la réduction des consommations. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-03110371

**HAL Id: dumas-03110371**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03110371>**

Submitted on 14 Jan 2021

**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.



# THESE

**Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie**

**Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie**

**Trouble de l'usage d'alcool :  
Prise en charge thérapeutique du sevrage, du maintien de  
l'abstinence et de la réduction des consommations**

**Présentée par  
Hélène SAUVAGE**

**Soutenue publiquement le 16 décembre 2019  
devant le jury composé de**

Madame Véronique ANDRÉ	Docteur en Pharmacie, Maître de conférence des universités, HDR	Président du jury
Madame Cynthia LEMOINE	Docteur en médecine générale et addictologue, Médecin au Centre Hospitalier du HAVRE	Directrice
Madame Céline LAUNEY	Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine au MOLAY LITTRY	Examineur

**Thèse dirigée par Cynthia LEMOINE**

**LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS**

**Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**  
Professeur Michel BOULOUARD

**Assesseurs**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD  
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

**Directrice administrative**  
Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

<b>BOULOUARD Michel</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b>	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b>	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b>	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b>	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b>	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b>	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GAUDUCHON Pascal</b> Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
<b>GIARD Jean-Christophe</b>	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b>	Pharmacie galénique
<b>RAULT Sylvain</b> Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
<b>ROCHAIS Christophe</b>	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b>	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b>	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b>	Chimie médicinale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

**ANDRE Véronique - HDR**

Biochimie, Toxicologie

**BOUET Valentine - HDR**

Physiologie, Pharmacologie

**CAILLY Thomas - HDR**

Chimie bio-inorganique, Chimie organique

**DENOYELLE Christophe - HDR**

Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie

**DHALLUIN Anne**

Bactériologie, Virologie, Immunologie

**ELDIN de PECOULAS Philippe - HDR**

Parasitologie, Mycologie médicale

**GROO Anne-Claire**

Pharmacie galénique

**KIEFFER Charline**

Chimie médicinale

**KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) - HDR**

Biologie clinique

**LAPORTE-WOJCIK Catherine**

Chimie bio-inorganique

**LEBAILLY Pierre - HDR**

Santé publique

**LECHEVREL Mathilde - HDR**

Toxicologie

**LEGER Marianne**

Physiologie, Pharmacologie

**LEPAILLEUR Alban - HDR**

Modélisation moléculaire

**N'DIAYE Monique**

Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique

**PAIZANIS Eleni**

Physiologie, Pharmacologie

**PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima**

Chimie organique et thérapeutique

**POTTIER Ivannah**

Chimie et toxicologie analytiques

**PREVOST Virginie - HDR**

Chimie analytique, Nutrition,

Education thérapeutique du patient

**QUINTIN Jérôme**

Pharmacognosie

**RIOULT Jean-Philippe**

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

**SINCE Marc**

Chimie analytique

**VILLEDIEU Marie - HDR**

Biologie et thérapies innovantes des cancers

**PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)**

**PRICOT Sophie**

Anglais

**PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)**

**SAINT-LORANT Guillaume**

Pharmacie clinique

**SEDILLO Patrick**

Pharmacie officinale

**RICHARD Estelle**

Pharmacie officinale

**Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

# Remerciements

**A Madame Véronique ANDRÉ**, pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, et pour votre disponibilité. Merci pour votre rigueur et la qualité de vos enseignements durant ces années d'étude.

**A Madame Cynthia LEMOINE**, pour avoir accepté de diriger cette thèse et partagé tes connaissances. Et surtout merci pour ton soutien, ta disponibilité et ta bienveillance à mon égard.

**A Madame Céline LAUNEY**, pour avoir accepté de faire partie de ce jury avec enthousiasme, m'avoir guidée et formée pendant mes années d'étude mais aussi pour ton professionnalisme et ta sympathie.

**Aux équipes des Pharmacie des Manuscrits, du Maïdo et Bureau**, pour votre pédagogie, votre bienveillance et pour vos encouragements.

**A ma Grand-mère, mes Parents, ma Sœur et mon Frère**, merci d'être toujours là pour moi et pour votre soutien dans chacun de mes projets

**A Ben**, pour tes encouragements, ta présence et ton soutien au quotidien.

**A Anaëlle**, merci d'être toujours là, surtout ne change rien.

**A Hélo, Lolo, Gabi et tous ceux du Kleub**, pour cette amitié si précieuse.

**A Marie, Clotilde, Marine, Alice, Alicia, Mathilde, Julie, Rhizlane, et toute la bande de Pharma**, pour ces années d'étude, pour tous les bons moments partagés ensemble et ceux à venir.

<b>Introduction</b>	<b>10</b>
<b>I. Généralités</b>	<b>11</b>
<b>1. Épidémiologie des consommations</b>	<b>11</b>
A. Evolution des consommations et des consommateurs	11
B. Enquête ESCAPAD 2017	11
C. Répartition géographique	13
D. Mortalité et morbidité liées à l'alcool	14
<b>2. Trouble de l'usage d'alcool</b>	<b>15</b>
A. Définition et classifications	15
B. Outils d'évaluation	18
<b>3. Dépendance et neurobiologie de l'addiction</b>	<b>20</b>
A. Généralités	20
B. La neurobiologie de l'addiction à l'alcool	24
<b>II. Prise en charge médicamenteuse du syndrome de sevrage d'alcool</b>	<b>32</b>
<b>1. Définition, signes cliniques et complications</b>	<b>32</b>
A. Définition	32
B. Signes cliniques	33
C. Complications	34
<b>2. La prise en charge médicamenteuse du sevrage d'alcool</b>	<b>36</b>
A. Les benzodiazépines	38
B. Vitaminothérapie et hydratation	42
<b>III. Prise en charge médicamenteuse du maintien de l'abstinence d'alcool</b>	<b>46</b>
<b>1. Définition</b>	<b>46</b>
<b>2. Acamprosate</b>	<b>46</b>
A. Présentation et posologie	46
B. Mécanisme d'action	47
C. Contre-indications et effets indésirables	47
D. Interactions	47
E. Etudes	48
<b>3. Naltrexone</b>	<b>50</b>
A. Présentation et posologie	50
B. Mécanisme d'action	50
C. Contre-indications et effets indésirables	51
D. Précautions d'emploi et interactions	52
E. Etudes	52
<b>IV. Prise en charge médicamenteuse de la réduction des consommations d'alcool</b>	
<b>1. Définition</b>	<b>54</b>
<b>2. Nalméfène</b>	<b>55</b>
A. Présentation et posologie	55
B. Mécanisme d'action	56
C. Contre-indications et effets indésirables	56
D. Interactions	57
E. Etudes	58
<b>3. Baclofène</b>	<b>59</b>
A. Présentation et posologie	59
B. Mécanisme d'action	61
C. Contre-indications et effets indésirables	62
D. Interactions	63
E. Etudes	63

<b>V. Autres principes de prise en charge</b>	<b>67</b>
<b>1. Autres traitements pharmacologiques</b>	<b>67</b>
A. Disulfirame	67
B. Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) ou oxybate de sodium	69
C. Autres molécules étudiées	71
<b>2. Le suivi addictologique</b>	<b>73</b>
A. L'intervention brève	74
B. L'entretien motivationnel	75
C. La thérapie cognitive et comportementale	76
D. Groupes d'entraide	77
<b>Conclusion</b>	<b>78</b>
<b>Annexes</b>	<b>79</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>91</b>



# Abréviations

- ADH = Alcool déshydrogénase
- API = Alcoolisation ponctuelle importante
- ASMR = Amélioration du service médical rendu
- ATV = Aire tegmentale ventrale
- CIM = Classification Internationale des Maladies
- DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- GABA = Acide Gamma Amino-Butyrique
- GGT = Gamma-Glutamyltranspeptidases
- GHB = Gamma-Hydroxybutyrate
- HAS = Haute Autorité de Santé
- IB = Intervention Brève
- Nacc = Noyau Accumbens
- OCDE = Organisation de Coopération et de Développement Économique
- OFDT = Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
- OMS = Organisation Mondiale de la Santé
- PV = Pallidum ventral
- SMR = Service médical rendu
- SNC = Système nerveux central
- TCC = Thérapie cognitive et comportementale

# Listes des figures

**Figure 1** : Evolution entre 2000 et 2017 des niveaux d'usage des trois substances psychoactives les plus utilisées chez les jeunes de 17 ans en France (6)

**Figure 2** : Consommation d'alcool de 40 pays en 2017, en litre d'alcool pur par an et par habitant de 15ans et plus (7)

**Figure 3** : Comparaison entre le modèle catégoriel des DSM IV / CIM 10/11 et le modèle dimensionnel du DSM-V(8)

**Figure 4** : Les interactions des facteurs à l'origine de l'addiction (8)

**Figure 5** : Le cube de la dangerosité pharmacologique des drogues (8)

**Figure 6** : Structures cérébrales et neurotransmetteurs mis en jeu dans l'addiction à l'alcool (22)

**Figure 7** : Le circuit de la récompense (23)

**Figure 8** : Régulation du circuit cérébral de la récompense chez une personne dépendante et une personne témoin (22)

**Figure 9** : Les théories de l'addiction (21)

**Figure 10** : Renforcement positif, renforcement négatif et sensibilisation motivationnelle (22)

**Figure 11** : Equilibre entre le neurotransmetteur inhibiteur (GABA) et le neurotransmetteur excitateur (Glutamate) (26)

**Figure 12** : Mécanisme d'action des BZD (38)

**Figure 13** : Mécanisme d'action du disulfirame (78)

**Figure 14** : Cercle de Prochaska et Di Clemente (92)

# Liste des tableaux

**Tableau 1** : Équivalence de posologie et caractéristiques de plusieurs benzodiazépines (37)(41)(42)(43)(44) (45)

## Introduction

La consommation d'alcool entraîne, aujourd'hui, plus de 41 000 morts par an en France et 3,3 millions dans le monde entier. Les problèmes de santé causés par l'alcool sont de nature très variée et affectent directement la santé des consommateurs mais aussi la vie en société. (1)

Ces conséquences néfastes de l'alcool dépendent, en grande partie, de la quantité d'alcool pur ingéré et non du type de boisson ou encore du sexe. Et bien que consommé en faible quantité, l'alcool augmente le risque de développement de nombreuses maladies chroniques comme les cancers (sein, voies aérodigestives supérieures, carcinome hépato-cellulaire), les maladies cardiovasculaires ou encore des troubles cognitifs sévères entravant l'autonomie des patients. (2)

Dans la société française, la consommation d'alcool étant ancrée dans les habitudes de vie et associée à la convivialité, il est difficile de se rendre compte, d'accepter et de vivre avec un problème d'alcool. De plus, la prise en charge du trouble de l'usage d'alcool est un processus complexe, qui nécessite un changement et demande beaucoup d'efforts au patient. C'est pourquoi la place de l'équipe soignante est primordiale et le soutien médicamenteux peut aussi aider.

Mais aujourd'hui quels sont les traitements disponibles pour aider les patients qui souhaitent s'engager vers un sevrage d'alcool, puis vers le maintien de l'abstinence d'alcool ou encore vers la réduction des consommations d'alcool ?

La première partie de ce travail abordera l'épidémiologie des consommateurs et des consommations au cours des dernières années, mais aussi les définitions du trouble de l'usage d'alcool ainsi que les bases physiopathologiques de l'addiction.

Les parties suivantes seront consacrées aux différents principes de prise en charge : celle du sevrage d'alcool, puis celle du maintien de l'abstinence d'alcool, ensuite celle de la réduction des consommations d'alcool et pour finir, nous aborderons ce que nous appellerons les « autres principes de prise en charge ».

## I. Généralités

### 1. Épidémiologie des consommations

#### A. Evolution des consommations et des consommateurs

L'alcool, avec le tabac, fait partie des deux substances psychoactives les plus consommées en France. Cependant, au cours de ces soixante dernières années on observe une évolution de sa consommation. En effet, la quantité consommée par an et par habitant a diminué de moitié sur cette période. En 1961, 26 litres d'alcool pur par an et par habitant étaient bus en France alors qu'en 2017 ce chiffre est passé à 11,7 litres.(3) La consommation quotidienne a été en partie remplacée par une consommation occasionnelle pratiquée essentiellement par les jeunes de 17-25 ans.

**Deux profils** sont alors recensés :

- "des adultes qui déclarent une consommation courante mais moins importante qu'autrefois en volume »
- « des jeunes qui déclarent une consommation forte et ponctuelle » (4)

Les polyconsommations de substances psychoactives sont souvent rapportées, notamment chez les jeunes consommateurs, et apparaissent comme un « modèle dominant ». La polyconsommation est définie par le fait de consommer au moins deux substances psychoactives de manière cumulée ou croisée. (5)

#### B. Enquête ESCAPAD 2017

Cette enquête est menée par l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) depuis maintenant plus d'une dizaine d'années. Elle se déroule sur une période d'une à deux semaines pendant la « Journée Défense et Citoyenneté » et permet notamment d'interroger les jeunes de 17 ans sur leurs consommations d'alcool, de tabac et de cannabis. Ainsi on a pu observer une évolution des comportements de consommation et des conduites addictives au cours de cette décennie.

La dernière enquête s'est déroulée pendant quinze jours durant le mois de mars 2017 et a rassemblé plus de 40 000 réponses. Les résultats de cette étude ont montré une augmentation du nombre de jeunes qui déclarent « n'avoir jamais

expérimenté aucun des trois produits » avec un taux de 11,7% en 2017 contre 5,1% en 2008. En ce qui concerne l'alcool, 14,3% déclarent n'en avoir jamais consommé au cours de leur vie en 2017. Un profil majoritairement masculin est observé. (Figure 1) (6)

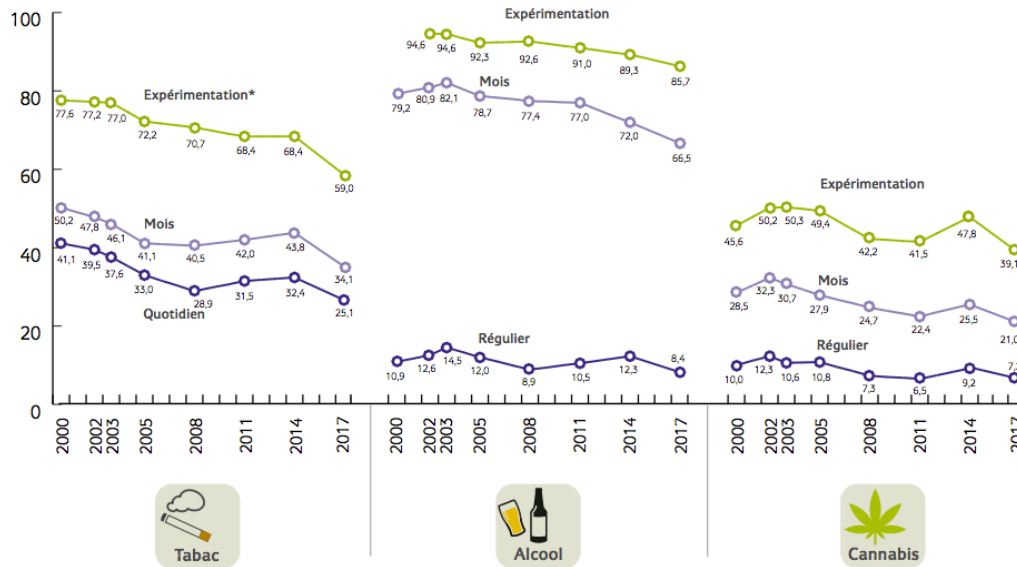


Figure 1 : Evolution entre 2000 et 2017 des niveaux d'usage des trois substances psychoactives les plus utilisées chez les jeunes de 17 ans en France (6)

Au cours de cette étude, l'OFDT s'est aussi intéressé aux alcoolisations ponctuelles importantes (API). Ces API sont caractérisées par la consommation d'au moins cinq verres d'alcool en une seule occasion. Ainsi l'enquête révèle que 44% des personnes interrogées avouent consommer plus de cinq verres lors d'une soirée au moins une fois par mois, 16,4% trois fois par mois (= API répétées) et 2,1% au moins dix fois par mois (= API régulières). Tous ces chiffres sont sensiblement plus faibles que ceux indiqués en 2014.

Les contextes d'alcoolisation ont eux aussi légèrement évolué. On constate une diminution du nombre de consommation dans les bars ou boîtes de nuit, cependant ces consommations ont toujours lieu majoritairement le weekend et en groupe. (6)

### C. Répartition géographique

Mondialement, l'Europe reste le continent où l'on consomme le plus d'alcool par habitant. Malgré une baisse, la France reste un des pays les plus consommateurs d'Europe et donc du monde. En effet, comme cité précédemment, l'OFDT rapporte qu'en France au début des années 1960, 26 litres d'alcool pur était consommé par an et par habitant âgé de 15 ans et plus. Alors qu'une enquête de l'Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE) réalisée en 2017 montre les niveaux de consommation chez les personnes de 15 ans ou plus dans une quarantaine de pays. Parmi ces pays, la France arrive en deuxième position avec 11,7 litres d'alcool pur par personne par an (ex-aequo avec la République Tchèque) après la Lituanie avec 13,2 L. (Figure 2)

La France a donc diminué de 55% sa consommation annuelle en alcool en moins de soixante ans. (3)(7)

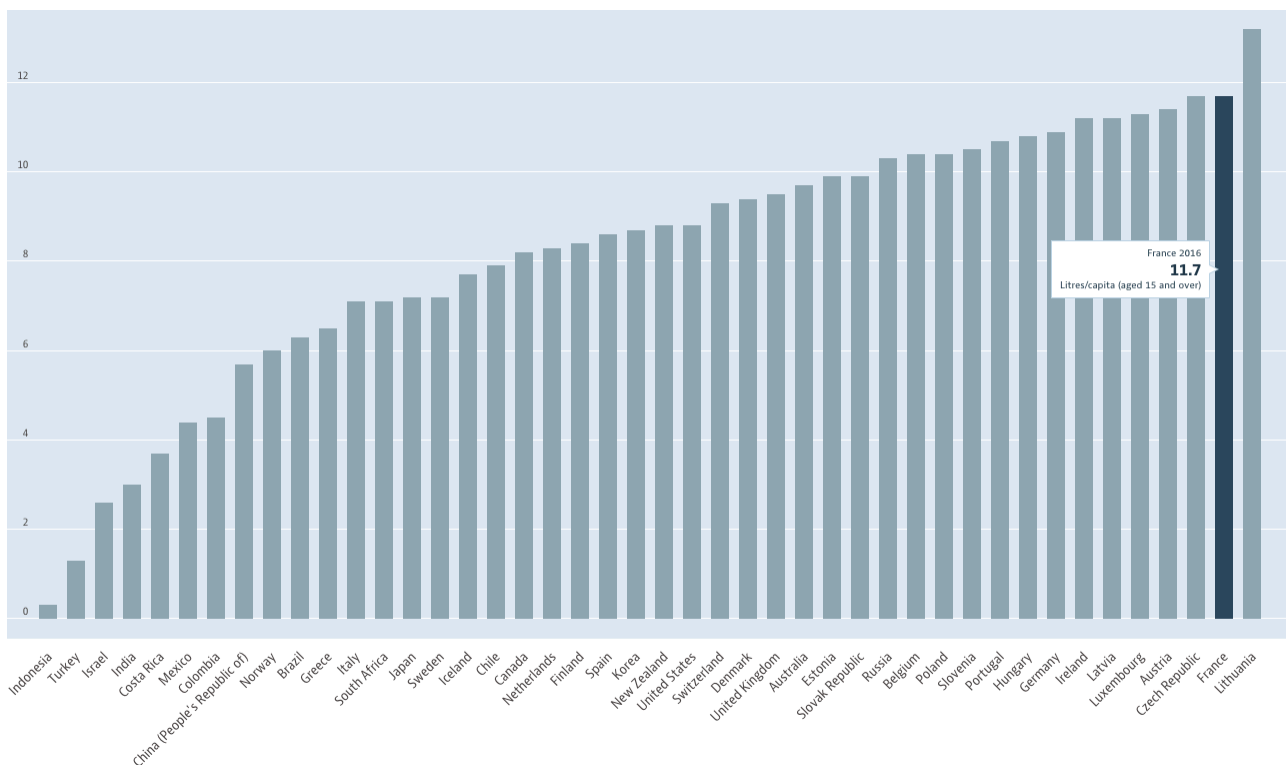


Figure 2 : Consommation d'alcool de 40 pays en 2017, en litre d'alcool pur par an et par habitant de 15ans et plus (7)

#### **D. Mortalité et morbidité liées à l'alcool**

En 2018, l'OMS estimait à 5,9 le pourcentage de décès liés à la consommation d'alcool soit environ 3,3 millions de mort dans le monde. (1)

En France, l'alcool est la deuxième cause de mortalité évitable (après le tabac) avec 41 000 morts par an. Environ un tiers de ces personnes sont décédées des suites d'un cancer, un quart de maladies cardiovasculaires et un cinquième par accidents ou maladies digestives. Les études réalisées au cours de ces dix dernières années ont démontré que l'usage d'alcool, même à faible dose, entraînait des dommages. C'est pourquoi il est important de recenser les pathologies où le risque attribué à l'alcool est non nul.

On estime que l'espérance de vie d'un sujet dépendant à l'alcool sera diminuée de 20 ans. (8)

Le nombre de décès attribuables à l'alcool en France représente, pour les adultes de 15 ans et plus, respectivement 11% de la mortalité pour les hommes et 4% pour les femmes.(9) Ces chiffres liés à la mortalité sont difficilement comparables aux valeurs obtenues les années précédentes compte tenu de l'évolution constante des connaissances médicales et donc des pathologies liées à l'usage de l'alcool. Cependant, si l'on choisit des pathologies pour lesquelles l'alcool est le principal facteur de risque comme la cirrhose, le cancer des voies aérodigestives supérieures et les maladies mentales liées à l'usage d'alcool, alors on observe une diminution de la mortalité. Ainsi, en une trentaine d'année, le nombre annuel a chuté d'environ 15000 décès pour ces pathologies. (10)(11)

La morbidité attribuée à l'alcool ne peut-être calculée par absence de données disponibles sur le nombre de maladies autres que le cancer. (2)

Il faudra aussi noter que plus la consommation débute précocement dans la vie d'un individu, plus le risque de dépendance et de dommages est élevé. Et plus la prise en charge est précoce, plus ces dommages sont limités.

## 2. Trouble de l'usage d'alcool

### A. Définition et classifications

« Les troubles liés à l'usage d'alcool sont définis par l'existence de symptômes, et non pas par un niveau de consommation spécifique. » Ces symptômes sont d'ordre cognitifs, comportementaux ou encore physiologiques. (12)

Aujourd'hui, deux types de classifications internationales des troubles mentaux existent. On retrouve la **Classification Internationale des Maladies** (CIM) rédigée par l'OMS ainsi que le **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders** (DSM) publié par l'American Psychiatric Association (APA). La dernière version de la CIM, la CIM-11, est parue au cours de l'année 2018. Le DSM-V a lui été publié en 2013 (et traduit officiellement en français en 2015).

Ces deux modèles se sont différenciés par leur approche du trouble de l'usage d'alcool. En effet, on retrouve une approche catégorielle pour la CIM-11 alors que le DSM-V présente une approche dimensionnelle. (Figure 3)

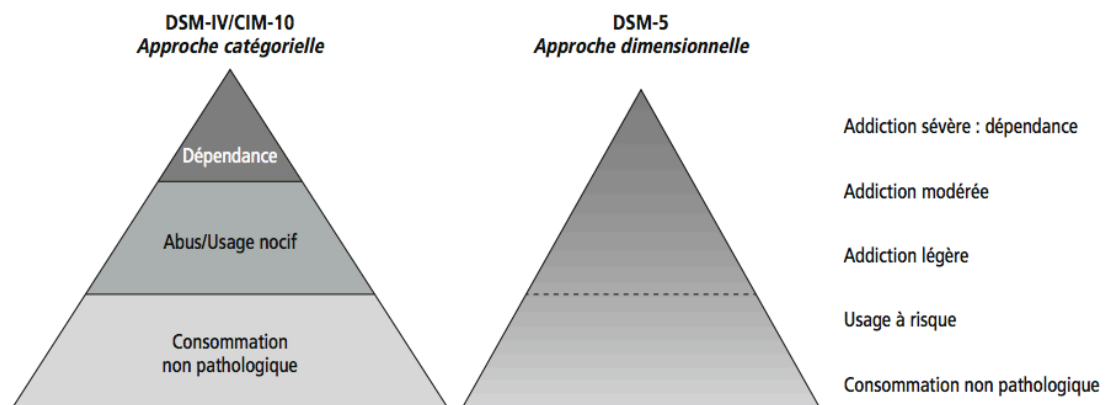


Figure 3 : Comparaison entre le modèle catégoriel des DSM IV / CIM 10/11 et le modèle dimensionnel du DSM-V(8)



**a. Le modèle catégoriel**

Ce modèle catégoriel est retrouvé dans l'avant dernière version du DSM (soit le DSM-IV) mais aussi dans la CIM-10 et 11. Cette classification est celle qui a été retenue pour la « **Recommandation de bonne pratique** » de la Société Française d'Alcoologie publiée en 2015.

On y distingue cinq catégories d'usage d'alcool : le non-usage, l'usage simple et le mésusage qui lui comprend l'usage à risque, l'usage nocif et l'usage avec dépendance.

Le **non-usage** (ou abstinence) et l'**usage simple** (ou usage à faible risque) sont dits « asymptomatiques » c'est-à-dire qu'aucune conséquence néfaste n'est observée. Le non-usage, comme son nom l'indique, se définit par l'absence de consommation. Il est dit primaire s'il s'agit « d'un non-usage initial, d'un choix durable, voire définitif » ou secondaire s'il apparaît à la suite d'une période de mésusage.

L'usage simple résulte d'une consommation inférieure aux quantités dites à risque.

L'**usage à risque** peut être de deux catégories : soit situationnel (conduites de véhicules, grossesse) soit quantitatif (lié à la quantité d'alcool consommée). En France on utilise une unité de mesure spécifique qui s'appelle le « verre-standard ». Un verre-standard comprend 10g d'alcool pur ce qui correspond à 10cl de vin, 25cl de bière à 5% et 3cl d'alcool à 40%. On considère que la consommation est à risque lorsqu'elle est au delà des recommandations qui sont : pas plus de 10 verres par semaine, maximum 2 verres par jour et avoir des jours dans la semaine sans consommation. Ces recommandations sont valables pour les hommes et pour les femmes. (13)

Il est important de noter que cet usage à risque est asymptomatique par définition.

L'**usage nocif** et l'**usage avec dépendance** définissent les formes d'usage d'alcool symptomatiques. Les deux catégories se distinguent par la présence ou non de critères de dépendance. (12)

**b. Le modèle dimensionnel**

Le modèle dimensionnel fait son apparition dans le DSM-V, publié en 2013. Ce dernier justifie l'abandon de la classification catégorielle pour une classification dimensionnelle pour « mieux refléter l'hétérogénéité clinique des patients atteints d'un « Trouble de l'usage d'alcool », et de permettre au diagnostic de mieux refléter le niveau de sévérité exact du sujet ». Cette approche justifie alors la variation des programmes de soins mais aussi des stratégies thérapeutiques en fonction des différents patients. (14)

D'après ce modèle, toute personne présentant au moins deux critères parmi les onze définis est en situation de trouble de l'usage d'alcool.

Les **onze items** servant de critères diagnostiques sont les suivants :

- Consommation prolongée plus importante que prévu
- Désir persistant et efforts infructueux pour réduire ou arrêter la consommation
- Temps considérable consacré à chercher la substance, à la consommer, à en boire ou à se remettre de ses effets
- Craving ou fort désir de consommation (voir définition ci-après)
- Problèmes sociaux/interpersonnels liés à la consommation
- Consommation malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par ses effets
- Nombreuses activités, familiales, sociales, professionnelles ou de loisirs, abandonnées ou réduites à cause de la consommation
- Consommation dans des situations à risques (conduite de voiture ou manipulation de machines)
- Consommation poursuivie malgré la connaissance des problèmes physiques ou physiologiques persistants et récurrents
- Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
  1. Besoin d'une quantité notablement plus forte pour atteindre l'ivresse ou l'effet désiré
  2. Un effet notablement diminué pour une quantité inchangée
- Syndrome de sevrage

La sévérité du trouble de l'usage est caractérisée par le nombre de critères présents. Si 2 ou 3 critères sont retrouvés, le trouble de l'usage est d'intensité légère. Avec 4 ou 5 critères alors ce sera un trouble d'intensité modérée, et s'il y a 6 critères ou plus alors on parlera de trouble de l'usage d'intensité sévère. (8)

Dans le DSM-V, on remarque la suppression de la notion de « dépendance » car d'après les études, le trouble de l'usage d'alcool d'un sujet n'est pas plus fonction de sa dépendance que d'autres éléments comme « les comorbidités psychiatriques, l'isolement social, ou les troubles addictologiques associés ». De plus, les risques de mortalité ou morbidité liés à l'alcool, ainsi que les répercussions du trouble de l'usage d'alcool ne sont pas non plus fonction de la dépendance mais plutôt de la quantité d'alcool consommée de manière chronique par le sujet. (14)

Il est important de garder en mémoire que le trouble de l'usage d'alcool est une « maladie chronique et hautement récidivante »(8)

## B. Outils d'évaluation

L'évaluation d'un trouble de l'usage d'alcool peut être mise en place avec différents objectifs comme :

- un objectif clinique
- un objectif de recherche
- un objectif d'évaluation des dispositifs de soin (15)

En ce qui concerne l'alcool, **plusieurs méthodes** existent. On retrouve parmi elles des auto-évaluations à type de questionnaires comme :

- **Le DETA** (Diminuer, Entourage, Trop, Alcool) ou CAGE en anglais (Cut down, annoyed, guilty, eye opener) : questionnaire comprenant 4 questions ; à partir de deux réponses positives, la probabilité d'une dépendance à l'alcool augmente (Annexe 1)
- **L'AUDIT** (Alcohol Use Disorders Identification Test) : test élaboré par l'OMS. Il comprend 10 items qui sont cotés entre 0 et 4. Le score total permet de dépister un usage d'alcool problématique : si le score est supérieur ou égal à 7 pour une femme ou 8 pour un homme cela

semble être en faveur d'un mésusage d'alcool ; si le score est supérieur à 11 chez la femme et 12 chez l'homme il est évocateur d'une dépendance à l'alcool ; Ce test est le plus sensible et le plus spécifique aujourd'hui. (Annexe 2)

Ces autoévaluations ont pour avantage d'être rapides aussi bien dans l'exécution que dans l'interprétation. Cependant ces questionnaires aux réponses fermées et aux questions ciblées ne permettent pas une évaluation globale du patient.

Il existe un test réalisé par le clinicien qui a une meilleure spécificité que l'AUDIT, il s'agit du questionnaire **FACE** (Formule pour Apprécier la Consommation par Entretien ou *fast alcohol consumption evaluation*), qui évalue la probabilité et l'intensité du trouble de l'usage d'alcool. Il comprend 5 questions dont le score des réponses est compris entre 0 et 4. Si le score total est :

- inférieur à 4 pour une femme et 5 pour un homme : le risque est faible
- compris entre 4 et 8 pour une femme et 5 et 8 pour un homme : la consommation excessive doit être envisagée
- supérieur à 8 (homme et femme confondus), la dépendance est dite « probable » (Annexe 3). (15)(16)

### 3. Dépendance et neurobiologie de l'addiction

#### A. Généralités

La notion **d'addiction** comprend deux entités. La première se définit par « l'impossibilité répétée de contrôler un comportement visant à produire du plaisir ou à écarter une sensation de malaise interne ». Et la deuxième par « la poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives ». L'addiction est plus ou moins sévère et son évolution est progressive. (17)

Il est important de noter qu'une addiction à un produit ne peut se développer que si ce dernier a une action psychoactive. D'après l'OMS, une substance est dite psychoactive si « lorsqu'elle est ingérée ou administrée, (elle) altère les processus mentaux, comme les fonctions cognitives ou l'affect. » (18)

L'addiction est « la résultante de l'interaction entre plusieurs facteurs » qui sont (*Figure 4*) :

- des facteurs de risques liés au produit (P)
- des facteurs individuels de vulnérabilité (I)
- des facteurs de risques environnementaux (E) (8)

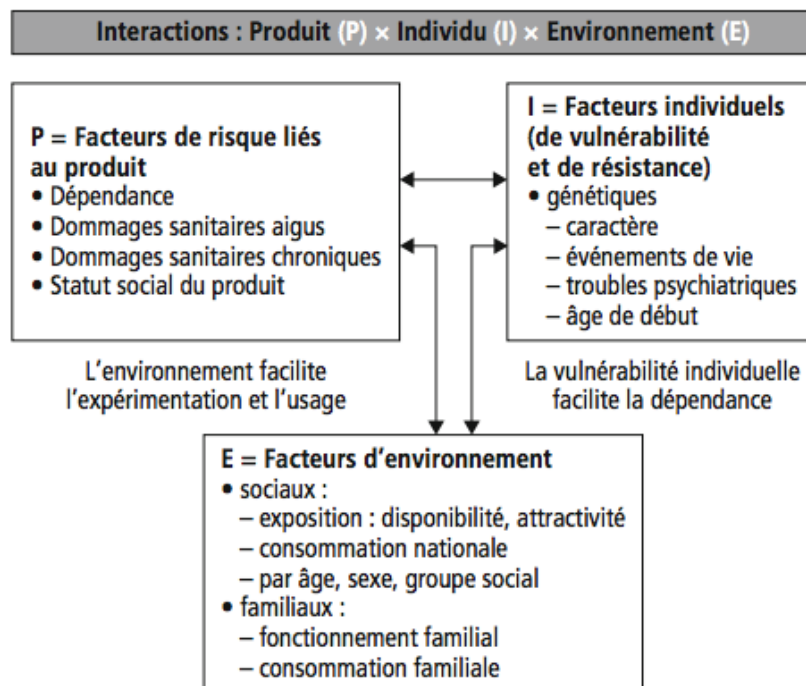


Figure 4 : Les interactions des facteurs à l'origine de l'addiction (8)

**Les facteurs de risques liés au produit** vont, comme leur nom l'indique, dépendre du produit. Chaque substance a une toxicité physiologique, un « potentiel de modification psychique » et un potentiel addictogène qui lui est propre. Ces différentes caractéristiques sont mesurables et répertoriées sur un même schéma (Voir figure 5 : *Le cube de la dangerosité pharmacologique des drogues* (8)).

Sur cette figure, l'axe « intensité » représente le potentiel de modification psychique, l'axe « dépendance » représente le potentiel addictif et l'axe « toxicité » représente la toxicité physiologique. L'alcool y est décrit comme ayant un assez haut potentiel dans les trois catégories, ce qui en fait un produit dangereux. (8)

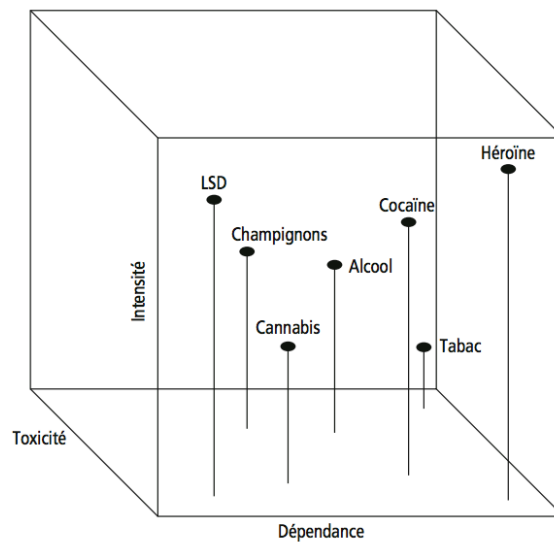


Figure 5 : Le cube de la dangerosité pharmacologique des drogues (8)

Parmi les **facteurs individuels de vulnérabilité** on va principalement retrouver les facteurs génétiques, mais aussi l'âge de début des consommations ou encore le tempérament, les comorbidités psychiatriques ou la présence ou non d'une polyconsommation.

- L'âge de début des consommations s'avère être très important. En effet des études ont montré que plus les consommations ont lieu de manière prématurée et plus le risque de dépendance est important. Ceci peut en partie s'expliquer par le fait que le cerveau de l'adolescent qui n'a pas fini sa maturation va subir des modifications neurologiques à long terme. Les comportements « appris » pendant l'adolescence se transforment plus facilement en « habitudes difficiles » à modifier. (19)

- Le caractère de la personne peut aussi favoriser la survenue de l'addiction. Deux comportements sont ainsi ressortis de différentes études. On y retrouve d'un côté les personnalités à la recherche de l'effet plaisant et de l'autre les personnalités à la recherche de l'effet «apaisant » pour mettre à distance une souffrance.
- L'impact de la génétique sur le développement de l'addiction à l'alcool est un des plus connu. Cependant il n'existe pas « un gène » responsable de l'addiction à l'alcool, mais bien plusieurs « facteurs de vulnérabilité qui augmentent le risque de dépendance. » Des études récentes ont calculé l'héritabilité de la dépendance à l'alcool mais ont aussi découvert des marqueurs génétiques associés.

Cette notion d'héritabilité se définit comme « la probabilité pour qu'une caractéristique apparente, manifeste d'un individu soit transmise héréditairement par les facteurs génétiques », elle s'exprime entre 0 et 1. En ce qui concerne l'alcool elle est estimée entre 0,3 et 0,6 (soit une moyenne d'environ 0,5). Parmi les marqueurs génétiques recensés on trouve des gènes appartenant aux voies de la motivation et de la récompense comme DRD2 et ANKK1 ou encore des gènes des récepteurs GABAergiques et des enzymes alcool déshydrogénase (ADH) et acétaldéhyde déshydrogénase. (20)

Les **facteurs liés à l'environnement** sont variés et proviennent de l'influence sociétale, familiale et de l'entourage amical de la personne. La polyconsommation est « un facteur d'aggravation du risque d'intoxication » connu. (8)

L'addiction est donc un phénomène psychopathologique mais aussi neurobiologique et environnemental. Il est aussi important de noter que le terme d'addiction définit un comportement et non le produit en lui-même.

La notion de **dépendance** est évoquée par la Classification Internationale des Maladies (ou CIM). En effet, dans CIM-10 la « dépendance » y est décrite comme étant la forme la plus sévère de l'addiction. Elle comprend généralement plusieurs éléments diagnostics associés : l'envahissement psychologique avec le *craving*,

l'adaptation biologique avec la tolérance et le sevrage mais aussi la persistance du comportement malgré les conséquences négatives. En ce qui concerne l'alcool, on estime que 10% des consommateurs sont susceptibles de développer une dépendance alcoolique. (21)



## B. La neurobiologie de l'addiction à l'alcool

De nombreuses études se sont intéressées à la neurobiologie de l'addiction à l'alcool. Cette dernière, bien que complexe, commence à être comprise. Ainsi on recense différentes structures cérébrales et neurotransmetteurs impliqués dans les étapes du développement de l'addiction. (Figure 6)

Fonction	Structures cérébrales	Neurotransmetteurs
Récompense	ATV	Endorphine ( $\mu$ )
Anhédonie	NAcc	
Désinhibition	DLPFC	Noradrénaline, 5-HT,
Impulsivité	ACC	GABA, Glu
Conditionnement	NAcc (striatum ventral)	Dynorphine ( $\kappa$ )
Craving	Amygdale Thalamus Cortex préfrontal (OFC, ACC)	Dopamine CRH Glu
Biais attentionnel/ saillance	OFC VMPFC	Dopamine
Formation des habitudes	Putamen, Noyau Caudé (Striatum dorsal)	Dopamine
Sevrage	Locus coeruleus	Noradrénaline, CRH, Glu




Figure 6 : Structures cérébrales et neurotransmetteurs mis en jeu dans l'addiction à l'alcool (22)

### a. Le circuit de la récompense ou dopaminergique mésocorticolimbique

Le circuit de la récompense est le circuit impliqué dans le phénomène de l'addiction. Il a été mis en avant par les expériences de Olds et Milner dans les années 50. Son but premier est de favoriser les comportements liés à nos besoins fondamentaux nécessaires à la survie (manger, boire, se reproduire...) mais il est aussi impliqué dans la motivation et les apprentissages. Ce circuit utilise principalement la **dopamine** comme neurotransmetteur, mais on retrouve aussi la noradrénaline et la sérotonine.

Le circuit de la récompense comprend un ensemble de connexions neuronales qui relie plusieurs structures. Le Noyau accumbens (NAcc) (qui fait partie du striatum ventral ou « centre de la motivation »), le pallidum ventral (PV) et l'aire tegmentale ventrale (ATV) jouent un rôle dans la prédiction de l'erreur et la sensation de plaisir. L'amygdale (AMYG) et l'hippocampe (HIP) sont impliqués dans l'apprentissage et la mémoire ainsi que le conditionnement ; alors que le cortex orbitofrontal (COF) gère

la motivation et l'évaluation de la plus-value associées à la consommation de la substance. Le cortex préfrontal et le gyrus cingulaire antérieur (GCA) font office de frein sur le craving. (22) (Figure 7 et Figure 8)

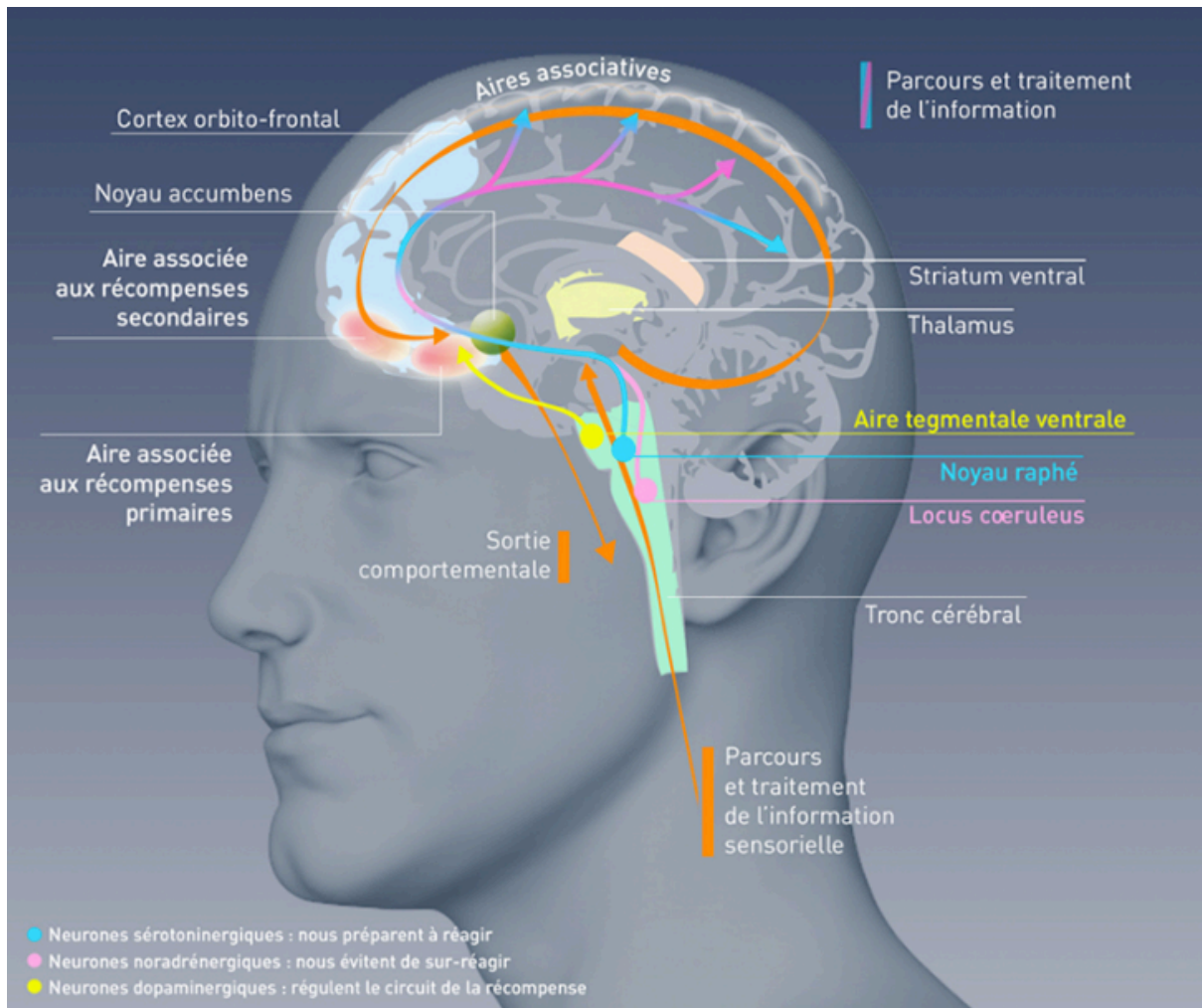


Figure 7 : Le circuit de la récompense (23)

En cas d'addiction, ce mécanisme de la récompense prend le contrôle du comportement notamment par un dysfonctionnement dopaminergique. La « plus value » apportée par l'alcool ainsi que ses stimuli associés sont amplifiés (le Nacc, l'ATV, le PV mais aussi l'amygdale et l'hippocampe sont mis en jeu) alors que la force du contrôle inhibiteur est affaiblie (cette fois-ci par le cortex préfrontal et le gyrus cingulaire antérieur) ce qui aboutit à une motivation amplifiée et hors de contrôle menant à une prise compulsive d'alcool malgré ses conséquences catastrophiques pour l'individu.(22)

Tout ceci rejoint la théorie neurobiologique du renforcement positif et du renforcement négatif qui sera expliquée ci-dessous.

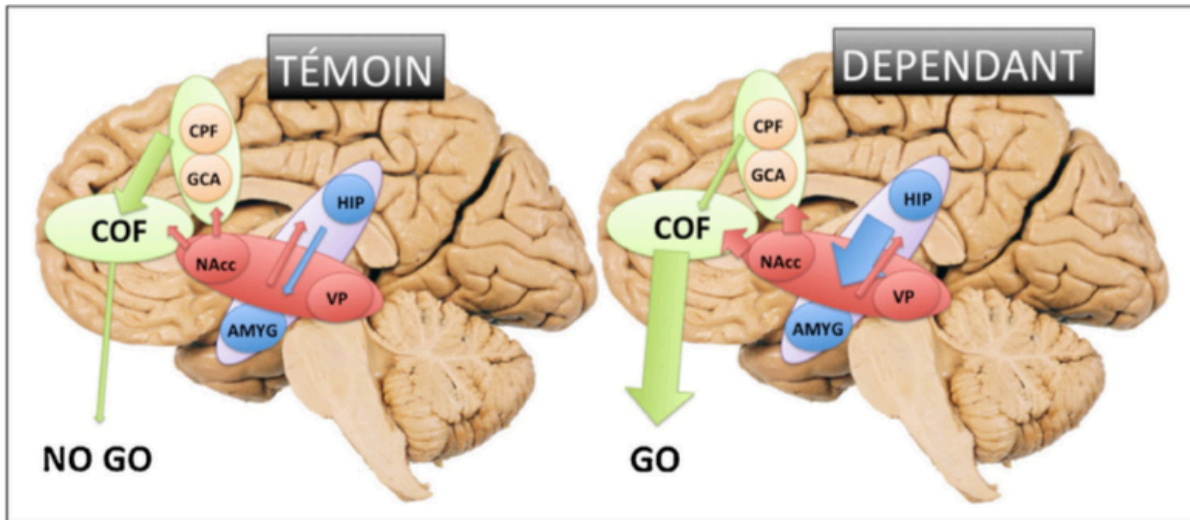


Figure 8 : Régulation du circuit cérébral de la récompense chez une personne dépendante et une personne témoin (22)

Les systèmes de régulation du stress, des émotions et de l'humeur régulés par les systèmes GABAergique et glutamatergique sont aussi impliqués.

### **b. Les systèmes GABAergique et glutamatergique**

Le GABA ou Acide Gamma-Amino Butyrique est le neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (SNC) le plus abondant alors que le Glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur. Leurs concentrations sont à l'équilibre dans l'organisme et permettent de maintenir une stabilité (*Figure 9 : a*). Cependant les récepteurs NMDA du glutamate et GABA<sub>A</sub> du GABA interagissent particulièrement avec l'alcool.(22)

En effet, l'alcoolisation chronique va entraîner une hyperstimulation du système GABAergique, le cerveau va alors enregistrer cette hyperstimulation comme faisant partie d'une nouvelle donnée et va stimuler la production de glutamate pour compenser cette « sur-stimulation » et retrouver un équilibre (*Figure 9 : c*).

Mais lors d'un arrêt des consommations, le taux de GABA circulant va lui diminuer (car il était augmenté par la consommation d'alcool) alors que celui du glutamate va rester « haut » (comme il résulte d'une adaptation cérébrale) (*Figure 9 : d*). Cette hyperstimulation glutamatergique va être responsable de l'apparition des symptômes du sevrage. (21)

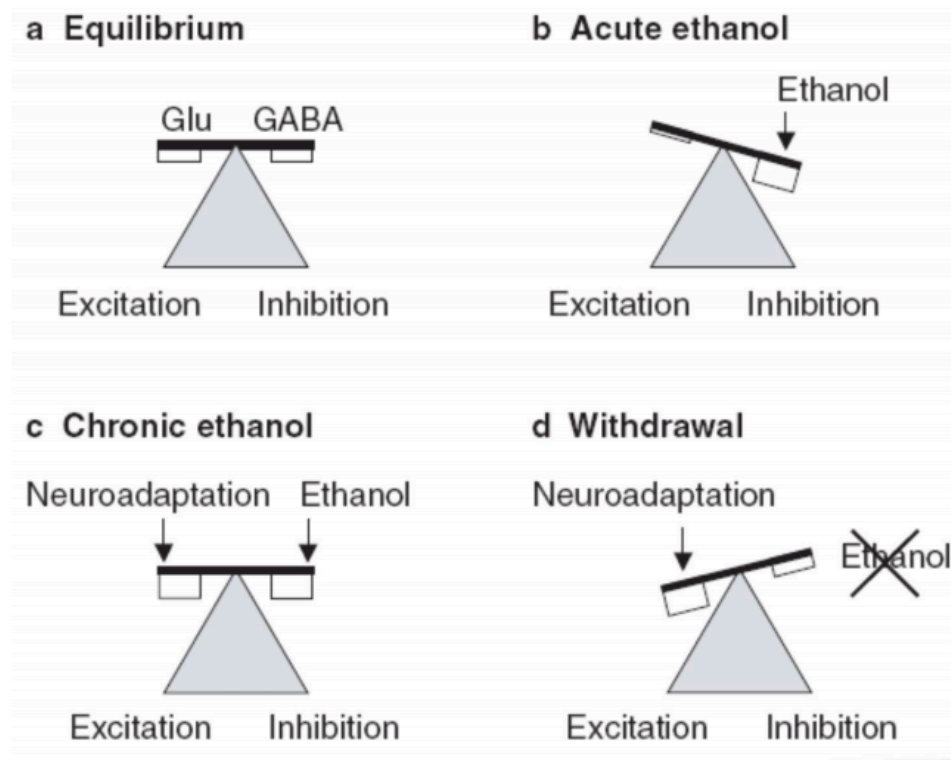


Figure 9 : Equilibre entre le neurotransmetteur inhibiteur (GABA) et le neurotransmetteur excitateur (Glutamate) (20)

### c. Les autres systèmes mis en jeu

- Chez une personne ne consommant pas de manière chronique de l'alcool, **les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques** régulent le système dopaminergique par inhibition mutuelle. Sous l'action de l'alcool, ces inter-régulations disparaissent conduisant à une dérégulation du système dopaminergique s'exprimant par une émotion « exacerbée et incontrôlable ». Ces anomalies persistent, elles aussi, plusieurs mois après l'arrêt des produits.
- Le système opioïdérique endogène est composé de trois récepteurs différents : mu, delta et kappa. En cas d'addiction, **les transmissions opioïdériques** se modifieraient en faveur de la signalisation kappa/dynorphine à l'origine d'une sensation de tension interne. (24)

- Au niveau de l'amygdale, on observe une augmentation de la libération de **corticolibérine** (ou Corticotropin-releasing factor) au fur et à mesure que l'addiction s'installe. Lors du sevrage, sa libération est très forte et favorise le comportement anxieux. (25)
- Les récepteurs CB1 du **système endocannabinoïdique**, dont le rôle est de favoriser la libération de dopamine lors d'une alcoolisation aiguë, sont aussi touchés lors d'une alcoolisation chronique. En effet leur nombre diminue ce qui pourrait « contribuer à l'état émotionnel négatif, aux difficultés à gérer le stress et donc à un risque de rechute. » (22)

#### **d. Les théories neurobiologiques de l'addiction**

Différentes « théories » complémentaires ont été recensées et interviennent à différentes étapes de la mise en place de l'addiction. (Figure 10) Le parcours du plaisir à la dépendance est assez complexe.

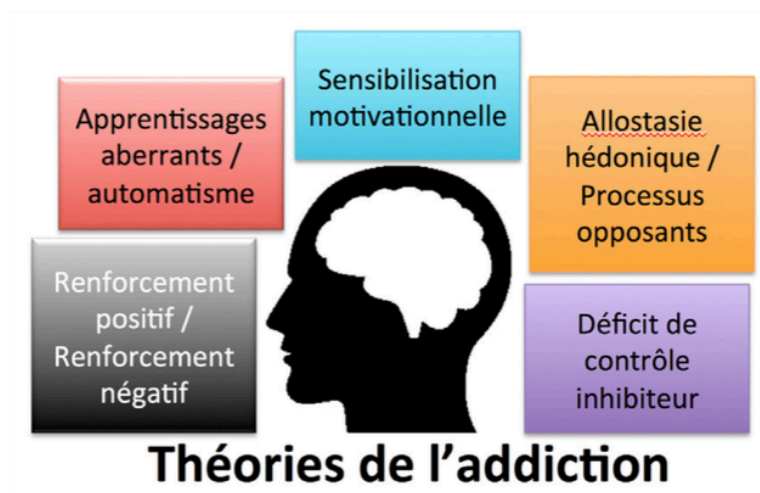


Figure 10 : Les théories de l'addiction (22)

Les consommations aiguës d'alcool, ou autres substances psychoactives, activent le circuit de la récompense et produisent une sensation de plaisir. Ce plaisir entraîne la répétition et le maintien de la consommation, c'est ce qu'on appelle le **renforcement positif**.

Lors d'une consommation chronique, le comportement sera maintenu non plus pour procurer la sensation de plaisir mais pour soulager les effets négatifs du sevrage.

Les quantités devront être augmentées pour contrer le phénomène de tolérance. C'est le **renforcement négatif**. (Figure 11)

On observe aussi une augmentation de la motivation pour la consommation. L'éthanol rend le cerveau hypersensible au produit et aux stimuli environnementaux qui lui sont associés. L'individu accorde alors beaucoup moins d'importance aux autres intérêts, objectifs et motivations qui sont devenus secondaires par rapport au besoin obsédant du produit. Le comportement devient alors incontrôlable et compulsif. C'est la théorie de la « **sensibilisation motivationnelle** ». (Figure 11)

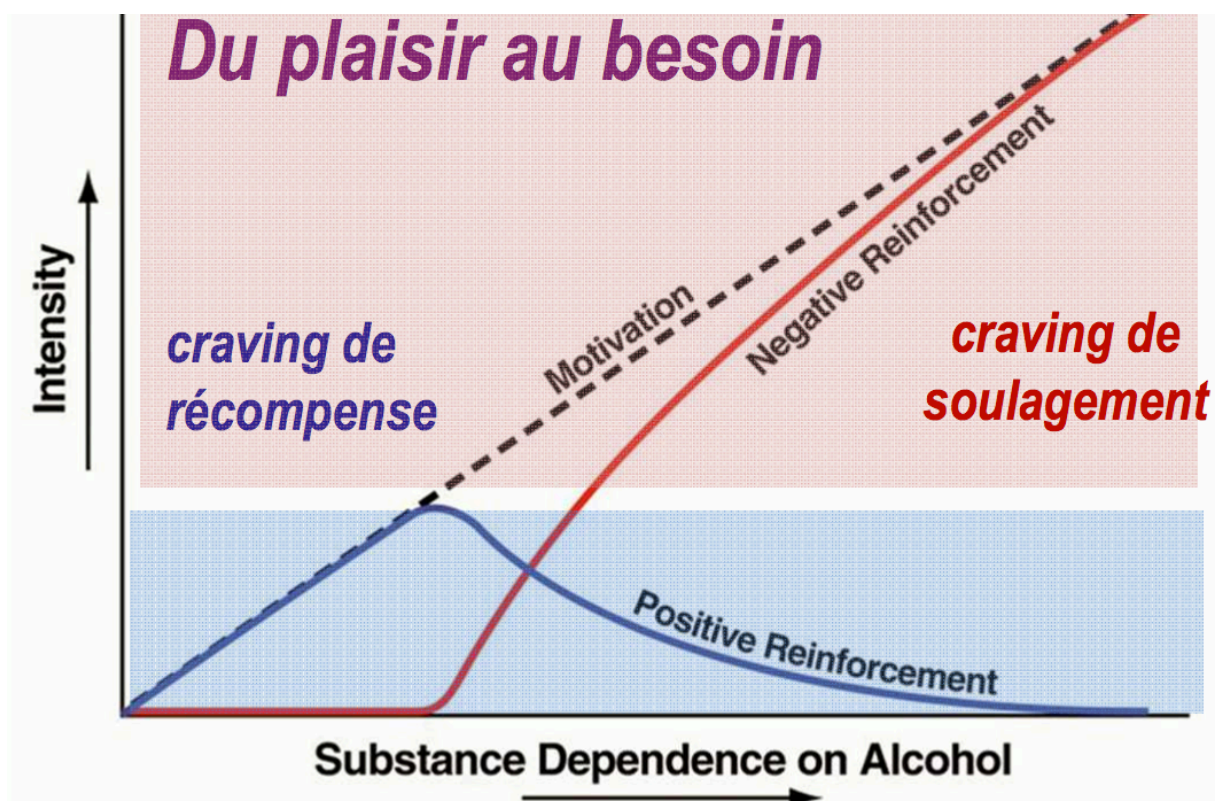


Figure 11 : Renforcement positif, renforcement négatif et sensibilisation motivationnelle (26)

La consommation aiguë de l'alcool met en jeu une structure cérébrale appelée le striatum ventral, région aussi appelée « centre de la motivation », alors que la consommation chronique fait intervenir le striatum dorsal, région impliquée dans les habitudes comportementales. Ce changement de la zone cérébrale qui intervient explique que le comportement devient reflexe, inflexible et non motivé par un objectif. C'est la théorie des « **apprentissages aberrants ou de l'automatisme** ».

**La théorie de « l’allostase hédonique »** s’explique, elle, par la mise en place de processus de neuro-adaptation face à la sur-stimulation chronique des neurones par l’alcool. On observe, par exemple, une diminution de la sensibilité du système dopaminergique, mais aussi une augmentation de la concentration en glutamate pour contrer l’élévation du taux de GABA engendrée par la consommation d’alcool.

Et il existe une dernière théorie, celle dit du « **déficit de contrôle inhibiteur** » en cas de consommation chronique qui explique l’hypoactivité des fonctions exécutives, de planification et de jugement et donc la perte de contrôle sur la consommation. (22)  
(21)

Toutes ces modifications neurobiologiques vont persister longtemps même après un arrêt de longue durée. Elles sont fréquemment à l’origine des rechutes. (25)

#### **e. Le craving**

La notion de *craving* est centrale dans la problématique addictive. Le craving se définit comme étant « une envie irréprouvable de consommer une substance ou d’exécuter un comportement gratifiant alors qu’on ne le veut pas à ce moment là. » Son expression clinique, les mécanismes physio-pathologiques mis en jeu mais aussi sa persistance des mois, voire années, chez le sujet sevré le différencient du syndrome de sevrage. (25) L’emploi de l’anglicisme « *craving* » est maintenu en France car aucune traduction idéale n’a été trouvée.

C’est un des critères de diagnostic du trouble de l’usage du DSM-V.

La complexité de ce phénomène et son aspect multidimensionnel expliquent la difficulté à le définir et à le mesurer. En effet, plusieurs modèles théoriques tentent de l’intégrer. Parmi ces modèles on retrouve la théorie du conditionnement, les théories cognitives ou encore les théories psychobiologiques.

**La théorie du conditionnement** date de 1948, elle relie le craving aux « cues » (stimuli associés à l’usage de la substance). Dans ces stimuli sont répertoriés des éléments directement liés à l’usage comme le matériel utilisé ou bien

la substance en elle-même, mais aussi l'environnement ou encore les contextes liés à la consommation. Cependant de nombreuses variations interindividuelles sont observées.

Pour **les théories cognitives**, les bases du « *craving* » ne résident pas uniquement sur l'envie de boire, mais elles sont aussi sous-tendues par un réseau de processus affectifs, motivationnels et cognitifs. Plusieurs sortes de craving sont alors décrits d'après ces théories. La recherche des effets plaisants, euphorisants et stimulants de l'alcool est qualifiée de craving de récompense. Tandis que le craving d'apaisement est lié à la recherche de sensation de soulagement. (27)(25)

Une fois de plus, de nombreuses variations interindividuelles sont répertoriées.

Au delà de l'aspect psychologique évoqué ci-dessus, des mécanismes neurobiologiques jouent probablement aussi leur rôle dans ce processus complexe, décrit dans **les modèles psychobiologiques**. (27)

La notion de craving étant souvent liée à celle de rechute, le contrôle du craving apparaît aujourd'hui comme une cible privilégiée pour l'élaboration des traitements.

Il est important de noter que en comparaison aux autres substances, le craving pour l'alcool serait moins intense. Mais la consommation d'autres substances, comme le tabac par exemple, augmenterait le craving pour l'alcool.

**Il est aujourd'hui indéniable que le craving fait partie des « éléments incontournables dans le diagnostic et la prise en charge de l'addiction ».** (22)

#### ***f. Neuroplasticité***

L'allostasie entraînée par la consommation chronique d'alcool va en plus modifier la transmission synaptique, l'excitabilité neuronale mais aussi la morphologie des neurones et leur nombre de connexions (plasticité structurale). On observe notamment des phénomènes de plasticité synaptique et structurale des différents types de récepteurs du GABA et du glutamate. Cette « mémoire pathologique » persiste longtemps après l'arrêt de la consommation et peut favoriser le risque de rechute. (28)



## **II. Prise en charge médicamenteuse du syndrome de sevrage d'alcool**

### **1. Définition, signes cliniques et complications**

#### **A. Définition**

Le sevrage définit « l'arrêt de la consommation d'alcool, qu'il soit accidentel, imposé par certaines circonstances ou qu'il s'inscrive dans une perspective thérapeutique chez le patient présentant un mésusage d'alcool. » Cette situation peut alors entraîner un syndrome de sevrage. (12)

La notion de syndrome de sevrage est décrite par l'OMS comme étant un « ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable ; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive ». En effet, uniquement les deux tiers des personnes dépendantes observeront un syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation de la substance. Le syndrome de sevrage a une durée limitée, il dépend du produit et de sa quantité consommée avant l'arrêt. (29) (30)

Comme vu précédemment, ce syndrome de sevrage d'alcool apparaît suite aux neuroadaptations liées à la consommation chronique d'alcool. Les symptômes observés sont, majoritairement, liés à la diminution d'activité de la fonction GABAergique et à l'augmentation de celle glutamatergique.

Lors de la prise en charge du patient, l'équipe médicale va devoir évaluer le risque pour chaque patient de présenter un syndrome de sevrage à l'arrêt des consommations d'alcool. En fonction de l'intensité probable de ce syndrome et de la survenue de ses complications (crise convulsive, delirium tremens), le sevrage sera organisé soit en ambulatoire soit en milieu hospitalier.

## B. Signes cliniques

Les signes cliniques observés lors d'un sevrage sont, de manière générale, l'inverse de ceux observés lors d'une intoxication aiguë à cette même substance. Pour l'addiction à l'alcool, le syndrome de sevrage apparaît entre 6 et 48H après l'arrêt des consommations. Il est maximal pendant les premières 72h et peut persister jusqu'à 7 à 10 jours.

Il est important de noter que le taux d'alcoolémie n'a pas besoin d'être nul pour que les symptômes de sevrage apparaissent.

Les **symptômes fréquemment observés** sont en partie psychiques mais aussi physiques.

- Sur le plan psychique : anxiété, insomnie, cauchemars, irritabilité, agitation psychomotrice, craving
- Sur le plan physique :
  - o des troubles neurovégétatifs : sueurs, tremblements, tachycardie, hypertension artérielle
  - o des troubles digestifs : vomissements, nausées, anorexie, diarrhée

Si pour la **CIM-10**, on ne retrouve pas un nombre de critère minimum pour diagnostiquer un sevrage, pour **le DSM-V**, la présence de 4 critères parmi ceux-ci dessous :

- l'arrêt ou la réduction de la consommation d'alcool
- la présence d'au moins 2 critères parmi les suivants, après l'arrêt ou la réduction :
  - o Hyperactivité neurovégétative
  - o Augmentation du tremblement des mains
  - o Insomnie
  - o Nausées et vomissements
  - o Hallucinations ou illusions transitoires visuelles, tactiles ou auditives
  - o Anxiété
  - o Crises convulsives tonico-cloniques généralisées

- « Les symptômes décrits entraînent une souffrance significative cliniquement, ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants
- Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental. » (31)

En l'absence de prise en charge adaptée, ces symptômes peuvent s'aggraver et entraîner des complications. (29)(30)(32)

### **C. Complications**

Il existe plusieurs complications possibles au syndrome de sevrage d'alcool. On retrouve principalement : les convulsions et le delirium tremens. Elles sont toutes les deux potentiellement mortelles.

#### **a. Les convulsions de sevrage**

Ces convulsions apparaissent généralement dans les 24 premières heures après l'arrêt des consommations mais peuvent survenir entre 5 et 21 jours après. Ce sont majoritairement des crises généralisées tonico-cloniques qui nécessitent une prise en charge médicale rapide. (28)

Ce type de crise convulsive est caractérisée par la présence de deux phases : une première dite « tonique » qui comprend une perte de connaissance du sujet avec contraction de l'ensemble du corps et la deuxième dite « clonique » avec des secousses musculaires. En l'absence de traitement, le patient risque d'évoluer vers un état de mal épileptique avec un risque de décès important.

La notion de « mal épileptique » correspond à un état de souffrance cérébrale lié à une persistance de la crise généralisée empêchant une reprise de conscience. (30)(33)(34)

**b. Le delirium tremens**

Le *delirium tremens* est une des complications les plus sévères du sevrage d'alcool. C'est un « état de confusion agitée et délirante » qui est potentiellement mortel.

On pourra alors observer chez le patient :

- Un syndrome confusionnel
- Une agitation
- Des propos incohérents
- Un délire onirique avec vécu délirant intense
- Une inversion du rythme nyctéméral (c'est-à-dire une inversion du rythme « jour/nuit »)
- Des hallucinations visuelles avec des zoopsies (ce sont des visions d'insectes, d'animaux)
- Des scènes d'agression qui peuvent être la cause de réactions de frayeur chez le patient

Mais on retrouve aussi : des signes de sevrage intenses, des sueurs profuses, une déshydratation, une modification de la tension, une tachycardie, des troubles du rythme, un fébricule.

L'apparition des premiers signes doit être rapidement décelée.

Des crises d'épilepsie voire un état de mal peuvent survenir et constitueront des signes de gravité.(35) (30)

La mortalité est d'environ 1 à 8% chez les patients hospitalisés.

## 2. La prise en charge médicamenteuse du sevrage d'alcool

Le prise en charge médicamenteuse du sevrage a pour but **d'aider le patient** en soulageant son inconfort, en diminuant les symptômes du sevrage ou encore en prévenant l'apparition d'éventuelles complications.

Elle nécessite l'intervention d'une équipe médico-psychosociale avec des degrés d'approche variables en fonction des besoins et des envies évalués. On proposera un « accompagnement global et un parcours de soins » adapté au patient. Le consentement motivé de la personne est nécessaire à l'élaboration de ce parcours de soins. Il est aussi important de noter que plus le patient sera informé sur le déroulement du sevrage, meilleure sera sa gestion.

En cas de consommation de tabac associée, il sera proposé et encouragé un sevrage combiné.

La prise en charge du sevrage peut se faire en **ambulatoire** ou en **hospitalisation**.

Le sevrage en ambulatoire est à favoriser et représente la majorité des cas. Il permet au patient le maintien de ses occupations personnelles et professionnelles. Une intervention médicale rapprochée et l'implication de l'entourage sont nécessaires à son bon déroulement.

Le sevrage en institution, dit résidentiel, constitue 10 à 30% des sevrages. Il permet une surveillance continue du patient. Il sera indiqué en cas de :

- antécédent de delirium ou de crise d'épilepsie
- consommation associée à la prise d'autres substances psychoactives avec dépendance
- suspicion de syndrome de sevrage sévère
- comorbidité sévère ou instable
- situation sociale précaire
- grossesse

Mais il peut aussi être vivement conseillé chez certaines personnes en cas de :

- échecs de sevrages ambulatoires répétés
- faible soutien de l'entourage (12)

Cependant, il n'existe pas une seule sorte de syndrome de sevrage, sa sévérité et sa durée seront fonction de l'individu.

Plusieurs **échelles d'évaluation** existent pour mesurer la sévérité d'un sevrage. On retrouve principalement l'index de Cushman et l'échelle CIWA-Ar (Clinical institute withdrawal assessment-alcohol revised). Elles sont utilisées par le personnel soignant notamment lors des sevrages hospitaliers pour permettre d'adapter la prise en charge médicamenteuse.

En France, c'est le **score de Cushman** qui est le plus souvent utilisé. Dans le service d'addictologie du CHU de Caen, ces scores sont réévalués toutes les quatre heures pendant les 24 premières heures puis en fonction de la sévérité du sevrage il sera mesuré quatre à cinq fois par jour.

Si le score obtenu est inférieur à 7 alors le patient est dit dans un « état clinique contrôlé ». Un score compris entre 7 et 14 correspond un à « état de sevrage modéré » et si le score est supérieur à 14 alors le sevrage est dit « sévère ». (Annexe 4 : Echelle de Cushman (37))

Le **CIWA-Ar** est une méthode d'évaluation clinique qui se base sur dix signes cliniques : nausées/vomissement, tremor, transpiration, anxiété, agitation, troubles tactiles, troubles auditifs, troubles visuels, maux de tête/tête lourde, désorientation dans le temps, l'espace et sur la personne. Chaque réponse à un critère code pour un certain nombre de points. Si le score obtenu est compris entre 0 et 9, l'intensité du syndrome de sevrage est dite « minime ou nulle », un score entre 10 et 19 correspond à une intensité « modérée » et pour un score supérieur à 20 l'intensité du syndrome de sevrage est dite « sévère ». Une fois le patient stabilisé pour un score inférieur à 8, ce test sera réalisé toutes les 6 heures. (16)(36) (Annexe 5 : Echelle d'évaluation de la sévérité du sevrage CIWA-Ar (97))

En fonction du score obtenu, la prise en charge du patient sera adaptée au mieux. Cette dernière comprend majoritairement hydratation, l'utilisation de Benzodiazépines et de vitamines.

## A. Les benzodiazépines

Les benzodiazépines (BZD) sont les molécules utilisées en première intention dans la prise en charge du sevrage d'alcool. Elles appartiennent à la classe pharmacologique des **anxiolytiques**. Ce sont donc des médicaments destinés à prévenir les complications de sevrage, à diminuer l'intensité des symptômes de sevrage et à combattre les composantes psychiques et somatiques de l'anxiété. Lors du sevrage d'alcool, on préférera l'utilisation de la voie orale, bien que la voie parentérale puisse être utilisée dans certains cas sévères. (37)

L'effet anxiolytique est produit car les BZD sont des **modulateurs allostériques positifs** des récepteurs GABA-A. C'est-à-dire qu'elles vont venir se fixer sur un récepteur particulier et différent du site actif du GABA. Cette fixation sur un autre site va ainsi, dans les cas des BZD, favoriser la fixation du GABA à son propre récepteur et donc augmenter de manière significative l'ouverture du canal chlore. Ce flux de chlore entraîne l'effet anxiolytique. (38) (*Figure 12 : Mécanisme d'action des BZD*)

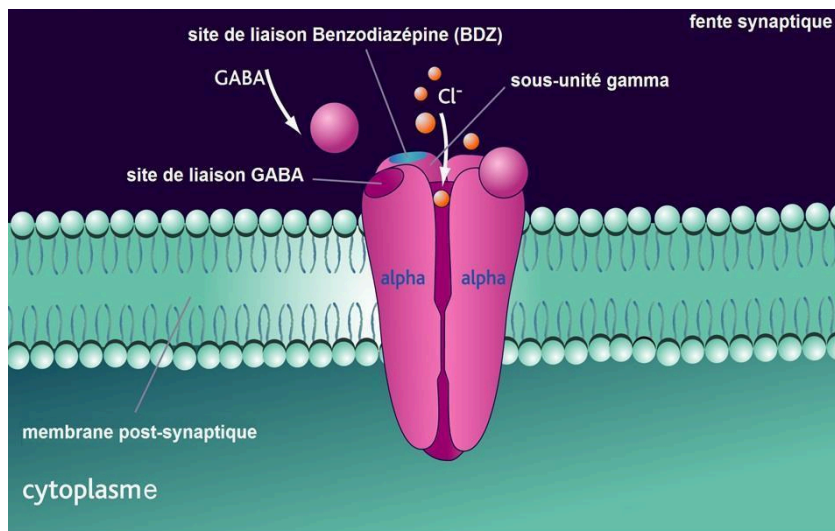


Figure 12 : Mécanisme d'action des BZD (38)

En plus d'être anxiolytiques, les BZD ont des propriétés myorelaxantes, anti-convulsivantes, sédatives, hypnotiques et amnésiantes. Ces dernières caractéristiques rendent donc l'utilisation des BZD encore plus intéressante dans le cadre du sevrage d'alcool. Il est cependant important de noter que les BZD ont un potentiel addictogène non négligeable et peuvent entraîner un risque de dépression respiratoire.

Si toutes les BZD ont une efficacité similaire dans la prise en charge du sevrage d'alcool, on favorisera l'utilisation des molécules à demi-vie longues. En effet, ces BZD à demi-vies longues ont une « meilleure stabilité de leur concentration ». Parmi ces BZD à demi-vie longue, on retrouve le **Diazépam**. Sa demi-vie d'élimination est comprise entre 32 et 47H. Cette dernière ainsi que sa rapidité d'action (Tmax compris entre 0,5 et 1,5H) et son excellente biodisponibilité (entre 80 et 100%) en font une des molécules recommandées en première intention.

Le Tmax d'une molécule représente le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique de cette molécule soit maximale.

La biodisponibilité est « la fraction de dose administrée qui atteint la circulation générale ». (39)

Le mécanisme de la plupart des BZD étant hépatocellulaire, il faudra veiller à adapter la prescription en cas d'insuffisance hépatique (IH). En plus de l'ajustement de posologie, l'utilisation de BZD à demi-vie longue sera évitée. (35)

Si l'insuffisance hépatocellulaire est sévère alors toutes les BZD sont contre-indiquées en raison du risque d'encéphalopathie hépatique. Cependant si le stade sévère n'est pas atteint alors on pourra utiliser des molécules à demi-vie courte comme l'**Oxazépam**. En effet, elle subit un faible effet de premier passage hépatique et son élimination rénale n'est pas impactée en cas d'insuffisance hépatique. (37)(40)

Devant le risque de dépression respiratoire, l'insuffisance respiratoire et l'apnée du sommeil sont aussi des contre-indications à la prise de BZD. L'utilisation concomitante d'autres molécules dépresseurs du système nerveux central (SNC) est à prendre en compte tout comme les spécificités pharmacocinétiques de la molécule utilisée.



Des **tableaux d'équivalence** ont été mis en place entre les différentes benzodiazépines pour faciliter leur usage. (Tableau 1 : Equivalence de posologie et caractéristiques de plusieurs benzodiazépines (37)(41)(42)(43)(44)(45))

Molécules	Diazépam	Oxazépam	Lorazépam	Clorazépate	Alprazolam
Équivalence de posologie	10mg	30mg	2mg	15mg	1mg
T1/2 d'élimination plasmatique (en Heures)	32 à 47	8	10 à 20	30 à 150	10 à 20
Métabolites	Deux métabolites actifs	Un métabolite inactif	Plusieurs métabolites inactifs	Deux métabolites actifs	Un métabolite actif
Impact de l'insuffisance hépatique (IH)	Demi-vie augmentée en cas d'IH	Demi-vie <b>inchangée</b> en cas d'IH	Demi-vie augmentée en cas d'IH	Demi-vie augmentée en cas d'IH	Demi-vie augmentée en cas d'IH

Tableau 1 : Equivalence de posologie et caractéristiques de plusieurs benzodiazépines (37)(41)(42)(43)(44)(45)

Classiquement on observe deux schémas de prescription de BZD différents pour le sevrage :

- Prescription de doses fixes sur 24 heures : la dose de charge va dépendre de l'évaluation clinique du patient, de son profil de consommation, de ses possibles antécédents de sevrage. Ensuite, selon sa réponse, la dose sera réduite progressivement. La durée du traitement ne doit pas excéder sept à dix jours.

Exemples :

. Un comprimé de diazépam 10mg toutes les 6 à 12H pendant deux à trois jours selon le patient. Puis diminution d'un comprimé par jour jusqu'à arrêt.

. Deux comprimés trois fois par jour de diazépam 10mg le premier jour puis diminution de 10mg par jour jusqu'à arrêt.

Cette méthode s'applique notamment pour les sevrages ambulatoires.

- Prescription personnalisée et adaptée aux symptômes : ce schéma se base sur l'utilisation des échelles d'évaluation du score de sevrage. Le traitement mis en place est donc fonction du score obtenu. Ce type de prescription permet de réduire la durée du traitement et les quantités prescrites mais il nécessite la présence d'une équipe médicale pour pouvoir évaluer l'état du patient plusieurs fois par jour, de manière régulière. Cette méthode s'applique donc pour un sevrage résidentiel. En cas de syndrome de sevrage modéré à sévère avec antécédent de convulsion ou de complications de sevrage, une dose de charge pourra être administrée au patient. (46)

Les BZD sont généralement bien tolérées et leurs effets indésirables connus. Parmi ces effets indésirables on retrouve : troubles de la mémoire, somnolence, asthénie, sensations ébrieuses, confusion, ataxie, risque de dépression respiratoire et de dépendance. Une surveillance attentive sera donc nécessaire pendant la durée du traitement. (37)

L'intérêt de l'utilisation des BZD dans le sevrage d'alcool, comparé à l'utilisation d'un placebo, a été prouvé dans une étude datant de 2010. (47)

En dehors du sevrage, l'utilisation des BZD chez une personne ayant un mésusage d'alcool est déconseillée. En effet le risque de dépendance croisée, entre l'alcool et les benzodiazépines, est accru tout comme le risque de dépression respiratoire. La réalisation d'un sevrage combiné alcool-BZD nécessite d'augmenter les posologies initiales de la BZD utilisée et de choisir une BZD avec une demi-vie longue afin d'éviter les fluctuations de sa concentration. (48)(49)

## **B. Vitaminothérapie et hydratation**

Les personnes ayant un trouble de l'usage d'alcool sont bien souvent carencées en vitamines. Le sevrage étant un moment à risque pour la survenue de complications, une vitaminothérapie sera mise en place dès le début de cette période. Parmi les vitamines prescrites on retrouve particulièrement la vitamine B1 (thiamine) mais aussi la vitamine PP, la vitamine B6 et la vitamine B9.

### **a. Thiamine (Vitamine B1)**

La thiamine est une vitamine hydrosoluble d'origine alimentaire uniquement. Aucune synthèse endogène ne peut-être réalisée. Elle est présente surtout dans les céréales, les noix, les haricots secs, les pois, le soja et la viande. Les besoins journaliers sont de 1,1 à 1,2 mg/jour. Notre organisme possède un stock imité d'environ 25-30mg qui se trouve dans le foie principalement, le cœur, les reins et les muscles. (50) Elle joue un rôle dans la dégradation des acides cétoniques et dans la voie des pentoses. (51)

L'absorption gastro-intestinale de la thiamine est diminuée en présence d'éthanol et/ ou en cas de malnutrition. En effet, 30 à 80% des personnes « alcoolo-dépendantes » présentent des signes de carence. Un déficit en thiamine, ou béribéri, est donc souvent fréquent chez les personnes ayant un usage à risque d'alcool. Deux types de manifestations cliniques existent : le béribéri humide (ou cardiaque) avec la présence d'oedèmes liés à une décompensation cardiaque et le béribéri sec (ou neurologique) avec la présence de neuropathies périphériques voire une encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Cette dernière est une urgence médicale. (50)

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke s'exprime par un syndrome confusionnel, des signes oculomoteurs, un syndrome cérébelleux statique (= « ensemble de

symptômes liés à une lésion du cervelet et/ou des voies nerveuses en relation avec » (52)) et une hypertonie oppositionnelle. Cette complication est plutôt rare mais mortelle dans 20% des cas.

Afin de prévenir cette possible complication, la prescription de thiamine est systématique pour chaque patient débutant un sevrage. En première intention, la vitamine B1 sera prescrite par voie orale au rythme de 500mg/j pendant 5 jours puis 250mg/j pendant une quinzaine de jour. En cas de signes de « malnutrition, de consommation importante d'alcool et de retentissement sur la santé », l'administration sera parentérale (« du fait des problèmes d'absorption ») les cinq premiers jours. (12)

Il faudra cependant être vigilant pour les patients ayant une supplémentation en glucose, en effet cet apport peut augmenter le risque de survenue des troubles neurologiques. (12)

En France, la thiamine seule est disponible sous les noms de spécialité Bénerva® et Bévitine®. Il existe aussi des spécialités où la thiamine est associée à d'autres vitamines comme la vitamine B6 dans le Princi B® et Vitamine B1B6 BAYER®

Le non-remboursement de cette complémentation s'avère être un frein à son utilisation dans certaines situations sociales précaires.

#### ***b. Autres vitamines***

D'autres vitamines peuvent aussi être administrées chez le patient dénutri. On va pouvoir retrouver :

- **la vitamine PP (ou B3 ou Nicotinamide)** : elle est hydrosoluble et joue un rôle dans le métabolisme énergétique, le fonctionnement du système nerveux ou encore le maintien d'une peau normale. C'est aussi un cofacteur de la vitamine B1 (et de la B6). La carence en vitamine B3, ou pellagre, peut se caractériser par des problèmes de peau, de la diarrhée et une confusion mentale. La vitamine PP est donc souvent prescrite simultanément avec la thiamine, surtout en cas de dénutrition. (53)

- **la vitamine B6 (ou Pyridoxine)** : elle est hydrosoluble et joue un rôle dans le métabolisme des acides aminés (et donc des protéines). Elle doit être prescrite en cas de carence car elle peut favoriser la survenue de crise d'épilepsie. Cependant, au vue de son risque neurotoxique, l'administration ne doit pas excéder un mois. (54)
- **la vitamine B9 (Acide folique)** : elle est impliquée dans la synthèse des bases de l'ADN et ARN, des acides aminés, la formation des globules rouges, le fonctionnement du système nerveux et du système immunitaire. En cas de carence on pourra retrouver une anémie, des troubles digestifs, neurologiques ou encore des atteintes des muqueuses. (55) Une supplémentation est possible en cas de carence (12,37)

Si la supplémentation vitaminique s'avère être très importante dans cette étape qu'est le sevrage, l'hydratation joue elle aussi un rôle primordial.

### **c. Hydratation**

Lors d'un sevrage d'alcool, il sera important de prêter attention aux apports hydriques. En prophylaxie du sevrage, on préconise un apport aux alentours de 1,5 litres d'eau par jour. Mais quand le sevrage est avéré, les apports doivent être augmentés à environ 2L (voire plus si nécessaire), pour « compenser les pertes » liés aux vomissements, sueurs et diarrhées qui font partie des symptômes de ce syndrome.

Cependant, il faudra aussi être vigilant sur le fait d'éviter une hyperhydratation et surveiller les éventuels troubles électrolytiques. (37)

A l'issue de ce sevrage, le patient va alors entamer la seconde phase de son projet de soins défini avec l'équipe professionnelle. Il s'agit de la phase de maintien de l'objectif personnel, de prévention de rechute. L'objectif que le patient s'est fixé peut être soit un maintien de l'abstinence soit une réduction des consommations. Afin de favoriser la réussite de cette phase, des médicaments addictolytiques sont souvent prescrits en plus de la prise en charge pluridisciplinaire.

Pour faire partie des médicaments addictolytiques, une molécule doit remplir plusieurs critères : « apaiser significativement le craving, ne pas avoir un effet renforçant propre significatif et réduire l'effet renforçant de la co-consommation de la substance ou du comportement d'addiction ». Les médicaments addictolytiques ne sont pas les mêmes que les médicaments de sevrage, ils demandent un réel investissement du patient. La prescription de médicaments addictolytiques ne doit pas être associée à la prescription de molécules psychotropes et la gestion des effets indésirables reste l'élément essentiel pour que le patient n'arrête pas son traitement addictolytique. (56)

### III. Prise en charge médicamenteuse du maintien de l'abstinence d'alcool

#### 1. Définition

Comme décrit précédemment, la prise en charge thérapeutique du maintien de l'abstinence d'alcool fait intervenir différents professionnels de santé et l'utilisation de médicaments addictolytiques. Ici, nous nous intéresserons à la prise en charge médicamenteuse de ce maintien de l'abstinence. Aujourd'hui plusieurs molécules addictolytiques sont disponibles sur le marché français pour cette indication. On y retrouve : l'**Acamprosate** (AOTAL®) et la **Naltrexone** (REVIA®). Ces deux molécules sont les traitements de première intention dans le maintien de l'abstinence d'alcool en France.

Il est cependant important de préciser que la prise de médicament doit nécessairement être associée à un suivi psychologique.

#### 2. Acamprosate

##### A. Présentation et posologie

L'Acamprosate est une molécule appartenant à la liste II et se présente sous la forme de comprimés gastro-résistants dosés à 333mg. Elle fait partie de la famille des médicaments addictolytiques. Son service médical rendu (SMR) est considéré comme important d'après l'HAS alors que son amélioration du service médical rendu (ASMR) est dite « inexistante » (= V) . (57)

Les comprimés sont administrés **au rythme de** :

- **2 comprimés matin, midi et soir** pour les personnes pesant plus de 60kg
- 2 comprimés le matin, 1 le midi et 1 le soir pour les moins de 60kg

Si la tolérance digestive est bonne, il sera alors conseillé de prendre ces comprimés en dehors des repas afin d'améliorer la biodisponibilité.

Contrairement aux autres traitements, l'Acamprosate sera instauré le plus rapidement possible après l'arrêt des consommations.

La durée de traitement conseillée est de 1 an mais il n'y a pas de maximum tant que le patient y trouve un bénéfice. (58)

## **B. Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action de cette molécule n'est pas totalement connu. Bien que sa structure soit similaire à celle d'acide aminé comme le GABA, il semblerait que l'effet majoritaire soit une action antagoniste des récepteurs glutamatergiques. Après 5 à 7 jours de traitement, l'état d'équilibre est atteint.

Son mécanisme d'élimination est exclusivement rénal et sous forme inchangée.

## **C. Contre-indications et effets indésirables**

### **a. Contre-indications**

Seules trois situations entraînent une contre-indication à l'usage de l'Acamprosate. Il s'agit de :

- l'hypersensibilité à la substance
- insuffisance rénale
- l'allaitement

### **b. Effets indésirables**

La liste des effets indésirables comprend majoritairement des effets digestifs avec diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, flatulences. Mais aussi des affections cutanées ou encore une diminution de la libido, une frigidité voire une impuissance.

Parmi les effets indésirables recensés, la **diarrhée** est celui qui est le plus fréquent et sa survenue est dose-dépendante.

## **D. Interactions**

L'Acamprosate ne semble pas interagir avec d'autres substances médicamenteuses en cas d'administration concomitante.

Il est à noter que la prise simultanée d'alcool n'entraîne pas d'interaction avec l'acamprosate.



## E. Etudes

Une publication de la Rösner et coll. (59), datant de 2011, a cherché à déterminer l'efficacité et la tolérance de l'acamprosate comparé au placebo ou à d'autres traitements pharmacologiques.

Cette méta-analyse regroupe 24 essais réalisés sur 6915 patients décrits comme dépendants à l'alcool selon les critères diagnostiques du DSMIV. 3563 patients ont été traités par acamprosate, 2929 par placebo et 402 avec naltrexone. La prise de traitement a duré au minimum 4 semaines et tous les essais ont été réalisés en double-aveugle.

### Deux types de résultats :

- des résultats dits primaires qui sont les résultats de paramètres considérés comme constitutifs des conclusions sur l'efficacité. Ces paramètres sont : recommencer à consommer de l'alcool et durée d'abstinence cumulée
- des résultats dits secondaires qui sont les résultats de paramètres qui n'ont qu'une valeur complémentaire dans l'interprétation. Ces paramètres sont : revenir à une consommation excessive d'alcool, dosage de Gamma GlutamylTranspeptidases (GGT) et la présence d'effets secondaires.

### Pour les résultats primaires :

- Par rapport au placebo : l'acamprosate a permis de réduire considérablement le risque de consommer de l'alcool et d'augmenter significativement la durée d'abstinence cumulée. En effet le risque de reprise serait diminué de 86% et la durée d'abstinence cumulée serait augmentée de 11%.
- Par rapport à la Naltrexone : aucune différence significative

### Pour les résultats secondaires :

- Par rapport au placebo : la différence concernant le résultat du dosage des Gamma GT ou encore la forte consommation d'alcool n'était pas statistiquement significative. La diarrhée est le seul effet indésirable

rapporté plus fréquemment pour l'acamprosate. Le nombre d'abandon pour effets indésirables est 35% plus élevé pour l'acamprosate que pour le placebo. Alors que le nombre d'abandon total (peu importe la raison) est supérieur pour le groupe placebo de 9%.

- Par rapport à la Naltrexone : l'utilisation d'Acamprosate semble entraîner des taux plus importants de GGT et un risque plus important de diarrhées. Aucune autre différence statistiquement significative n'est observée pour les autres résultats secondaires.

Les auteurs en ont donc conclu que malgré des effets qui semblent plutôt modérés, l'acamprosate semblait être une molécule efficace et sans danger pour les patients.

(59)

Cependant, comme il a déjà été spécifié auparavant, un traitement par Acamprosate seul ne pourra pas être concluant. Une prise en charge addictologique globale doit obligatoirement y être associée.

### **3. Naltrexone**

#### **A. Présentation et posologie**

La Naltrexone est une molécule appartenant à la liste I de la Pharmacopée Française et se présentant sous la forme de comprimés pelliculés sécables de 50mg. C'est un antagoniste des opiacés, majoritairement pour les récepteurs  $\mu$  et de manière plus faible pour les récepteurs  $\kappa$  et  $\delta$ . Elle fait partie de la famille des médicaments addictolytiques. Son SMR est considéré comme important d'après l'HAS alors que son ASMR obtient la valeur de V, c'est-à-dire inexistant.

Le traitement par Naltrexone est instauré à la fin de la période de sevrage à la posologie d'un comprimé par jour par voie orale. Une durée minimum de 3 mois est recommandée mais il n'y a pas de durée maximale.

#### **B. Mécanisme d'action**

La Naltrexone, comme dit précédemment, est un antagoniste aux opiacés. Ses récepteurs sont situés au niveau central et périphérique. Son action dans la prise en charge de l'abstinence d'alcool n'est pas totalement connue. L'hypothèse actuelle repose sur le blocage de l'augmentation de la sécrétion d'opioïdes endogènes entraînée par le mésusage d'alcool.

L'administration orale permet une absorption quasi-complète de la molécule et l'obtention, en une heure environ, de sa concentration plasmatique maximale.

L'hydroxylation hépatique va mener à la transformation en deux métabolites. Le 6-beta-naltrexol, qui est le métabolite majoritaire, possède une action pharmacologique proche de celle de la naltrexone.

La demi-vie plasmatique est de 4H pour la naltrexone, et de 12H pour le 6-béta-naltrexol.

L'élimination est principalement rénale.

## **C. Contre-indications et effets indésirables**

### **a. Contre-indications**

Les contre-indications absolues à l'usage de la Naltrexone sont :

- une hypersensibilité à la molécule ou à un des excipients
- une insuffisance hépatique sévère
- une hépatite aiguë
- une insuffisance rénale sévère
- des sujets dépendants ou consommateurs d'opiacés (car risque de syndrome de sevrage)
- en association avec les analgésiques morphiniques de palier III, les morphiniques agonistes-antagonistes et les morphiniques en traitement de substitution

### **b. Effets indésirables**

Parmi les effets indésirables recensés, on retrouve fréquemment :

- Des affections psychiatriques : nervosité, anxiété, insomnie, irritabilité, troubles affectifs
- Des affections du système nerveux : céphalée, impatience, sensation vertigineuse
- Des affections oculaires : augmentation de la sécrétion lacrymale
- Des affections cardiaques : tachycardie, palpitation, modification de l'électrocardiogramme
- Des affections respiratoires, thoraciques : douleurs thoraciques
- Des affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, constipation
- Des affections de la peau : rash
- Des affections musculo-squelettiques : arthralgie, myalgie
- Des affections des organes reproducteurs : éjaculation retardée, dysérection
- Trouble du métabolisme et de la nutrition : appétit diminué
- Troubles généraux : asthénie, soif, énergie accrue, frissons, hyperhidrose

#### **D. Précautions d'emploi et interactions**

Comme citées précédemment, les associations avec les morphiniques en traitement de substitution, les analgésiques morphiniques de palier III et les morphiniques agonistes-antagonistes sont contre-indiquées. En effet le risque de survenue d'un syndrome de sevrage ou le risque de diminution de l'effet antalgique sont importants. L'association aux analgésiques morphiniques de palier II ou à l'alcool est déconseillée. La première, en raison d'un risque de diminution de l'effet antalgique, et la seconde en raison d'un risque de majoration de l'effet sédatif avec altération de la vigilance.

L'association à des médicaments déprimeurs du système nerveux central est à prendre en compte. En effet, en plus de l'altération de la vigilance, le risque de dépression respiratoire est majoré. (60)

#### **E. Etudes**

Une méta-analyse menée par la Rösner et coll. (61) et publiée en 2010 compare les effets et la tolérance des substances antagonistes opioïdiques (Naltrexone et Nalméfène) à celle d'un placebo dans le traitement de la dépendance alcoolique.

Au total cette méta-analyse regroupe plus de 7700 patients répartis en 50 essais randomisés contrôlés. Sur ces 50 essais, 47 concernaient la Naltrexone et 3 le Nalméfène. Parmi les éléments étudiés on retrouve : la consommation excessive d'alcool (supérieure ou égale à 5 unités pour les hommes et 4 pour les femmes), la survenue d'effets secondaires, le dosage de GGT, le retour à la consommation, la diminution du nombre de jours de consommation d'alcool, la quantité d'alcool consommée.

##### Deux types de résultats :

- les résultats primaires qui concernent des paramètres considérés comme constitutifs des conclusions sur l'efficacité comme : reprendre une consommation, reprendre des consommations excessives et le nombre de jours de consommation.
- les résultats secondaires qui concernent les résultats de paramètres qui n'ont qu'une valeur complémentaire dans l'interprétation comme : le

nombre de jours de forte consommation, la quantité consommée par jour, le dosage des GGT et la survenue d'effets secondaires.

Pour les résultats primaires :

- la naltrexone permet de réduire de 83% le risque de reprendre des consommations excessives d'alcool face au placebo. Cette différence est statistiquement significative
- la diminution des jours de consommations est réduite d'environ 4% avec la naltrexone en comparaison avec un placebo. Cette différence est statistiquement significative
- il n'y a pas de différence statistique significative entre la naltrexone et le placebo pour la notion « reprise des consommations »

Pour les résultats secondaires :

- le nombre de jours de forte consommation ont été réduits significativement d'environ 3%
- la quantité d'alcool consommée par jours a été réduite significativement de près de 11g
- les valeurs de GGT ont été diminuées significativement de 10 unités par litre
- la survenue d'effets indésirables a été significativement supérieure pour les patients prenant la Naltrexone mais ont entraîné un arrêt du traitement dans seulement 1 cas sur 50. Ces effets indésirables concernaient principalement le système gastro-intestinal et la sédation.

La Naltrexone apparaît donc comme un traitement efficace et sécurisé dans le traitement de la dépendance alcoolique. Cependant il est important de noter que l'efficacité de ces résultats reste modérée et que la prise en charge de l'abstinence nécessite aussi une prise en charge à l'aide de programmes psychosociaux et non pas uniquement une prise en charge médicamenteuse. (61)

**En résumé**, l'Acamprosate et la Naltrexone sont deux molécules aux effets modérés mais ce sont, aujourd'hui, les deux seules disponibles sur le marché pour cette indication. (12)

## **IV. Prise en charge médicamenteuse de la réduction des consommations d'alcool**

### **1. Définition**

La réduction de consommation d'alcool est un des objectifs thérapeutiques possibles pour le patient. Elle sera choisie par les patients qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas arrêter complètement leur consommation. Elle peut être une étape avant l'abstinence ou bien un objectif final.

Lorsque le patient choisit comme objectif la réduction des consommations, l'équipe médicale va alors accompagner le patient vers une diminution des consommations en dessous des « seuils d'usage à risque », c'est-à-dire consommer 10 verres ou moins par semaine, pas plus de 2 verres par jour, des jours sans consommation et une absence de consommation dans certaines circonstances (enfance, grossesse, conduite automobile ou travail sur machine, certaines maladies...).

Cependant, même si la quantité d'alcool ingérée après réduction des consommations n'est pas en deçà des seuils d'usage à risque il est important de noter que toute réduction de la consommation sera perçue comme un résultat positif.

Deux médicaments ont aujourd'hui obtenu une autorisation de mise sur la marché pour cette indication : le **Nalméfène (SELINCRO®)** et le **Baclofène (BACLOCUR®)**. Une fois de plus, ces traitements doivent obligatoirement être associés à une prise en charge addictologique globale. (62)(63)

## 2. Nalméfène

### A. Présentation et posologie

Le Nalméfène est une molécule qui appartient à la liste I de la Pharmacopée Française. Commercialisé en 2014, c'est le premier médicament qui obtient une AMM pour l'indication suivante : la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, **ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage** et ne nécessitant pas un sevrage immédiat, en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool.

D'après la Haute Autorité de Santé, le Nalméfène a, pour cette indication, un service médical rendu modéré et apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV). (64)

Le Nalméfène est disponible sur le marché français sous le nom de **SELINCRO®** et sous la forme de comprimés pelliculés de 18,06 mg réservés à la voie orale.

Le Nalméfène est prescrit chez des patients ayant une consommation d'alcool à haut risque et qui ressentent le besoin de diminuer cette consommation. L'initiation du traitement se fait uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste deux semaines après l'évaluation initiale.

La prise de comprimé n'est pas systématique, elle doit se faire chaque jour où le patient anticipe une consommation, idéalement 1h ou 2h avant le moment perçu comme étant à risque de consommer. Si jamais la consommation d'alcool était commencée sans avoir pris le comprimé, il faudrait alors prendre le plus rapidement possible.

La posologie maximale est de **1 comprimé par jour** sur une durée maximale conseillée d'un an. (65)



## **B. Mécanisme d'action**

Le Nalméfène est un **modulateur du système opioïdérique**. Ainsi sa fixation sur les récepteurs opioïdériques entraînera des effets différents selon le type de récepteurs.

Sa fixation sur les récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  va entraîner un effet antagoniste alors que celle sur les récepteurs  $\kappa$  aura une activité agoniste partielle. Cette action sur le système de la récompense réduirait l'envie de boire et donc la consommation d'alcool.

L'absorption du Nalméfène est rapide et la concentration maximale est atteinte environ une heure et demie après la prise.

L'enzyme UGT2B7 est celle qui va principalement métaboliser le Nalméfène en nalméfène-3-O-glucuronide, le métabolite principal. Ce dernier a une activité semblable à celle du Nalméfène.

L'élimination est principalement rénale. (65)

## **C. Contre-indications et effets indésirables**

### **a. Contre-indications**

Cette spécialité sera contre-indiquée pour les patients ayant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, mais aussi en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'insuffisance rénale sévère ou encore un antécédent récent de complication de sevrage d'alcool (convulsions et delirium tremens).

Le Nalméfène se fixant sur les récepteurs opioïdériques, les profils de patients suivant seront contre-indiqués:

- Patients traités par des agonistes opioïdes (analgésiques opioïdériques ou encore médicaments de substitution (méthadone ou buprénorphine))
- Patients dépendants aux opioïdes ou ayant des antécédents récents de dépendance
- Patients présentant des symptômes de sevrage aux opioïdes
- Patients pour lesquels une consommation récente d'opioïdes est suspectée

### **b. Effets indésirables**

Parmi les **effets indésirables recensés**, on retrouve fréquemment (> 1/100) voire très fréquemment (> 1/10) :

- Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit
- Affections psychiatriques : insomnie, troubles du sommeil, état confusionnel, impatiences, baisse de la libido (voire perte de la libido)
- Affections du système nerveux : sensation de vertige, céphalée, somnolence, tremblements, perturbation de l'attention, paresthésie, hypoesthésie
- Affections cardiaques : tachycardie, palpitations
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, sécheresse buccale, diarrhée
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : contractures musculaires
- Troubles généraux : fatigue, asthénie, malaises, sensation d'état anormal, perte de poids (65)

### **D. Interactions**

Au vu des mécanismes pharmacocinétiques du Nalméfène, il serait possible que lors d'un usage sur le long terme avec un inhibiteur puissant de l'UGT2B7 (par exemple : le diclofénac, le fluconazole, l'acétate de medroxyprogestérone, l'acide méclofénamique), la concentration en Nalméfène soit augmentée. Et inversement lors d'une prise concomitante avec un inducteur de cet UGT (dexaméthasone, phénobarbital, rifampicine, oméprazole).

Le Selincro peut rendre inefficace ou moins efficace des spécialités contenant des agonistes opioïdiques comme certains médicaments antitussifs, anti-diarrhéiques ou encore analgésiques.

La prise concomitante d'alcool et de Selincro® n'empêche pas l'apparition des symptômes et conséquences d'une alcoolisation aiguë. (65)

## E. Etudes

Plusieurs études et méta-analyses comparant l'efficacité et la sécurité du Nalméfène à celle d'un placebo ont été publiées.

En 2013, ce sont les résultats d'une analyse en sous-groupe de deux études contrôlées randomisées de 6 mois qui ont été publiés. (66)(67) Leur but était d'étudier l'efficacité et la sécurité de l'utilisation au besoin de nalméfène par rapport au placebo. Ces deux études se sont déroulées dans les mêmes conditions.

Les patients de l'étude ESENSE 1 étaient basés en Allemagne, Finlande, Suède et Autriche alors que ceux de l'étude ESENSE 2 étaient basés en Belgique, République tchèque, France, Italie, Pologne, Portugal et Espagne.

Pour les deux groupes d'études, les patients ont reçu un suivi psychosocial basé sur la motivation et l'amélioration de l'observance.

Au total, ce sont 1322 patients qui ont été suivis dans ces études. Ils présentaient un niveau de risque connu lié à la consommation d'alcool. Mais seulement 667 patients présentaient au moins un niveau élevé de risque à la consommation d'alcool d'après les critères OMS (>60g/j pour les hommes et >40g/j pour les femmes). Ce sont les résultats de ces derniers qui seront retenus.

Les critères principaux observés étaient la consommation totale d'alcool par jour en g/j lors du 6<sup>ème</sup> mois (TAC : Total Alcohol Consumption) et le nombre de jours de forte consommation (> 60g/j pour un homme et > 40g/j pour une femme) (HDD : Heavy Drinking Days).

Les résultats ont indiqué un effet supérieur du nalméfène par rapport au placebo sur les deux critères :

- Une différence de 3,2 jours en ce qui concerne le nombre de jours de forte consommation
- Une différence de 14,3 g/jour lors du 6<sup>ème</sup> mois pour la consommation totale d'alcool.

La conclusion de ces études est que le nalméfène est efficace pour réduire la consommation d'alcool chez les patients présentant au moins une consommation à risque élevé. Cependant, cette efficacité n'est pas significative chez les personnes présentant une consommation à moindre risque. (66)(67)

### **3. Baclofène**

#### **A. Présentation et posologie**

##### **a. Présentation**

Le Baclofène est une molécule qui a été découverte dans les années 1970. La première autorisation de mise sur le marché fût pour son activité myorelaxante d'action centrale en 1974. Il est indiqué pour le traitement chez l'adulte dans les contractures spastiques de la sclérose en plaques, d'origine cérébrale et d'affection médullaire (d'origine infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique).

C'est un médecin français, le Pr Olivier Ameisen, qui a en premier soutenu l'idée que le baclofène pouvait avoir un rôle dans le traitement des patients ayant un trouble de l'usage d'alcool. Ayant lui-même un trouble de l'usage de l'alcool, il a considéré que son utilisation du Baclofène lui avait permis de devenir abstinent. (68)

En 2014, suite à l'augmentation du nombre de des prescriptions de Baclofène hors AMM, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) accorde une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour l'utilisation du Baclofène dans « le traitement de la dépendance alcoolique ».

Une RTU est une procédure mise en place par l'ANSM afin « d'encadrer et de sécuriser une pratique de prescription hors AMM qui a cours sur le territoire national et qui est susceptible d'exposer les patients à des risques. Une RTU est établie par l'ANSM en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication considérée.». Sa durée maximale est de 3 ans renouvelable.

Pour son élaboration, deux conditions sont nécessaires :

- il doit exister un besoin thérapeutique non couvert
- le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable, à partir de données scientifiques disponibles d'efficacité et de sécurité.

Le suivi des patients est obligatoire lors d'une RTU.

Les indications thérapeutiques de la RTU pour le Baclofène sont :

- l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool, en association à un suivi psychosocial décidé par le médecin.
- la réduction majeure de la consommation d'alcool chez les patients alcoolo-dépendants à un niveau inférieur au seuil de l'usage à risque, en association à un suivi addictologique décidé par le médecin.

Deux laboratoires sont concernés par cette procédure :

- Novartis Pharma SAS pour le **LIORESAL® 10mg**, comprimé sécable
- Sanofi Aventis France pour le **BACLOFENE ZENTIVA 10mg**, comprimé sécable

Une demande d'AMM a été déposée en avril 2017 par le laboratoire Ethypharm. Après avoir étudié les avis de deux commissions, l'ANSM attribue une autorisation de mise sur le marché pour la spécialité **BACLOCUR®** 10mg, 20mg et 40mg en octobre 2018. Cependant cette AMM n'est donnée que pour la réduction de la consommation d'alcool (en complément d'un suivi psychosocial), après échec des autres traitements, chez l'adulte.

La RTU a elle été prolongée en attendant la commercialisation de la spécialité **BACLOCUR®**. (69) (70) (71)

#### ***b. Posologie***

La spécialité **BACLOCUR®** se présentera sous la forme de comprimés pelliculés sécables, administrés par voie orale en plusieurs prises.

L'instauration du traitement peut se faire avec ou sans phase de sevrage alcoolique au préalable. En cas de sevrage, il faudra attendre deux semaines après l'arrêt des consommations avant de commencer le traitement.

La posologie initiale est de 15 à 20 mg par jour répartis en 2 à 4 prises pendant 3 jours. Puis cette dose quotidienne sera augmentée de 10 mg tous les 3 à 4 jours jusqu'à obtention de la réduction de la consommation d'alcool en dessous du seuil de l'usage à risque (c'est-à-dire  $\leq 40$  g/jour pour les hommes et  $\leq 20$  g/jour pour les femmes). La dose maximale autorisée est de 80 mg/jour.

En cas de non tolérance d'une augmentation de posologie, il faudra revenir au dosage précédemment bien toléré pendant une période d'au moins 4 jours avant de tenter à nouveau l'augmentation.

Cette phase de titration doit être rigoureusement surveillée par le prescripteur.

Après atteinte de l'objectif thérapeutique, la posologie pourra être diminuée. Cependant si après trois mois de Baclocur® l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, il faudra arrêter le traitement. Bien évidemment l'arrêt se fera de manière progressive sur une période de 2 à 3 semaines afin d'éviter la survenue d'un syndrome de sevrage.

Il faut noter qu'une consommation importante d'alcool de manière aiguë (> 60 g/j pour un homme ou > 40 g/j pour une femme) ne contre-indique pas le maintien du traitement.

Toute utilisation supérieure à 1 an n'a pas été étudiée. (72)

## **B. Mécanisme d'action**

Cette molécule est un dérivé du GABA qui va activer les récepteurs GABA-B centraux et périphériques, ainsi augmenter l'inhibition pré-synaptique et donc freiner la transmission du stimulus. Le système GABAergique a un rôle important dans la régulation du comportement émotionnel, le contrôle de l'anxiété et l'activation du circuit de la récompense.

L'absorption par voie orale du baclofène est rapide et les concentrations maximales sont obtenues environ 1h45 après la prise.

Les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien sont 8,5 fois plus faibles que dans le plasma. Le baclofène passe donc difficilement la BHE, ce qui implique la prise de fortes doses pour obtenir des concentrations efficaces.

Sa faible métabolisation hépatique n'entraîne pas d'adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique léger.

L'élimination est principalement rénale et sous forme inchangée. Une adaptation posologique sera donc nécessaire chez l'insuffisant rénal. (72)

## **C. Contre-indications et effets indésirables**

### **a. Contre-indications**

La seule contre-indication à l'usage du Baclofène est l'hypersensibilité au principe actif ou bien celle d'un de ses composants.

### **b. Effets indésirables**

La liste des effets indésirables est, elle, un peu plus conséquente. Ainsi sont retrouvés fréquemment :

- Des affections du système nerveux : sédation, somnolence (surtout en début de traitement), confusion, vertiges, céphalées, insomnie, ataxie, tremblements
- Des affections psychiatriques : état euphorique, dépression, hallucination
- Des affections oculaires : troubles de l'accommodation
- Des affections respiratoire : dépression respiratoire
- Des affections vasculaires : hypotension
- Des affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose, éruption cutanée
- Des affections du rein et des voies urinaires : aggravation d'une dysurie dose-dépendante
- Des troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie

La survenue de ces effets indésirables apparaît majoritairement lors de l'instauration du traitement. Une adaptation posologique peut donc être nécessaire dans certains cas.

Il est aussi à noter que le Baclofène doit être arrêté de manière progressive afin d'éviter la survenue d'un syndrome de sevrage où le risque majeur est la crise convulsive. On recommande des paliers de 10 à 15mg tous les deux jours pendant une à trois semaines. (73)

## D. Interactions

Seule l'association avec l'Oxybate de sodium (ou Gamma-Hydroxybutyrate (GHB)) XYREM® est déconseillée compte tenu des risques de dépression centrale.

Mais plusieurs associations doivent être prises en compte :

- Avec l'alcool : risque de majoration de l'effet sédatif
- Avec des médicaments sédatifs : risque de majoration de l'effet sédatif
- Avec des médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique (antihypertenseurs, dérivés nitrés, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, alpha-bloquants, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, agonistes dopaminergiques, agoniste de la lévodopa) : risque de majoration de la fréquence et de l'intensité des hypotensions orthostatiques
- Avec la Levodopa : risque d'aggravation du syndrome parkinsonien (qui se manifeste par la triade de symptômes suivants : tremblements, akinésie, rigidité) ou d'effets indésirables centraux (hallucinations visuelles, état confusionnel, céphalées)
- Avec la Dapoxétine (ISRS dépourvu d'activité antidépresseur et indiqué dans le traitement de l'éjaculation précoce) : majoration des effets indésirables, notamment vertiges ou syncope. (72)(73)(74)

## E. Etudes

Plusieurs études ont été publiées sur la thématique du baclofène et du trouble de l'usage d'alcool.

Parmi ces études, on retrouve deux essais cliniques : Alpadir et Bacloville. La première est une étude qui a été menée par le laboratoire Ethypharm en milieu hospitalier et le deuxième a été mené sur 12 mois et mis en place par l'AP-HP en ambulatoire.



**a. L'étude ALPADIR**

Cette étude publiée en mai 2017 avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du baclofène à la dose cible de 180 mg/j pour le maintien de l'abstinence et la réduction des consommations d'alcool. (75)

320 patients sevrés ont été répartis en deux groupes de manière aléatoire, en double aveugle : 158 patients sous baclofène et 162 sous placebo. Ces patients provenaient de 39 centres hospitaliers spécialisés de France. La titration s'est étendue sur 7 semaines, puis 17 semaines de traitement à dose d'entretien et enfin diminution progressive sur 2 semaines avant l'arrêt.

Parmi les résultats obtenus, nous avons relevé les suivants :

- faible pourcentage de maintien de l'abstinence pendant 20 semaines consécutives et résultats non significativement différents entre les deux groupes : 11,9% pour le baclofène et 10,5 % pour le placebo. Il s'agissait du critère de jugement principal
- résultats non significativement différents pour la réduction des consommations excepté pour un sous-groupe de patients avec un niveau de risque élevé de consommation au départ : diminution de 15,6g/j au 6<sup>ème</sup> mois de l'étude en faveur du baclofène
- le besoin impérieux de consommer a diminué de manière significative pour les patients sous baclofène
- Il n'y a pas eu de problème majeur de sécurité recensé

En conclusion, il a été rapporté que la supériorité du baclofène dans le maintien de l'abstinence n'avait pas été démontrée mais que, en revanche, des résultats significatifs avaient été obtenus avec l'utilisation du baclofène pour la réduction de la consommation et la diminution de l'état de manque. » (75)

**b. L'étude BACLOVILLE**

L'étude BACLOVILLE est une étude française, randomisée en double aveugle qui avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du Baclofène jusqu'à 300mg/j versus placebo pendant 1 an chez des patients avec une consommation d'alcool à haut risque. 60 médecins généralistes ont participé à l'étude. Elle s'est déroulée de mai 2012 à juin 2013 et 320 patients ont été inclus.

Les 320 patients ont été répartis en deux groupes : le premier comprenant les patients sous baclofène (162 patients) et le deuxième les patients sous placebo (158 patients). Aucun patient n'aura reçu plus d'une année de traitement soit 52 semaines consécutives.

Le critère principalement étudié était le suivant : montrer l'efficacité du baclofène comparé au placebo sur la proportion de patients pour qui la consommation d'alcool a atteint un faible niveau de risque ou voire même est nulle au 12<sup>ème</sup> mois de l'étude (soit < 40g pour un homme et < 20g pour une femme).

Les critères secondaires étaient : l'évolution de la consommation moyenne mensuelle et le nombre de jours d'abstinence par an.

Les résultats étaient les suivants :

- pour le critère principal : une différence statistiquement significative avec 56,8% de succès pour le baclofène et 35,8% pour le placebo
- pour les critères secondaires : aucun résultat n'est significatif bien qu'ils soient tous en faveur du baclofène, excepté pour la moyenne des jours d'abstinence.

Les résultats de cette étude amènent à la conclusion suivante « le baclofène permet de façon efficace la prise en charge de plus d'un patient sur deux ayant des problèmes d'alcool. Il n'est plus exigé, avec ce traitement, l'abstinence ce qui permet à plus de patients d'accepter d'être suivis. La prescription de baclofène avec une augmentation très progressive des doses et la gestion d'effets indésirables fréquents est une prise en charge difficile. Chez certains patients, les doses de baclofène doivent être suffisamment élevées pour que la molécule soit efficace. L'étude Bacloville suggère qu'il faut probablement monter au-dessus de 180 mg/j pour ces patients ». (76)

**En résumé**, pour la réduction des consommations, le Nalméfène était la molécule utilisée en première intention et le Baclofène en seconde. Cependant avec l'autorisation de la mise sur le marché du Baclofène dans cette indication ne va-t-on pas assister à une évolution des prescriptions bien qu'il ne soit recommandé qu'en deuxième intention ?

De plus, les résultats sur la population ne vont-ils pas être différents en sachant que la posologie maximale autorisée est de 80mg/j ?

## V. Autres principes de prise en charge

### 1. Autres traitements pharmacologiques

#### A. Disulfirame

Le Disulfirame est commercialisé en France sous le nom **ESPÉRAL®** depuis l'année 1950 et est indiqué dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance. Il appartient à la liste I de la Pharmacopée Française.

Le Disulfirame est une molécule qui va bloquer la dégradation de l'acétaldéhyde en acétate en inhibant l'aldéhyde-déshydrogénase. (Figure 13) Pour rappel, l'acétaldéhyde est le métabolite de l'alcool qui entraîne la survenue de l'effet antabuse : bouffées congestives du visage, nausées et vomissements, sensation de malaise, tachycardie, hypotension voire des troubles cardiaques et/ou neurologiques plus sévères. La prise de disulfirame va donc entraîner une augmentation de la concentration en acétaldéhyde.

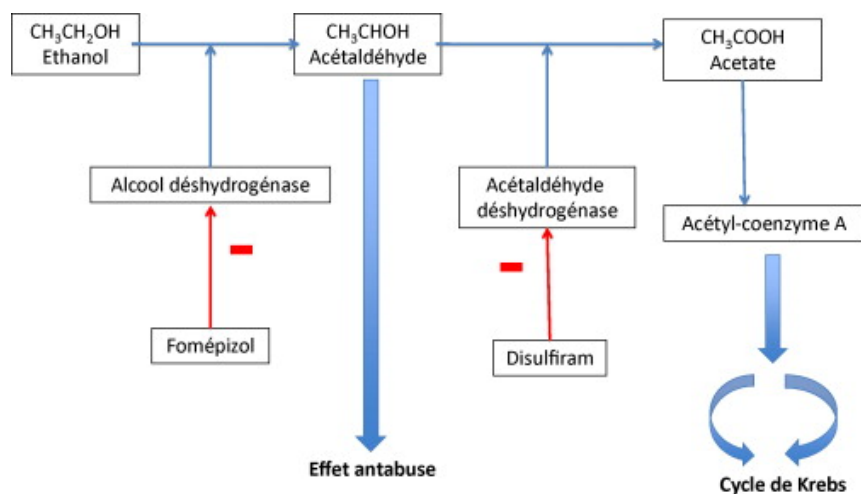


Figure 13 : Mécanisme d'action du Disulfirame (78)

Ce médicament se présente sous la forme de comprimés de 500mg. La posologie est de un demi ou un comprimé par jour, à avaler le matin au petit-déjeuner après une abstinence d'alcool d'au moins 24H.

Le disulfirame est rapidement absorbé après la prise du comprimé par voie orale.

**Les effets indésirables** propres au disulfirame qui apparaissent fréquemment peuvent être :

- des affections du système nerveux : céphalées, somnolence
- des affections gastro-intestinales : dysgueusie
- une fatigue

**Les contre-indications** à la prise de disulfirame sont assez nombreuses :

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des constituants du comprimé
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance rénale
- insuffisance respiratoire sévère
- diabète
- atteinte neuropsychiques
- épilepsie
- atteinte cardiovasculaire
- prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool depuis moins de 24H

Il est important de renseigner le patient et l'entourage sur le risque de survenue d'effet antabuse avec toute source d'alcool (boisson, nourriture, parfum,...), mais aussi « du risque neuropathique périphérique et du risque hépatotoxique (état de fatigue, ictère) qui nécessite l'arrêt du traitement et une consultation urgente. »  
(12)(77)(78)

## B. Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) ou oxybate de sodium

L'oxybate de sodium est une substance endogène, dépresseur du système nerveux central et agoniste des récepteurs GABA. Cette molécule possède plusieurs sites d'action au sein du système nerveux central : les récepteurs GHB (GHB-R), GABA-B et GABA-A. L'oxybate de sodium a donc plus de site d'action que le baclofène.

Le GHB possède déjà deux indications en France. Une comme anesthésique (gamma-OH®) et l'autre dans les troubles du sommeil de la narcolepsie (XYREM®). Ces deux spécialités sont réservées à l'usage hospitalier.

En Autriche et en Italie, elle est aussi disponible pour le traitement du trouble de l'usage d'alcool sous le nom d'ALCOVER®.

Son absorption *per os* est rapide et la concentration sanguine maximale est atteinte en une demi-heure à une heure. Le métabolisme hépatique est important, la demi-vie et la durée d'action sont courtes.

L'arrêt du traitement doit être progressif car le risque d'apparition d'un syndrome de sevrage avec convulsion voire delirium tremens est important.

**Les effets indésirables** qui apparaissent le plus fréquemment sont :

- des infections et infestations : rhinopharyngite, sinusite
- des troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, diminution de l'appétit
- des affections psychiatriques : dépression, cataplexie, anxiété, rêves anormaux, état confusionnel, désorientation, cauchemars, somnambulisme, troubles du sommeil, insomnie, nervosité
- des affections du système nerveux : sensations vertigineuses, céphalées, paralysie du sommeil, somnolence, tremblements, troubles de l'équilibre, troubles de l'attention, hypoesthésie, paresthésie, sédation, dysgueusie
- des affections oculaires : vision trouble
- des affections de l'oreille et du labyrinthe : vertiges
- des affections cardiaques : palpitations
- des affection vasculaires : hypertension

- des affections gastro-intestinales : nausées (avec une fréquence d'apparition supérieure chez la femme), vomissements, diarrhées, douleur abdominale haute
- des affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose, rash
- des affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgies, spasmes musculaires, douleur dorsale
- des affections du rein et des voies urinaires : énurésie nocturne, incontinence urinaire
- des troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, fatigue, sensation d'ébriété, œdème périphérique
- une augmentation de la pression artérielle
- une perte de poids
- des chutes

Plusieurs études publiées ces dix dernières années démontrent un effet significatif de l'utilisation du GHB dans la prise en charge du syndrome de sevrage ou encore dans la prévention de la rechute.

Malheureusement parmi ces études, trop peu s'avèrent être de qualité méthodologique suffisante, ce qui empêche une conclusion concernant le rapport bénéfice/risque du GHB dans le traitement du trouble de l'usage d'alcool. De plus, le potentiel addictogène du GHB qui rend son usage particulièrement dangereux chez des patients vulnérables, par exemple ceux souffrant de co-dépendance et/ou de comorbidités psychiatriques, est souvent rapporté. (79) (80) (81) (82)

### **C. Autres molécules étudiées**

L'efficacité des traitements actuellement disponibles étant variable, d'autres molécules sont actuellement à l'étude. Parmi elles, on retrouve : le Topiramate, l'Ondansetron ou encore la Gabapentine.

#### **a. Topiramate**

Cette molécule est actuellement disponible sur le marché français en tant qu'antiépileptique. Cependant, son action sur le système glutamatergique en fait un traitement prometteur pour différentes addictions comme l'alcool, les opiacés, la cocaïne mais aussi le tabac.

Une étude australienne comparant l'effet du Topiramate à celui de la Naltrexone est actuellement en cours. Les résultats devraient être publiés en novembre 2020 (83)(84)

#### **b. Ondansetron**

L'Ondansetron est antagoniste des récepteurs 5HT<sub>3</sub> de la sérotonine. Il est utilisé comme antiémétique notamment pour les vomissements chimio-induits. Cette molécule en faisant varier la concentration en sérotonine va alors modifier de façon inverse celle de la dopamine.

L'Ondansetron est considérée comme prometteuse dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool.

Plusieurs essais cliniques ont testé son efficacité et sa sécurité, parmi ces derniers on retrouve une étude menée au Brésil et publiée en 2013 où l'Ondansetron obtient des résultats significativement meilleurs à ceux du placebo en ce qui concerne la proportion de jours de forte consommation d'alcool. (85)

#### **c. Gabapentine**

La Gabapentine est une molécule dont la structure et l'activité sont proches de celle du GABA, mais son mécanisme d'action exact n'est pas connu. Elle est aujourd'hui utilisée dans les cas de douleurs neuropathiques, douleurs post-zostériennes ou encore en cas d'épilepsie.



Une méta-analyse publiée au cours de l'année 2019 a regroupé les données existantes sur l'effet de la Gabapentine sur le sevrage d'alcool. Cette analyse a prouvé que les résultats de la Gabapentine étaient au moins modérément efficaces. Mais devant le nombre limité d'études bien conçues disponibles, ces résultats nécessitent un soutien supplémentaire par le biais d'études réalisées de manière plus rigoureuse. (86)

## 2. Le suivi addictologique

L'accompagnement psychosocial est le **principal axe thérapeutique** de l'alcoolodépendance. Contrairement aux traitements pharmacologiques, il n'est pas uniquement réservé aux patients dépendants. Devant la diversité des situations et des individus, plusieurs méthodes existent : l'intervention brève, l'entretien motivationnel, la thérapie cognitive et comportementale (TCC), la thérapie conjugale et familiale, les groupes d'entraide...

Bien qu'ancienne, une étude publiée en 2002 et appelée **Mesa Grande** a permis de recenser et de classer les différents types d'intervention utilisés. Le classement a été établi en fonction des preuves d'efficacité des différentes méthodes. Ainsi, l'intervention brève, l'entretien motivationnel, l'entraînement aux compétences sociales, le renforcement communautaire, le management des contingences, la thérapie comportementale de couple, la prise d'antagoniste des opiacés (Naltrexone) ou encore la prise d'Acamprosate font partie des approches avec les meilleurs scores cumulatifs de preuve. (87) (Annexe 6 : Mesa Grande : Tableaux récapitulatifs

Cependant, il sera important de noter que peu importe la méthode d'intervention psychosociale, « les qualités personnelles du thérapeute » ont une importance capitale dans l'efficacité de la prise en charge. Certaines compétences comme « l'abord empathique et soutenant envers le patient, la mise en place d'une relation clairement orientée vers l'objectif thérapeutique, encourageant l'autonomie et l'utilisation des ressources » vont contribuer à améliorer l'efficacité de l'intervention. (12)

Ici nous aborderons un peu plus en détail l'intervention brève, l'entretien motivationnel, les thérapies cognivo-comportementales et les groupes d'entraide.

## **A. L'intervention brève**

L'intervention brève (IB) (ou intervention brève motivationnelle) a pour but « d'évaluer la consommation d'alcool, de donner des informations sur les risques en rapport, et de proposer des objectifs de modération ». Mais elle doit aussi encourager le patient au questionnement, à l'auto-critique ainsi qu'à l'auto-changement.

L'IB a lieu après une première étape de repérage précoce d'un mésusage d'alcool. Le professionnel va alors, « dans une posture d'empathie et dans une approche motivationnelle adapter ses questions et ses informations :

- au niveau estimé de nocivité de la consommation
- au niveau de connaissance du produit consommé
- au niveau de satisfaction procurée par l'usage
- et au niveau de motivation au changement de l'utilisateur »

Pour réaliser ce type d'entretien, certaines techniques sont utilisées : poser des questions ouvertes, valoriser les propos, pratiquer l'écoute réflexive et résumer.

Ces interventions concernent des patients qui n'ont pas formulé de demande d'aide pour leur problème de consommation d'alcool. Elles sont à destination de tous types de patients mais leur efficacité a principalement été démontrée chez des patients présentant peu ou pas de dépendance.

Elles durent généralement entre 5 et 20 minutes et peuvent être répétées ou non.  
(12)(88)(89)

La HAS a publié en 2014 un outil afin d'aider au repérage précoce des consommations d'alcool (mais aussi de tabac et de cannabis) et à l'intervention brève. (90) (Annexe 7 : Outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève par l'HAS)

## B. L'entretien motivationnel

Le concept d'entretien motivationnel (EM) a été développé dans les années 1980 par deux psychologues W. Miller et S. Rollnick. Cette forme de suivi du patient, basée sur le changement, a pour but de renforcer la motivation et l'engagement du patient envers ce changement. Le professionnel de santé adaptera son attitude en fonction du stade de changement du patient. (91)

Les différents stades de changement de la personne consommatrice, eux, ont été décrits dans le cercle de **Prochaska et Di Clemente** (Figure 14). Six étapes avant le changement définitif de comportement y sont détaillées:

- la pré-contemplation: la consommation ne semble pas être un problème pour le patient, au contraire il ressent majoritairement des bénéfices. C'est le **déni**
- la contemplation: le patient prend conscience, envisage un changement mais éprouve des difficultés à se priver des bénéfices, c'est l'**ambivalence**. La balance décisionnelle est un outil fréquemment utilisé lors de cette étape : elle permet de comparer les avantages et les inconvénients entre le changement et la situation actuelle.
- la préparation/détermination: le patient pense à démarrer sa phase d'action dans un futur proche, il planifie les différentes étapes de ce changement. On assiste à un **discours-changement**
- l'action: le changement est commencé et **visible**, le patient doit faire face à des situations difficiles
- le maintien: l'objectif pour le patient est de réussir à continuer ce changement sur le **moyen-long terme**
- la rechute: cette étape fait **potentiellement partie du processus** ; elle peut s'avérer utile à la réussite finale
- la sortie permanente: **but ultime** (92)

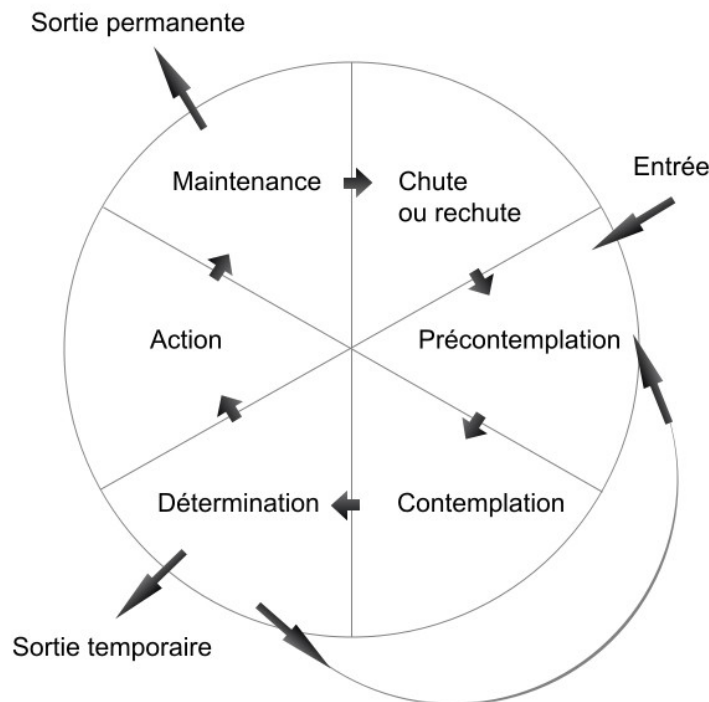


Figure 14 : Cercle de Prochaska et Di Clemente (92)

### C. La thérapie cognitive et comportementale

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) réunissent un ensemble de traitements de différents troubles psychiatriques (comme les addictions, la dépression, les troubles anxieux...) ayant une approche commune basée sur la psychologie scientifique et les interactions entre pensées, émotions et comportements. Les TCC ont pour but de modifier le comportement de l'individu vis-à-vis de l'alcool grâce à des procédures de désensibilisation et de renforcement positif, ce qui permettra de faciliter un réapprentissage.

Il existe différents modes d'interventions comme le repérage des situations à risque de rechute, l'amélioration de l'assertivité sociale, la gestion des envies de consommer, l'établissement d'un plan d'urgence en cas de ré-alcoolisation ou encore l'affirmation de soi. Au cours de différentes séances, le patient va apprendre « à reconnaître les principales situations à risque de rechute et à les déjouer à l'aide d'acquisition, par des jeux de rôle, de schémas de réponse comportementale adaptés évitant la ré-alcoolisation ». L'évolution au cours de ces thérapies est donc patient-dépendante. (93)(94)

#### **D. Groupes d'entraide**

Ces groupes d'entraide ont comme particularité l'absence de professionnels de santé. Ils reposent « sur l'action et l'expérience des anciens dépendants ». « Le groupe d'entraide est un lieu d'identification dans lequel il est possible d'échanger des expériences personnelles et intimes avec des personnes ayant une expérience commune. Les partages se font dans le non-jugement et le respect mutuel. »

La participation à ces groupes d'entraide est complémentaire à la thérapie individuelle. (95)

# Conclusion

La consommation d'alcool en France, bien qu'elle ait fortement diminuée ces cinquante dernières années, est toujours importante. Elle est responsable de nombreuses maladies et atteintes diverses, bien souvent sous-estimées par les consommateurs.

Le trouble de l'usage d'alcool est une pathologie complexe, chronique, émaillée de rechutes fréquentes qui nécessite une prise en charge addictologique sur le long terme.

Les recherches bibliographiques effectuées pendant l'écriture de cette thèse nous ont permis d'analyser les différents moyens mis en œuvre, en France, pour aider les patients ayant un trouble de l'usage d'alcool.

L'axe thérapeutique principal passe par l'accompagnement psychosocial où les compétences personnelles du thérapeute sont nécessaires. L'utilisation concomitante de médicaments peut augmenter l'efficacité de cet accompagnement. Les traitements médicamenteux ont pour objectif « d'aider le patient à modifier sa consommation et les dommages induits en supprimant ou du moins en réduisant au maximum le craving. » (96) Bien que modérée, l'efficacité de ces traitements est significativement supérieure pour les patients ayant une consommation d'alcool élevée et une difficulté à maintenir l'abstinence.

Aujourd'hui, plusieurs molécules sont en cours d'étude, parmi elles l'oxybate de sodium et le topiramate semblent prometteuses.

# Annexes

## Questionnaire Audit

---

1 - A quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Jamais (0)                     | <input type="checkbox"/> Au moins une fois par mois (1) |
| <input type="checkbox"/> 2 à 4 fois par mois (2)        | <input type="checkbox"/> 2 à 3 fois par semaine (3)     |
| <input type="checkbox"/> 4 fois ou plus par semaine (4) |   |

2 - Combien de verres standards buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?

- |   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 (0)     | <input type="checkbox"/> 3 ou 4 (1) |
| <input type="checkbox"/> 4 ou 5 (2)     | <input type="checkbox"/> 7 à 9 (3)  |
| <input type="checkbox"/> 10 ou plus (4) |                                     |

3 - Au cours d'une même occasion, combien de fois vous arrive-t-il de boire six verres standards ou plus

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Jamais (0)                    | <input type="checkbox"/> Moins d'une fois par mois (1) |
| <input type="checkbox"/> 1 fois par mois (2)           | <input type="checkbox"/> 1 fois par semaine (3)        |
| <input type="checkbox"/> Tous les jours ou presque (4) |  |

4 - Dans les 12 derniers mois, combien de fois avez-vous observé que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire après avoir commencé

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Jamais (0)                    | <input type="checkbox"/> Moins d'une fois par mois (1) |
| <input type="checkbox"/> 1 fois par mois (2)           | <input type="checkbox"/> 1 fois par semaine (3)        |
| <input type="checkbox"/> Tous les jours ou presque (4) |  |

5 - Dans les 12 derniers mois, combien de fois le fait d'avoir bu de l'alcool, vous-a-t-il empêché de faire ce qu'on attendait normalement de vous ?

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Jamais (0)                    | <input type="checkbox"/> Moins d'une fois par mois (1) |
| <input type="checkbox"/> 1 fois par mois (2)           | <input type="checkbox"/> 1 fois par semaine (3)        |
| <input type="checkbox"/> Tous les jours ou presque (4) |  |



6 - Dans les 12 derniers mois, combien de fois, après une période de forte consommation, avez-vous du boire de l'alcool dès le matin pour vous remettre en forme ?

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Jamais (0)                    | <input type="checkbox"/> Moins d'une fois par mois (1) |
| <input type="checkbox"/> 1 fois par mois (2)           | <input type="checkbox"/> 1 fois par semaine ? (3)      |
| <input type="checkbox"/> Tous les jours ou presque (4) |  |

7 - Dans les 12 derniers mois, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Jamais (0)                    | <input type="checkbox"/> Moins d'une fois par mois (1) |
| <input type="checkbox"/> 1 fois par mois (2)           | <input type="checkbox"/> 1 fois par semaine (3)        |
| <input type="checkbox"/> Tous les jours ou presque (4) |  |

8 - Dans les 12 derniers mois, combien de fois avez-vous été incapable de vous souvenir de ce qui s'était passé la nuit précédente parce que vous aviez bu ?

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Jamais (0)                    | <input type="checkbox"/> Moins d'une fois par mois (1) |
| <input type="checkbox"/> 1 fois par mois (2)           | <input type="checkbox"/> 1 fois par semaine (3)        |
| <input type="checkbox"/> Tous les jours ou presque (4) |  |

9 - Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Non (0)                              | <input type="checkbox"/> Oui mais pas dans l'année passée (2) |
| <input type="checkbox"/> Oui au cours de l'année dernière (4) |   |

10 - Est-ce qu'un parent, un ami, un médecin ou un autre professionnel de santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Non (0)                              | <input type="checkbox"/> Oui mais pas dans l'année passée (2) |
| <input type="checkbox"/> Oui au cours de l'année dernière (4) |   |

11 - Vous êtes :

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> Un homme (0)  |
| <input type="checkbox"/> Une femme (1) |

### Interprétation

$\geq 5$	Consommation à risque
$\geq 8$	Usage nocif (7 chez la femme)
$\geq 12$	Alcoolodépendance probable (11 chez la femme)

Annexe 1 : Questionnaire AUDIT (16)

## DETA/CAGE

Traduction française du CAGE, le DETA (Diminuer, Entourage, Trop, Alcool) est un outil à 4 questions couramment utilisé pour dépister les sujets ayant des problèmes d'abus ou de dépendance à l'alcool.

1. Avez-vous déjà ressenti le besoin de **Diminuer** votre consommation de boissons alcoolisées ?
2. Votre **Entourage** vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?
3. Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez **Trop** ?
4. Avez-vous déjà eu besoin d'**Alcool dès le matin** pour vous sentir en forme ?

Au moins deux réponses positives au test témoignent de l'existence très probable de problèmes liés à une consommation excessive d'alcool.

Annexe 2 : Questionnaire DETA (15)

## Questionnaire FACE

Au cours de l'année écoulée

1 - À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?

- Jamais (0)                       Un fois par mois au moins (1)  
 Deux à quatre fois par mois (2)     Deux à trois fois par semaine (3)  
 Quatre fois ou plus par semaine (4)

2 - Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?

- Un ou deux (0)                       Trois ou quatre (1)  
 Cinq ou six (2)                       Sept à neuf (3)  
 Dix ou plus (4)

Au cours de votre vie

3 - Votre entourage vous a-t-il fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?

- Oui (4)  
 Non (0)

4 - Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?

- Oui (4)  
 Non (0)

5 - Vous arrive-t-il de boire et de ne plus vous souvenir ensuite de ce que vous avez pu dire ou faire ?

- Oui (4)  
 Non (0)

< 5 (< 4 pour les femmes)	Risque faible ou nul
5 à 8 (4 à 8 pour les femmes)	Consommation à risque
>= 9	Dépendance probable

Points	0	1	2	3
Fréquence cardiaque <sup>(1)</sup>	< 80	81 à 100	101 à 120	> 120
Pression artérielle systolique <sup>(2)</sup>	< 135	> 136 - 145	> 146 - 155	> 155
Fréquence respiratoire	< 16	16 à 25	26 à 35	> 35
Tremblements	0	Main	Membre supérieur	Généralisés
Sueurs	0	Paumes	Paumes et front	Généralisées
Agitation	0	Discrète	Généralisée et contrôlable	Généralisée et incontrôlable
Troubles sensoriels	0	Généralisée et incontrôlable		
Prurit	Hallucinations critiquées	Hallucinations non critiquées		

(1) Valable en l'absence de fièvre.

(2) Valable entre 31 et 50 ans. Ajouter 10 mmHg au-delà de 50 ans.  
Score et intensité : 0-7 : minime ; 8-14 : moyenne ; 15-21 : sévère.

#### Annexe 4 : Echelle de Cushman (37)

**Nausées/vomissements.** « Vous sentez-vous mal ? Avez-vous vomi ? ». Observation.

- 0 pas de nausées, pas de vomissements
- 1 nausées légères, sans vomissement
- 4 nausées intermittentes avec efforts de vomissement
- 7 nausées constantes, avec efforts de vomissement et vomissements fréquents

**Trémor.** Bras tendus et doigts écartés. Observation.

- 0 pas de trémor
- 1 trémor non visible mais perceptible au contact du bout des doigts
- 4 trémor modéré, bras en extension
- 7 trémor sévère, même avec bras non-tendus

**Transpiration.** Observation.

- 0 pas de transpiration visible
- 1 transpiration à peine visible, mains moites
- 4 transpiration visible sur le front
- 7 transpiration profuse

**Anxiété.** « Vous sentez-vous nerveux ? ». Observation.

- 0 pas d'anxiété, à l'aise
- 1 anxiété légère
- 4 anxiété modérée, contenue.
- 7 état de panique sévère comme lors de délirium tremens ou de psychose aiguë

**Agitation.** Observation.

- 0 aucune
- 1 activité motrice légèrement augmentée
- 4 agitation modérée, activité motrice incessante, continue
- 7 état d'agitation motrice constant, mouvements d'avant en arrière durant la plus grande partie de l'interview.

**Troubles tactiles.**

« Avez-vous des démangeaisons, des picotements, des fourmillements, des sensations de brûlure, une perte de la sensibilité tactile ou avez-vous l'impression que des petites bêtes se baladent sur ou sous votre peau ? ». Observation.

- 0 aucun
- 1 démangeaisons, picotements, ↓ sensibilité très légers
- 2 démangeaisons, picotements, ↓ sensibilité légers
- 3 démangeaisons, picotements, ↓ sensibilité modérés
- 4 hallucinations modérées
- 5 hallucinations sévères
- 6 hallucinations très sévères
- 7 hallucinations continues

**Troubles auditifs.**

« Etes-vous davantage conscient des bruits autour de vous ? Sont-ils désagréables ? Vous effraient-ils ? Entendez-vous certains bruits qui vous perturbent ? Entendez-vous des choses dont vous savez pertinemment qu'elles ne peuvent pas être entendues ? ».

Observation

- 0 aucun
- 1 bruit désagréables, effrayants, à peine audibles
- 2 bruits désagréables, effrayants très légers
- 3 bruits désagréables, effrayants modérés
- 4 hallucinations modérées à sévères
- 5 hallucinations sévères
- 6 hallucinations très sévères
- 7 hallucinations continues

**Troubles visuels.**

« La lumière vous semble-t-elle trop claire ? Sa couleur est-elle différente ? Vous fait-elle mal aux yeux ? Voyez-vous des choses qui vous troublent, vous dérangent ? Voyez-vous des choses dont vous savez pertinemment qu'elles ne peuvent pas être vues ? ».

Observation.

- 0 aucun
- 1 sensibilité très légère
- 2 sensibilité légère
- 3 sensibilité modérée
- 4 hallucinations modérées à sévères
- 5 hallucinations sévères
- 6 hallucinations très sévères
- 7 hallucinations continues

**Maux de tête, tête lourde.**

« Avez-vous dans votre tête des sensations différentes ? Avez-vous l'impression qu'une bande serre votre tête ? » Ne pas prendre en compte de légers vertiges.

- 0 aucun
- 1 troubles très légers
- 2 troubles légers
- 3 troubles modérés
- 4 troubles modérés à sévères
- 5 troubles sévères
- 6 troubles très sévères
- 7 troubles extrêmement sévères

**Désorientation dans le temps, l'espace et sur la personne.**

« Quel jour sommes-nous ? Qui êtes-vous ? Qui suis-je ? »

- 0 orienté + capable de faire une série d'additions
- 1 incapable de faire une série d'additions et n'est pas sûr sur la date d'aujourd'hui
- 2 désorienté dans le temps (max. 2 jours)
- 3 désorienté dans le temps (plus de 2 jours)
- 4 désorienté dans l'espace et/ou sur la personne.

Modalité de traitement	Toutes les études, indépendamment de la sévérité de la population						Population clinique			
	Rang	CES	%+	N	moyenne MQS	% MQS ≥14	% clinique	Rang	CES	%+
Intervention brève	1	280	68	31	12,68	48	48	1	136	73
Intervention motivationnelle	2	173	71	17	13,12	53	53	11	37	56
Agoniste GABA	3	116	100	5	11,6	20	100	3	116	100
Antagoniste opioïde	4	100	83	6	11,83	0	100	4	100	83
Entraînement aux compétences sociales	5	85	68	25	10,5	16	84	2	125	63
Renforcement communautaire	6	80	100	4	13	50	80	5	68	100
Management des contingences	7	64	80	5	10,4	0	100	6	64	80
Thérapie comportementale de couple	8	60	62	8	12,88	50	100	7,5	60	63
Gestion de cas	9	33	67	6	10,2	0	100	7,5	60	67
Auto-monitoring	10	25	50	6	12	50	83	18	-3	40
Thérapie cognitive	11	21	40	10	10	10	88	9	41	50
Thérapie centrée sur le patient	12,5	20	57	7	10,57	0	86	13	28	67
Disulfirame	12,5	20	50	24	10,75	17	100	10	38	50
Thérapie aversive, apnées	14,5	18	67	3	9,67	0	100	15,5	18	67
Sensibilisation couverte	14,5	18	38	8	10,88	0	100	15,5	18	38
Acupuncture	16,5	14	67	3	9,67	0	100	17	14	67
Thérapie aversive, nausées	16,5	14	40	5	10,4	20	100	14	20	40
Brochure	18	11	40	5	12	30	60	12	33	67
Entraînement à l'auto-contrôle	19	9	49	35	12,8	51	63	20	-8	45
Modèle Minnesota	20,5	-3	33	3	11,33	33	33	25	-22	0
Exercice physique	20,5	-3	33	3	11	0	33	21	-11	0
Gestion du stress	22	-4	33	3	10,33	0	66	25	-22	0
Thérapie familiale	23	-5	33	3	9,3	15	100	19	-5	33
Thérapie aversive, électricité	24,5	-13	40	20	10,55	67	100	22,5	-13	40
Renforcement de l'engagement vers les alcooliques anonymes	24,5	-13	33	3	15,67	0	100	22,5	-13	33
Antidépresseurs, IRS	26	-16	53	15	8,6	0	53	25	-22	50
Lithium	27	-32	43	7	11,43	29	100	28	-32	43
Thérapie de couple, autre	28	-33	38	8	12,25	25	100	29	-33	38
Analyse fonctionnelle	29	-36	0	3	12	33	66	27	-24	0
Hypnose	30	-41	0	4	10,25	0	100	30	-41	0
Médicament psychédélique	31	-44	25	8	10,12	0	100	31	-44	25
Carbimide de calcium	32	-52	0	3	10	0	100	33	-52	0
Antagonistes sérotoninergiques	33	-68	0	3	11,33	0	66	32	-46	0
Médicaments anxiolytiques	34	-80	29	14	8,36	0	100	35,5	-80	29
Prévention de la rechute	35	-87	30	20	11,85	30	85	34	-62	29
Métronidazole	36	-101	11	9	10,56	0	100	37,5	-82	11
Antidépresseurs non-IRS	37	-104	0	6	8,67	0	100	41	-104	0
Thérapie de milieu	38	-107	17	12	10,58	25	100	42	-107	17
Alcooliques anonymes	39,5	-108	14	7	10,71	29	86	35,5	-80	14
Auto-confrontation en vidéo	39,5	-108	0	8	10,5	13	88	39	-84	0
Relaxation	42	-144	17	18	10,56	17	66	40	-98	17
Thérapie confrontationnelle	43	-190	0	11	10,73	27	73	37,5	-129	0
Psychothérapie	44	-225	11	18	10,94	22	88	45	-185	13
Thérapie non spécifique de l'alcoolisme	45	-239	10	20	11,15	20	85	46	-211	6
Cours, éducation, films, groupes	46	-343	27	23	8,74	13	38	44	-161	0



Modalité de traitement	CES	%+	N	moyenne MQS	% clinique
Antagoniste dopaminergique	40	100	2	10	0
Déprivation sensorielle	40	100	2	10	0
Biofeedback	38	100	2	13	100
Exposition aux stimuli	32	100	2	10	100
Thérapie développementale	28	100	1	14	0
Médicaments anticonvulsivants	26	100	1	13	100
Sevrage médicalisé	26	100	1	13	100
Soutien thérapeutique par l'entourage	26	100	1	13	100
Méditation transcendantale	24	100	1	12	100
Evaluation (comme seule élément de l'intervention)	22	100	1	11	0
Thérapie aversive, émotion négative	22	100	1	22	100
Feedback	22	100	1	11	0
Médicament hypnotique	22	100	1	11	100
Thérapie familiale unilatérale	20	100	1	10	0
Expérimentation psychédélique	18	100	1	9	100
Résolution de problème	18	50	2	13,5	100
Sevrage tabagique	14	50	2	8	100
Désensibilisation systémique	13	50	2	11,5	100
thérapie de réminiscence	10	100	1	10	100
Autres médicaments (3 types différents)	0	33	3	8,66	66
Thérapie communautaire	-4	0	1	12	100
renforcement de la conscience morale	-7	0	1	7	0
renforcement communautaire - en binôme	-8	0	1	8	100
Thérapie récréationnelle	-8	0	1	8	100
Recherche de travail	-9	0	1	9	100
Probation	-9	50	2	12	0
monitoring médical	-9	0	1	9	0
Surveillance de l'alcoolémie	-11	0	1	11	100
Ergothérapie	-11	0	1	11	100
Sevrage tabagique avec gomme nicotine	-12	0	1	12	0
Sevrage tabagique avec exercice physique	-12	0	1	12	0
Agoniste dopaminergique	-16	0	1	8	100
Précurseur sérotoninergique	-16	0	1	8	100
Entraînement à la discrimination de l'alcoolémie	-24	0	2	12	100
Bêtabloqueurs	-26	0	1	13	100
Choix du patient à partir de différentes options	-28	0	1	14	0
Psychothérapie de groupe	-30	0	2	10	100
Electrostimulation céphalique	-34	0	2	11,5	100
Médicaments antipsychotiques	-36	0	2	9	100
Placebo	-48	0	2	12	100

#### Légende

CES : score cumulatif de preuve

%+ : pourcentage d'études avec résultat positif pour cette modalité thérapeutique

N : nombre total d'études ayant évalué cette modalité thérapeutique

MQS : qualité méthodologique des études

% clinique : pourcentage des études pratiqué dans des populations demandeuses de soins.

# Outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève





## ALCOOL, CANNABIS, TABAC CHEZ L'ADULTE

**Alcool, tabac et cannabis sont les 3 substances psychoactives les plus consommées en France.**  
**Le repérage précoce accompagné d'une intervention brève constitue une réponse individuelle à des consommations à risque de dommages physiques, psychiques ou sociaux.**

### REPÉRAGE PRÉCOCE

**1a**

Consommation déclarée → Évaluation du risque → Intervention brève → Accompagnement

Substance	Questions	Consommation à risque	Action en cas de consommation à risque	Action en cas d'absence de consommation à risque
 quantité et fréquence	Combien de verres standard par jour et par semaine ?	♂ > 3 verres standard/jour, soit > 21 verres standard/semaine ♀ > 2 verres standard/jour, soit > 14 verres standard/semaine	Évaluation du risque	 Renforcement des conduites favorables à la santé  Voir cas particuliers
	Combien de verres standard par occasion ?	♂ > 4 verres standard par occasion (soirée, fête, repas)		
	Fumez-vous du cannabis ?	Oui		
	Fumez-vous du tabac ?	Oui		

**À quelle fréquence repérer ?**

- Au moins une fois par an si possible, et/ou à un moment opportun (tout changement bio-psychosocial).
- En cas de **risque situationnel** : grossesse, précarité, conduite de véhicules, poste de sécurité, conditions de stress psychosocial (échec scolaire, examens, changement de travail, retraite, divorce, deuil, etc.).

**Plus les consommations sont précoces, intenses, régulières, multiples et en solitaire et plus le risque de dommages augmente.**  
**De nombreux outils spécifiques sont disponibles sur les sites de l'Inpes et de la Fédération Addiction.**

### REPÉRAGE PRÉCOCE

**1b**

Consommation déclarée → Évaluation du risque → Intervention brève → Accompagnement

**Questionnaire FACE** (Formule pour approcher la consommation d'alcool par entretien)

- À quelle fréquence consommez-vous des boissons contenant de l'alcool ?**  
Jamais = 0 ; Une fois par mois ou moins = 1 ; Deux à 4 fois par mois = 2 ; Deux à 3 fois par semaine = 3 ; Quatre fois par semaine ou plus = 4 ; **Score :**
- Combien de verres standard buvez-vous, les jours où vous buvez de l'alcool ?**  
1 ou 2 = 0 ; 3 ou 4 = 1 ; 5 ou 6 = 2 ; 7 à 9 = 3 ; 10 ou plus = 4 ; **Score :**
- Est-ce que votre entourage vous a fait des remarques concernant votre consommation d'alcool ?**  
Non = 0 ; Oui = 4 ; **Score :**
- Vous est-il arrivé de consommer de l'alcool le matin pour vous sentir en forme ?**  
Non = 0 ; Oui = 4 ; **Score :**
- Vous est-il arrivé de boire et de ne plus vous souvenir le matin de ce que vous avez pu dire ou faire ?**  
Non = 0 ; Oui = 4 ; **Score :**

*Interprétation du score total ; hommes (H) / femmes (F)*  
Risque faible ou nul : H moins de 5 ; F moins de 4 : **renforcement des conduites favorables à la santé**  
Consommation excessive probable : H 5 à 8 ; F : 4 à 8 : **intervention brève**  
Dépendance probable : H et F plus de 8 : **proposer une consultation d'addictologie**

**Pratiques à risque majorant les dommages**

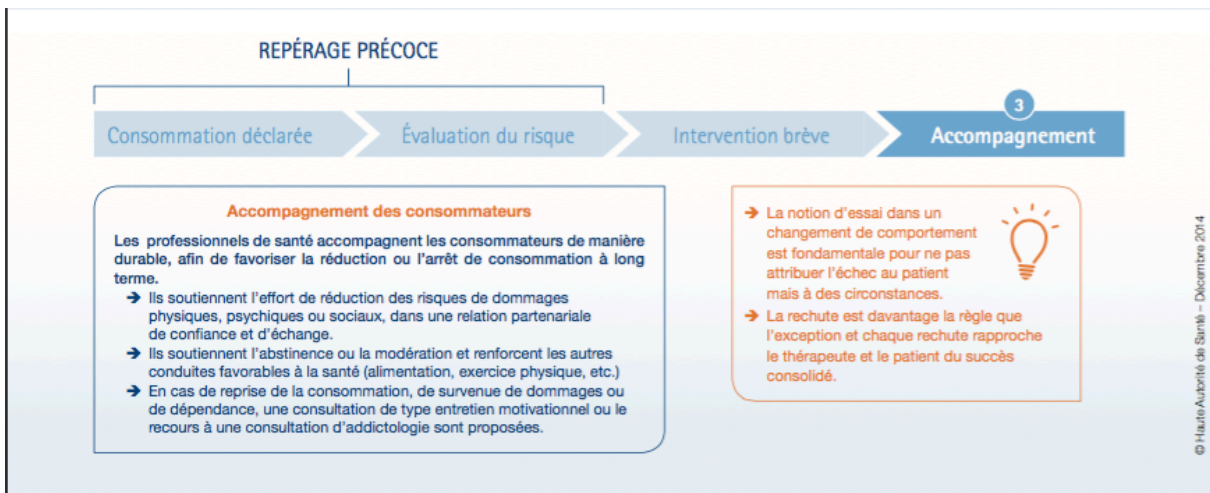
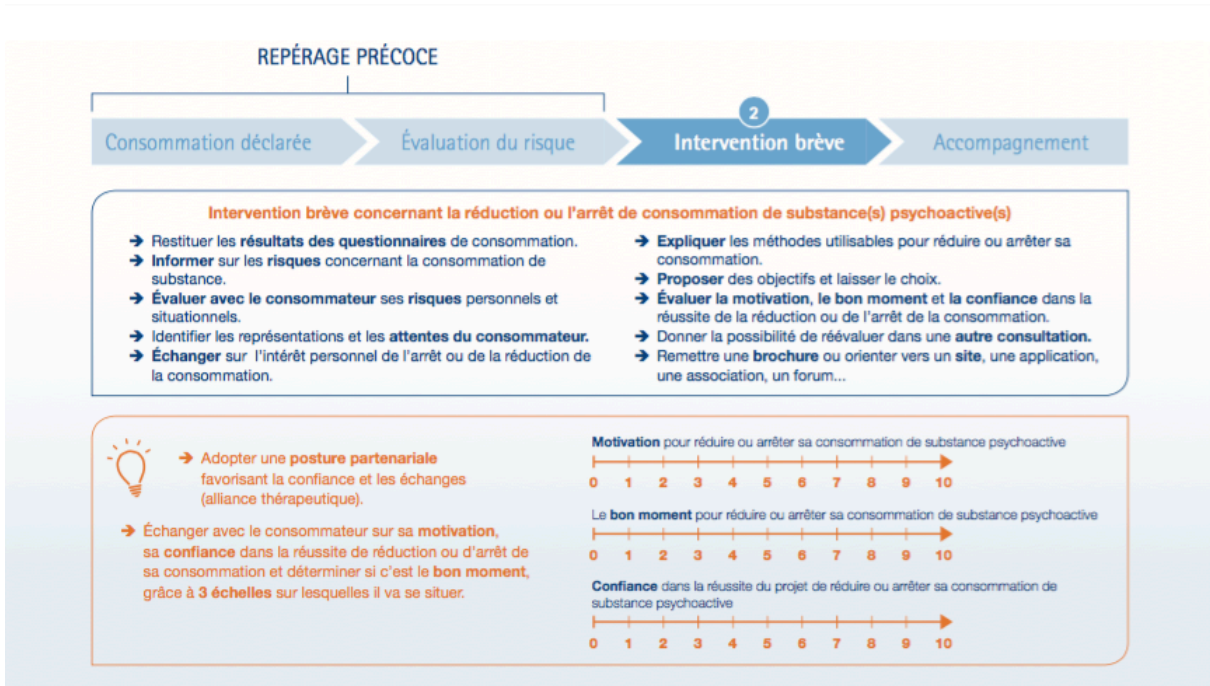
- Consommation épisodique massive (binge drinking, biture expresse, ivresse aiguë) : à partir de 6 verres standard (soit 60g d'alcool) par occasion.
- Association avec le cannabis ou d'autres substances psychoactives.

**Zéro alcool chez la femme dès le projet de grossesse**  
Inpes.fr

**Verre standard = 10 grammes d'alcool pur soit :**  
10 cl de vin à 12°, 25 cl de boissons à 5° (bière, sodas alcoolisés [alcoope-prémix]), 7 cl de vin cuit à 18°, 3 cl d'alcool à 40° (whisky, pastis ou digestif).

**Situations particulières entraînant une majoration du risque de dommages**

- Toute consommation pendant la grossesse est à risque.
- Risque fœtal lié à la consommation d'alcool chez les femmes jeunes.
- Toute consommation régulière d'alcool en dessous de 25 ans est à risque.
- Interactions alcool-médicaments.
- Maladies chroniques et précautions par rapport à l'alcool.
- Consommation d'alcool par les patients âgés, affectés de troubles psychiatriques ou prenant des médicaments psychotropes.



**Annexe 7 : Outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève par l'HAS (90)**

# Bibliographie

1. Consommation d'alcool [Internet]. [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
2. Hill C. Risques liés à l'alcool. Rev Prat. oct 2019;(69).
3. Alcool : évolution des quantités consommées par habitant âgé de 15 ans et plus depuis 1961 (en litres équivalents d'alcool pur) - OFDT [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/alcool-evolution-des-quantites-consommees-par-habitant-age-de-15-ans-et-plus-depuis-1961-en-litres-equivalents-dalcool-pur/>
4. Beck F. Les produits psychoactifs et leurs consommateurs. :8.
5. Cadet-Taïrou A. Substances illicites ou détournées : les tendances récentes (2013-2014). Tendances. 2014;96.
6. Enquête ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense) - OFDT [Internet]. [cité 23 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/escapad/>
7. Health risks - Alcohol consumption - OECD Data [Internet]. theOECD. [cité 26 juill 2018]. Disponible sur: <http://data.oecd.org/healthrisk/alcohol-consumption.htm>
8. Reynaud M. LES ADDICTIONS : L'ÉTAT DE L'ART. :26.
9. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/5-6/2019\\_5-6\\_2.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/5-6/2019_5-6_2.html)
10. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. Eur J Public Health. 1 août 2013;23(4):588-93.
11. Palle C. Morbidité et mortalité liées à l'alcool. :9.
12. Recommandation des Bonnes Pratiques - SFA 2015 [Internet]. [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/RBP2014-SFA-Mesusage-AA.pdf>
13. Andler R. La quantité d'alcool pur consommé par habitant a été divisée par plus de 2 depuis le début des années 1960. Rev Prat. 2019;69:6.

14. Rolland B. Définitions et classifications des troubles de l'usage d'alcool. In: Traité d'addictologie. p. 440-4.
15. Denis C, Alexandre J-M, Serrre F, Auriacombe M, Fatséas M. Outils d'évaluation pour les addictions. In: Traité d'addictologie. p. 321-6.
16. KARILA L, COSCAS S, REYNAUD M. Autoquestionnaires d'évaluation en addictologie. In: Traité d'addictologie. p. 315-20.
17. REYNAUD M, AVRIL E, AUBIN H-J. Les dommages liés aux addictions et les stratégies validées pour réduire ces dommages. Contributions des experts. 2013 p. 258p.
18. OMS | Substances psychoactives [Internet]. WHO. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/psychoactive\\_substances/fr/](https://www.who.int/substance_abuse/terminology/psychoactive_substances/fr/)
19. Que risque-t-on à boire jeune ? [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2013 [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/que-risque-t-on-a-boire-jeune/5956/>
20. Ramoz N, Gorwood P. Aspects génétiques de l'alcoololo-dépendance. Presse Médicale. juin 2018;47(6):547-53.
21. Physiopathologie - Professeur Vabret CHU Caen.
22. Naassila M. Bases neurobiologiques de l'addiction à l'alcool. Presse Médicale. juin 2018;47(6):554-64.
23. Addictions | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 15 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>
24. Karkhanis A, Holleran KM, Jones SR. Dynorphin/Kappa Opioid Receptor Signaling in Preclinical Models of Alcohol, Drug, and Food Addiction. In: International Review of Neurobiology [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 9 janv 2019]. p. 53-88. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774217301393>
25. Reynaud M. Traité d'addictologie. 2016.
26. Koob GF. Theoretical Frameworks and Mechanistic Aspects of Alcohol Addiction: Alcohol Addiction as a Reward Deficit Disorder. Curr Top Behav Neurosci. 2013;13:3-30.

27. Pinto E. LE CONCEPT DE DÉPENDANCE PSYCHOLOGIQUE À L'ALCOOL EST-IL ENCORE VALABLE ? Rev Med Liège. :10.
28. Naassila M. Neurobiologie de l'addiction à l'alcool. In: Traité d'addictologie. p. 448-53.
29. OMS | Syndrome de sevrage [Internet]. WHO. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/withdrawal/fr/](https://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/)
30. Amad A, Camus V, Geoffroy PA, Thomas P, Benzerouk F. Item 74 - Addiction à l'alcool. In: Référentiel de Psychiatrie [Internet]. Presses Universitaires François-Rabelais; 2015. p. 405-21. (L'Officiel « ECN »). Disponible sur: <http://www.cunea.fr/sites/default/files/ecn74.pdf>
31. Définitions diagnostiques - www.Stop-alcool.ch [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.stop-alcool.ch/la-consommation-d-alcool/definitions-diagnostiques>
32. Hanak C. Prise en charge du sevrage alcoolique. Rev Med Brux. 2018;5.
33. Les crises tonico-cloniques : Les crises d'épilepsie généralisées [Internet]. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.chusj.org/fr/epilepsie/crises/tonico-cloniques>
34. Netgen. Prise en charge des états de mal épileptique aux soins intensifs [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-45/30811>
35. Addiction à l'alcool – Complications neurologiques de l'alcoolisme [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/addiction-lalcool-complications-neurologiques-lalcoolisme>
36. Problème d'alcool - HUG. 2010; Service de médecine de premiers secours - HUG.
37. Paille F. Traitements médicamenteux de la dépendance à l'alcool. In: Traité d'addictologie. 2016.
38. Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. Br J Clin Pharmacol. févr 2014;77(2):285-94.

39. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/cinetique.html>
40. Bossert P, Pautrex S. L'anxiété en soins palliatifs [Internet]. Hôpitaux Universitaires de Genève; 2008 juin. Disponible sur: [https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/documents/cappinfo49.pdf](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/cappinfo49.pdf)
41. VIDAL - VALIUM ROCHE 10 mg cp séc - Pharmacocinétique [Internet]. [cité 7 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/valium\\_roche\\_10\\_mg\\_cp\\_sec-17214-pharmacocinetique.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/valium_roche_10_mg_cp_sec-17214-pharmacocinetique.htm)
42. VIDAL - SERESTA 10 mg cp - Pharmacocinétique [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/seresta-14982-pharmacocinetique.htm>
43. VIDAL - TEMESTA 1 mg cp séc - Pharmacocinétique [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/temesta-16072-pharmacocinetique.htm>
44. VIDAL - TRANXENE 10 mg gél - Pharmacocinétique [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/tranxene-16712-pharmacocinetique.htm>
45. VIDAL - XANAX 0,25 mg cp séc - Pharmacocinétique [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/xanax-17880-pharmacocinetique.htm>
46. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Alcohol-Use Disorders: Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence [Internet]. Leicester (UK): British Psychological Society; 2011 [cité 12 févr 2019]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65487/>
47. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. 2010;107.
48. EMCDDA | Benzodiazepine [Internet]. [cité 3 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepine/fr>

49. Référentiel de Bonnes Pratiques Clinique - Sevrage alcoolique chez un patient consommant des BZD [Internet]. SFA; 2006 [cité 3 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/Svg\\_BZD.pdf](https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/Svg_BZD.pdf)
50. Netgen. Du déficit en thiamine à l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, pathologie méconnue [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-549/Du-deficit-en-thiamine-a-l-encephalopathie-de-Gayet-Wernicke-pathologie-meconnue>
51. Netgen. Neuropathies nutritionnelles et alcooliques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2436/22958>
52. Le Syndrome Cérébelleux [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). 2016 [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologiques/le-syndrome-cerebelleux/>
53. Qu'est ce que la vitamine B3 ou PP ? Rôle et bienfaits de la vitamine PP [Internet]. Alvityl. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.alvityl.fr/vitamines/vitamine-b3/>
54. Vitamine B 6 - Troubles nutritionnels [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence,-d%C3%A9pendance-et-toxicit%C3%A9-des-vitamines/vitamine-b-6>
55. Vitamine B9 ou acide folique | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-b9-ou-acide-folique>
56. Auriacombe M, Dubernet J, Sarram S, Daulouède J-P, Fatséas M. Traitements pharmacologiques dans les addictions : pour une approche transversale et simplifiée. In: Traité d'addictologie.
57. Haute Autorité de Santé - AOTAL (acamprosate) [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2883479/fr/aotal-acamprosate](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2883479/fr/aotal-acamprosate)
58. VIDAL - AOTAL 333 mg cp enr gastrorésis - Synthèse [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/aotal-1191.htm>



59. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 [cité 1 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002/14651858.CD004332.pub2>
60. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242487.htm>
61. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 [cité 4 avr 2019];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001867.pub3/full>
62. Rehm J, Roerecke M. Reduction of drinking in problem drinkers and all-cause mortality. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. août 2013;48(4):509–13.
63. Hodgins DC, Leigh G, Milne R, Gerrish R. Drinking goal selection in behavioral self-management treatment of chronic alcoholics. *Addict Behav*. avr 1997;22(2):247–55.
64. SELINCRO (nalméfène), antagoniste opioïde [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1716023/en/selincro-nalmefene-antagoniste-opioide](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1716023/en/selincro-nalmefene-antagoniste-opioide)
65. VIDAL - SELINCRO 18 mg cp pellic - Posologie et mode d'administration [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/selincro-126908-posologie\\_et\\_mode\\_d\\_administration.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/selincro-126908-posologie_et_mode_d_administration.htm)
66. Aubin H-J, Reimer J, Nutt DJ, Bladström A, Torup L, François C, et al. Clinical relevance of as-needed treatment with nalmefene in alcohol-dependent patients. *Eur Addict Res*. 2015;21(3):160–8.
67. van den Brink W, Aubin H-J, Bladström A, Torup L, Gual A, Mann K. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. oct 2013;48(5):570–8.
68. de Beaurepaire R. Traitement de l'alcoolisme par le baclofène. *PSN*. févr 2011;9(1):1–6.

69. ANSM, SANOFI AVENTIS France, NOVARTIS PHARMA S.A.S. Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du Baclofène dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants [Internet]. 2017. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c43d414c079010c13d2c4e67368f64cb.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c43d414c079010c13d2c4e67368f64cb.pdf)
70. Les Recommandations Temporaires d'Utilisation : Principes généraux - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0)
71. L'ANSM octroie une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcoolo-dépendance - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/L-ANSM-octroie-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-une-utilisation-du-baclofene-dans-l-alcoolo-dependance-Communique>
72. Baclocur 40mg RCP.pdf.
73. Résumé des Caractéristiques du Produit - Baclofène [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232890.htm>
74. Syndrome parkinsonien [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/semiologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/syndrome-myogene-myopathique-11>
75. 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*. 1 juill 2017;52(4):439–46.
76. Jaury P, Sidorkiewicz S, Le Gall J-R. Le baclofène est-il efficace dans le traitement de l'alcoolisme ? L'étude Bacloville. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 sept 2017;201(7):1349–59.

77. VIDAL - ESPERAL 500 mg cp - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/esperal\\_500\\_mg\\_cp-6305-pharmacodynamie.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/esperal_500_mg_cp-6305-pharmacodynamie.htm)
78. Amireche N, Petit J-S, Bankole E, Fournet-Fayard A, Appriou M, Leon A. Effet antabuse sévère aggravé par la dopamine. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 févr 2011;30(2):150-2.
79. Paille F. Oxybate de sodium (acide gamma-hydroxybutyrique ou GHB) et alcool [Internet]. 2012. Disponible sur: [https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/GHB\\_SFA2012.pdf](https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/GHB_SFA2012.pdf)
80. Keating GM. Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence. *Clin Drug Investig*. janv 2014;34(1):63-80.
81. Mannucci C, Pichini S, Spagnolo EV, Calapai F, Gangemi S, Navarra M, et al. Sodium Oxybate Therapy for Alcohol Withdrawal Syndrome and Keeping of Alcohol Abstinence. *Curr Drug Metab*. 2018;19(13):1056-64.
82. Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 févr 2010;(2):CD006266.
83. Winslow BT, Onysko M, Hebert M. Medications for Alcohol Use Disorder. *Am Fam Physician*. 15 mars 2016;93(6):457-65.
84. Morley KC, Kranzler HR, Luquin N, Baillie A, Shanahan M, Trent R, et al. Topiramate versus naltrexone for alcohol use disorder: study protocol for a genotype-stratified, double-blind randomised controlled trial (TOP study). *Trials* [Internet]. 16 août 2018 [cité 6 sept 2019];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6097336/>
85. Corrêa Filho JM, Baltieri DA. A pilot study of full-dose ondansetron to treat heavy-drinking men withdrawing from alcohol in Brazil. *Addict Behav*. 1 avr 2013;38(4):2044-51.
86. Ahmed S, Stanciu CN, Kotapati PV, Ahmed R, Bhivandkar S, Khan AM, et al. Effectiveness of Gabapentin in Reducing Cravings and Withdrawal in Alcohol Use Disorder: A Meta-Analytic Review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 22 août 2019;21(4).

87. Miller WR, Wilbourne PL. Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addict* Abingdon Engl. mars 2002;97(3):265-77.
88. Intervention brève en alcoologie [Internet]. FMC-HGE. 2008 [cité 4 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2008-paris/intervention-breve-en-alcoologie/>
89. Choisir la stratégie de prise en charge adaptée [Internet]. intervenir-addictions.fr, le portail des acteurs de santé. [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <https://intervenir-addictions.fr/intervenir/choisir-strategie-prise-en-charge-adaptee/>
90. Outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève - HAS [Internet]. 2014 [cité 4 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/outil\\_rpib\\_v2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/outil_rpib_v2.pdf)
91. Bennett G. Miller, W. R. and Rollnick, S. (1991) *Motivational interviewing: Preparing people to change addictive behavior*. New York: Guilford Press, 1991. Pp. xvii + 348. £24.95 hardback, £11.50 paper. ISBN 0-89862-566-1. *J Community Appl Soc Psychol*. 1992;2(4):299-300.
92. Le cercle de Prochaska et Di Clemente [Internet]. intervenir-addictions.fr, le portail des acteurs de santé. [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <https://intervenir-addictions.fr/intervenir/le-cercle-de-prochaska-et-di-clemente/>
93. Accompagnement du sujet alcoolodépendant après sevrage [Internet]. FMC-HGE. 2002 [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2002-nantes/accompagnement-du-sujet-alcoolodependant-apres-sevrage/>
94. Arvers P, Assailly J-P, Batel P, Choquet M, Danel T, Daoust M, et al. Traitement de l'alcoolodépendance. In: *Alcool: Dommages sociaux, Abus et Dépendance* [Internet]. 2003. p. 317-38. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/154/?sequence=22>
95. Elsevier. Psychothérapie de groupe et groupes d'entraide en addictologie [Internet]. Elsevier Connect. [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/psy/psychotherapie-de-groupe-et-groupes-dentraide-en-addictologie>
96. Paille F. Objectif: augmenter l'efficacité de l'accompagnement psychosocial. (69).

97. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). Br J Addict. nov 1989;84(11):1353-7.

VU, LE PRESIDENT DU JURY    Véronique ANDRE

CAEN, LE    21/11/2019

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'V. André', is written over a horizontal line.

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

---

**TITRE**

TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SEVRAGE, DU MAINTIEN DE L'ABSTINENCE ET DE LA REDUCTION DES CONSOMMATIONS

---

**Résumé**

Le trouble de l'usage d'alcool est une pathologie chronique, aux mécanismes neurobiologiques complexes et émaillée de rechutes fréquentes nécessitant une prise en charge addictologique sur le long terme. Aujourd'hui, le suivi addictologique, qui est la base de la stratégie thérapeutique, peut être associé à une prise en charge médicamenteuse. Parmi les molécules disponibles sur le marché Français, certaines comme les benzodiazépines seront utilisées pour le sevrage, l'acamprosate et la naltrexone pour le maintien de l'abstinence ou encore le nalméfène et le baclofène pour la réduction des consommations. Mais devant l'effet modéré de ces médicaments, les recherches continuent afin de trouver de nouvelles molécules pour ces différentes indications.

---

**TITLE**

ALCOHOL USE DISORDER: THERAPEUTIC MANAGEMENT OF WITHDRAWAL, MAINTENANCE OF ABSTINENCE AND REDUCTION OF CONSUMPTIONS

---

**Summary**

The alcohol use disorder is a chronic pathology with complex neurobiological mechanisms which requires long-term addiction treatment due to frequent relapses occurring over time. The addictological follow-up, which is the basis of the therapeutic care, may be associated with medicinal treatment. Among the molecules currently available on the French market, some such as benzodiazepines are used for the withdrawal of alcohol, acamprosate or naltrexone are used to help the maintenance of abstinence and nalmefene and baclofen to reduce the consumption. However, due to the average efficacy of these medicinal treatment, research continues to find new molecules to help curing this pathology.

---

**Mots-clés**

ADDICTION, ALCOOL, THERAPEUTIQUE, SEVRAGE, ABSTINENCE, RÉDUCTION DES CONSOMMATIONS