

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2011

N° : 68

**THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat
Médecine Générale

PAR

Olivier SANGLADE
Né le 16/12/1981 à Lille (59)

**Baclofène, alcool et autres cravings :
Intérêts et limites à partir de 13 entretiens qualitatifs**

Jury :

Président de thèse : Monsieur le Professeur Michel DOFFOEL
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Claude BRONNER



FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Président de l'Université (21.06.07) M. BERETZ Alain
 Doyen de la Faculté (8.02.11-7.02.16) M. SIBILIA Jean
 Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11) M. GOICHOT Bernard
 Doyens honoraires : (1976-1983) M. DORNER Marc
 (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
 (1989-1994) M. VINCENDON Guy
 (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
 (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
 Chef des Services Administratifs M. VICENTE Gilbert

Edition FEVRIER 2011
Année universitaire 2010-2011

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE JUNIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

Néant

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ANDRES Emmanuel	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / Hôpital Civil	53.01 Option : médecine Interne
AUWERX Johan (dispo. → 31.12.2010)	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BACHELLIER Philippe	NRP6 NCS	• Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale, Hépatique et Endocrinienne / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques	NRP6 CS	• Pôle de gynécologie-obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-obstétrique
BAREISS Pierre (2) (8)	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
BAUMERT Thomas	NRP6 NCS	• Pôle hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Hépatogastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil - NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option hépatologie
BEAUJEU Rémy	NRP6 CS	• Pôle d'imagerie - Service de Radiologie A / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BELLOQ Jean-Pierre	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
BERGERAT Jean-Pierre	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-hématologie - Département d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
BERTHEL Marc	NRP6 CSp	• Pôle de Gériatrie de l'Hôpital de La Robertsau - Service de soins de Longue Durée et d'Hébergement Gériatrique / Hôpital de La Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BERTSCHY Gilles	NRP6 CSp	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BLICKLÉ Jean-Frédéric	NRP6	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)CS - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
Mme BOEHM-BURGER Nelly	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Cytologie et Histologie (option biologique)
BONNOMET François	NRP6 CS	• Pôle de l'appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie - Hygiène - COREVI - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice	NRP6 NCS	• Pôle tête et cou - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
BOUSQUET Pascal	NRP6 NCS	• Pôle de pharmacie-pharmacologie - Institut de Pharmacologie / Faculté de Médecine	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme BRIGAND Cécile	NRP6 NCS	• Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
BURSZEJN Claude	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie
CANDOLFI Ermanno	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / Faculté • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CANTINEAU Alain	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique - Service de Pathologie Professionnelle et de Médecine du Travail / Hôpital Civil	46.02 Médecine et santé au travail
CASTELAIN Vincent	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CAZENAIVE Jean-Pierre	Dir/NCS	- Etablissement Français du Sang - Alsace / EFS	47.01 Hématologie (option biologique)
CHAKFE Nabil	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
Mme CHARLOUX Anne	NRP6 NCS	• Pôle de pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
CHAUVIN Michel	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CHRISTMANN Daniel	NRP6 CS CSp	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie - Hygiène - COREVI - Service de Médecine Interne et des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil - Laboratoire d'Hygiène hospitalière / Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
CINQUALBRE Jacques	NRP6 CS	• Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / Hôpital de Hautepierre	53.02 Chirurgie générale
CLAVERT Jean-Michel	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
Pr CLAVERT Philippe	NRP6 NCS	• Pôle de l'appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
CONSTANTINESCO André	NRP6 CS	• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et explorations fonctionnelles in vivo / NHC et HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CRIBIER Bernard	NRP6 CS	• Pôle de chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne	RP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04 Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric	NRP6 NCS	• Pôle de pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian	NRP6 NCS	• Pôle tête-cou - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme	NRP6 NCS	• Pôle tête et cou - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
DIEMUNSCH Pierre	NRP6 NCS	• Pôle d'anesthésie / réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
DIETEMANN Jean-Louis	NRP6 CS	• Pôle d'imagerie - Service de Radiologie II / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
DOFFOEL Michel	RP6 CS	• Pôle hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRP6 CS	• Pôle de biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard	NRP6 NCS	• Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick	Dir.	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
DUPEYRON Jean Pierre (5) (7)	S/nb Cons	• Pôle d'anesthésie / réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRP6 NCS	• Pôle de pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FISCHBACH Michel	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
FROELICH Sébastien	NRP6 NCS	• Pôle Tête et cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
GANGI Afshin	RP6 NCS	• Pôle d'imagerie - Service de Radiologie B / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GENTINE André	NRP6 CS	• Pôle tête-cou - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
GENY Bernard	NRP6 CS	• Pôle de pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRP6	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)	

.../...

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GOTTENBERG Jacques-Henri	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
GRUCKER Daniel	NRP6 CS	• Pôle de biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
GUT Jean-Pierre	NRP6 CS	• Pôle de biologie - Institut (Laboratoire) de Virologie / Faculté de Médecine	45.01	Option : Bactériologie-virologie (biologique)
HANNEDOUCHE Thierry	NRP6 CS	• Pôle de Néphrologie-Urologie-Diabétologie-Endocrinologie (NUDE) - Service de Néphrologie et Hémodialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie - Hygiène - COREVI - Service de Médecine Interne et des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
HASSELMANN Michel	NRP6 CS	• Pôle Urgences - réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
HERBRECHT Raoul	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Département d'Hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard	NRP6 NCD	• Pôle tête-cou - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
JACQMIN Didier	NRP6 CS	• Pôle de Néphrologie-Urologie-Diabétologie-Endocrinologie (NUDE) - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
JAECK Daniel (1) (9)	S/nb Cons	• Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale, Hépatique et Endocrinienne / HP	53.02	Chirurgie générale
JAEGER Albert (2) (8)	S/nb Cons	• Administration Générale - Chargé de mission - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.02	Réanimation
JAEGER Jean-Henri	NRP6 CS	• Pôle de l'appareil locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique du genou et de traumatologie du sport - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
JAULHAC Benoît	NRP6 CS	• Pôle de biologie Institut (Laboratoire) de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01	Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie	NRP6 NCS	• Pôle de Néphrologie - Urologie - Diabétologie - Endocrinologie (NUDE) - Service d'Endocrinologie, de diabète et des maladies métaboliques / Hôpital Civil	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc	NRP6 CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / HC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01	Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Hôpital de La Robertsau - Service de soins de longue durée / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEHRLI Pierre	NRP6 NCS	• Pôle tête-cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
KEMPF Jean-François	RP6 CS	• Pôle de l'appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence	NRP6 NCS	• Pôle de Néphrologie - Urologie - Diabétologie - Endocrinologie (NUDE) - Service d'Endocrinologie, de Diabète et des Maladies métaboliques / Hôpital Civil	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRP6 NCS	• Pôle de pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KOENIG Michel	NRP6 NCS	• Pôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
KOPFERSCHMITT Jacques	RP6 CS	• Pôle Urgences - réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
KRETZ Jean Georges	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KURTZ Jean-Emmanuel	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Département d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé	NRP6 NCS	• Pôle de Néphrologie - Urologie - Diabétologie - Endocrinologie (NUDE) - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LANG Jean-Marie (1) (9)	S/nb Cons	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie - Hygiène - COREVI - Hôpital de jour "Le trait d'union Centre de soins de l'infection par le VIH" Nouvel Hôpital Civil	47.01	Hématologie (option clinique)
LANGER Bruno	NRP6 NCS	• Pôle de gynécologie-obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale - option gynécologie-obstétrique
LAUGEL Vincent	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
LIPSKER Dan	NRP6 NCS	• Pôle de chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe	NRP6 NCS	• Pôle de l'appareil locomoteur - Centre de Chirurgie orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LUDES Bertrand	NRP6 CS	• Pôle de biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté	46.03	Médecine légale et droit de la santé (option biologique)
LUTZ Patrick	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de pédiatrie - Service de Pédiatrie 3 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
MAITROT Daniel (1) (9)	S/nb Cons	• Pôle tête-cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
MANDEL Jean-Louis (cf. A1)	NRP6 CS	• Pôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)

.../...

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MANGIN Patrice (3)	NCS	(en détachement à Lausanne / Suisse du 01.09.96 au 31.08.10) - Institut (Laboratoire) de Médecine Légale et d'Analyses Toxicologiques / Faculté	46.03	Médecine légale et droit de la santé (option biologique)
MARESCAUX Christian	NRP6 NCS	• Pôle tête-cou - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
MARESCAUX Jacques	NRP6 CS	• Pôle hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
MARK Manuel	NRP6 NCS	• Pôle de biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Haute-pierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie - Hygiène - COREVI - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC • Laboratoire d'Immunopathologie / Faculté de Médecine	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert	NRP6 NCS	• Pôle de pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole	NRP6 NCS	• Pôle de gynécologie-obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRP6 CS	• Pôle d'onco-hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Pr MEYER Nicolas	NRP6 NCS	• Pôle de santé publique - Service de Santé Public / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MONASSIER Laurent	NRP6 NCS	• Pôle de pharmacie-pharmacologie • Institut de Pharmacologie / Faculté de Médecine	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno	NRP6 NCS	• Pôle de Néphrologie - Urologie - Diabétologie - Endocrinologie (NUDE) - Service de Néphrologie et Hémodialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MULLER André	NRP6 NCS	• Pôle tête et cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique
MUTTER Didier	NRP6 NCS	• Pôle hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRP6 NCS	• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël	RP6 CS	• Pôle de gynécologie-obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-obstétrique
NOEL Georges	NCS NCS	• Centre Régional de lutte contre le cancer Paul Strauss (par convention) - Service de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
OUDET Pierre (5) (7)	S/nb Cons	• Pôle de biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
PASQUALI Jean-Louis	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie - Hygiène - COREVI - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC • Laboratoire d'Immunopathologie / Faculté de Médecine	47.03	Immunologie (option clinique)
PATRIS Michel (2) (8)	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
PESSAUX Patrick	NRP6 NCS	• Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale, Hépatique et Endocrinienne / HP	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry	NCDp	• Centre Régional de Lutte contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département d'Oncologie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Cancérologie Clinique
PINGET Michel	RP6 CS	• Pôle de Néphrologie - Urologie - Diabétologie - Endocrinologie (NUDE) - Service d'Endocrinologie, de diabète et des maladies métaboliques / Hôpital Civil	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PRADIGNAC Alain	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
POTTECHER Thierry	NRP6 CS	• Pôle d'anesthésie / réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / HP	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme QUOIX Elisabeth	RP6 CS	• Pôle de pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien	NRP6 NCS	• Pôle de biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
Pr RICCI Roméo	NRP6 NCS	• Pôle de biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie cellulaire
ROHR Serge	NRP6 CS	• Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
ROUL Gérald	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine	NRP6 CS	• Pôle d'imagerie - Service de Radiologie B / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)

.../...

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANDNER Guy	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
SAUDER Philippe	NRPô NCS	• Pôle Urgences - réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUSSINE Christian	NRPô NCS	• Pôle de Néphrologie - Urologie - Diabétologie - Endocrinologie (NUDE) - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHLIENGER Jean-Louis	Rpô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de Nutrition/Hôpital Hautepierre	53.01 Médecine interne ; Gériatrie et biologie du vieillissement (option Médecine interne)
SCHNEIDER Francis	NRPô CSp	• Pôle Urgences - réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle tête-cou - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SIBILIA Jean	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie - Hygiène - COREVI - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme STEIB Annick	NRPô NCS	• Pôle d'anesthésie / réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul	NRPô CS	• Pôle de l'appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique du rachis / Nouvel Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - Service de l'Hypertension, des Maladies vasculaires et Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme STOLL-KELLER Françoise	NRPô NCS	• Pôle de biologie - Institut (Laboratoire) de Virologie / Faculté de Médecine	45.01 Option : Bactériologie-virologie (option biologique)
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle tête et cou - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
VAUTRAVERS Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'appareil locomoteur - Service de Médecine physique et de réadaptation / HP	49.05 Médecine physique et de réadaptation
VEILLON Francis	NRPô CS	• Pôle d'imagerie - Service de Radiologie I / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPô NCS	• Pôle de santé publique - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie / Faculté de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
VIDAILHET Pierre	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPô CS	• Pôle de biologie - Service de Biologie de la Reproduction / SIHCUS	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
WATTIEZ Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de gynécologie-obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie médicale Option Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie - Hygiène - COREVI - Service de Médecine Interne A / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WIHLM Jean Marie	NRPô CS	• Pôle de pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme WILK Astrid	RPô CS	• Pôle de chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et réparatrice / HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
WOLF Philippe	RPô CS	• Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / Hôpital de Hautepierre	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL Renée	NRPô NCS	• Pôle de chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Hôpital Civil • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01 Anatomie (option biologique)

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2011

(2) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2012

(3) En détachement jusqu'au 31.08.2010

(5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2013

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2011

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2011

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2011

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE SUR CONTINGENT NATIONAL

NEANT

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)			
AGIN Arnaud		• Pôle de biologie - Laboratoire d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / Nouvel Hôpital Civil	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Dr ALEIL Boris		• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - Service de l'Hypertension, des Maladies vasculaires et Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
Dr BARRIERE Philippe		• Pôle de chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et réparatrice / HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
BARUTHIO Joseph		• Pôle de biologie - Labo. d'Explorations Fonctionnelles par les Isotopes / NHC • Institut de Physique Biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme la Dre BEAU-FALLER Michèle		• Pôle de biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BIANCALANA épouse BRUCKMANN Valérie		• Pôle de biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Dr BIERRY Guillaume		• Pôle d'imagerie - Service de Radiologie II / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme BILLING-WOLF Michèle		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme la Dre BROESSEL Nathalie		• Pôle de santé publique - Service de Pathologie Professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
CERALINE Jocelyn		• Pôle d'Onco-hématologie - Département d'Hématologie et d'Oncologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
Dr CHARLES Yann-Philippe		• Pôle de l'appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique du rachis / Nouvel Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
CHOQUET Philippe		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Dr COLLANGE Olivier		• Pôle de l'appareil locomoteur Pôle d'anesthésie / réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
Dre CROCE Sabrina ép. KLEINMANN		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim		• Pôle de biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELAUNOY Jean Pierre		• Pôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Dre de MARTINO Sylvie		• Pôle de biologie - Laboratoire de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Dr DEVYS Didier		• Pôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Dre DI MARCO Paola		• Pôle de pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Dr DOLLÉ Pascal		• Pôle de biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme la Dre DORAY Bérénice		• Pôle de biologie - Service de Génétique médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (option génétique)
Dr DOUTRELEAU Stéphane		• Institut de Physiologie Appliquée / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme la Dre FAFI-KREMER Samira		• Pôle de biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Dr FILISETTI Denis		• Pôle de biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / Faculté et HP	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme la Dre FLORI Elisabeth	- CS -	• Pôle de biologie - Laboratoire de Cytogénétique / Hôpital Hautepierre	47.04 Génétique (option biologique)
Dr FOUCHER Jack		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme GAUB Marie-Pierre		• Pôle de biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Dr GOETZ Christian		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et explorations fonctionnelles in vivo / NHC et HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
GOUNOT Daniel		• Institut de Physique Biologique / Faculté de Médecine • Pôle de biologie - Labo. d'Explorations Fonctionnelles par les Isotopes / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
GUERIN Eric		• Pôle de biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)

.../...

NOM et Prénoms (Dr(e) en médecine)	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Dr JACAMON-FARRUGIA Audrey	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine 	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
JEHL François	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / Faculté de Médecine 	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil 	47.04	Génétique (option Biologique)
Mme KEMMEL Véronique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP 	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme la Dre KORGANOW Anne-Sophie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie - Hygiène - COREVI - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC 	47.03	Immunologie (option clinique)
Dr KOSCINSKI Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Laboratoire de Biologie de la reproduction / SIHCUS-CMCO Schiltigheim 	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; option biologique
KREMER Stéphane	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle d'imagerie - Service de Radiologie II / Hôpital de Hautepierre 	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Dre LACREUSE Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre 	54.02	Chirurgie infantile
Mme LAMOUR Valérie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP 	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme la Dre LANNES Béatrice	<ul style="list-style-type: none"> • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre 	42.02	Cytologie et Histologie (option biologique)
Dr LAVAUX Thomas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP 	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Dr LAVIGNE Thierry	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie - Hygiène - COREVI - Laboratoire d'Hygiène hospitalière / Hôpital Civil prévention (option biologique) 	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et
Dr LE MINOR Jean-Marie	<ul style="list-style-type: none"> • Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle d'imagerie - Service de Radiologie A / Nouvel Hôpital Civil 	42.01	Anatomie (option clinique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / Faculté • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine 	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme la Dre LONSDORFER-WOLF Evelyne	<ul style="list-style-type: none"> • Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC 	44.02	Physiologie
Dr MOREAU François	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Néphrologie - Urologie - Diabétologie - Endocrinologie (NUDE) - Service d'Endocrinologie, de diabète et des maladies métaboliques / Hôpital Civil 	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Service de Biologie de la Reproduction / SIHCUS 	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil 	47.04	Génétique (option biologique)
Dr OBERLING Philippe	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / HC 	44.02	Physiologie (option clinique)
Dr PETER Jean-Daniel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle d'anesthésie / réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Département d'Anesthésiologie / Nouvel Hôpital Civil 	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
PFAFF Alexander	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / Faculté 	45.02	Parasitologie et mycologie
PIQUARD François	<ul style="list-style-type: none"> • Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC 	44.02	Physiologie (option biologique)
POULET Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Institut de Physique Biologique / Faculté de médecine • Pôle de biologie - Labo. d'Explorations Fonctionnelles par les Isotopes / NHC 	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
PREVOST Gilles	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / Faculté de Médecine 	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme la Dre RADOSAVLJEVIC Mirjana	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil 	47.03	Immunologie (option biologique)
RIEGEL Philippe	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / Faculté de Médecine 	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Dr ROGUE Patrick (cf. A2)	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / NHC 	44.01	Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROUSSEL Guy	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / NHC 	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SAMAMA Brigitte	<ul style="list-style-type: none"> • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine 	42.02	Cytologie et Histologie (option biologique)
Dr SAULEAU Erik-André	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de santé publique - Service de Santé Public / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine 	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SCHAEFER Adrien	<ul style="list-style-type: none"> • Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de biologie - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC 	44.02	Physiologie (option biologique)

.../...

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme la Dre SCHAEFFER Christiane		<ul style="list-style-type: none"> • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre 	42.02 Cytologie et Histologie (option biologique)
SCHEFTEL Jean-Michel		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / Faculté de Médecine 	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SCHMITT Fabienne		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / NHC 	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme SCHMITT Marie-Paule		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Institut (Laboratoire) de Virologie / Faculté de Médecine 	45.01 Option : Bactériologie- virologie (biologique)
Mme la Dre SCHVOERER Evelyne		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Institut (Laboratoire) de Virologie / Faculté de Médecine 	45.01 Option : Bactériologie- virologie (biologique)
Dre SORDET Christelle		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre 	50.01 Rhumatologie
STEIBEL Jérôme		<ul style="list-style-type: none"> • Institut de Physique Biologique / Faculté de Médecine • Pôle de biologie - Labo. d'Explorations Fonctionnelles par les Isotopes / NHC 	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Dr TALHA Samy		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC 	44.02 Physiologie (option clinique)
Dr TELETIN Marius		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Service de Biologie de la Reproduction / SIHCUS 	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Dr THAVEAU Fabien		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire / Nouvel Hôpital Civil 	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
Dr TRACQUI Antoine		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine 	46.03 Médecine légale et droit de la santé (option biologique)
Mme la Dre URING-LAMBERT Béatrice		<ul style="list-style-type: none"> • Institut d'Immunologie / HC • Pôle de biologie - Laboratoire d'Immunologie et d'Hématologie / Nouvel Hôpital Civil 	47.03 Immunologie (option biologique)
Dr VALLAT Laurent		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil 	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme VAXMAN Martine		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine 	42.02 Cytologie et Histologie (option biologique)
Mme la Dre VILLARD Odile		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / Faculté et HP 	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Dr WALLER Jocelyn		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / Faculté et HP 	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
ZOLL Joffrey		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Chirurgie Thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC 	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEUR DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	---	-----	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

BURGUN Jean-Claude	Centre de Neurochimie - 5, rue Blaise Pascal - Strasbourg	64.	Biochimie et Biologie moléculaire
DANSE Jean-Marc	Institut de Chimie Biologique / Faculté de Médecine	64.	Biochimie et Biologie moléculaire
HANAUER André	Institut de Chimie Biologique / Faculté de Médecine	37.03	Génétique (Groupe X section hors médecine)
NORMAND Guy	Institut de Chimie Biologique - Centre de Neurochimie	64.	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme RASMUSSEN Anne	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES (mi-temps)

Pr Ass. KOPP Michel
Pr Ass. LEVEQUE Michel

Médecine Générale (depuis le 1.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2013)
Médecine générale (depuis le 1.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2012)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE (mi-temps)

Dre JUNG Catherine
Dr GRALL Jean-Christian

Médecine générale (1.09.2008 au 31.08.2011)
Médecine générale (1.09.2009 au 31.08.2012)

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER Pia
Mme CANDAS Peggy
Mme GIRAUD Norma
Mme JUNGER Nicole

Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.06)
Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICES NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et de Réanimation néonatale / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre BIENTZ Jocelyne	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Mme BERETZ Laurence	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre FLESCHE Françoise	NRP6 CS	• Pôle Urgences - réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison / Nouvel Hôpital Civil
Dr NISAND Gabriel	NRP6 CS	• Pôle de Santé Publique - Service de Santé Publique / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie - Hygiène - COREVIH - Hôpital de jour "Le trait d'union" - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membres de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
KARLI Pierre (Neurophysiologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2008 au 31 août 2011)*
MONTEIL Henri (Bactériologie)
PAULI Gabrielle (Pneumologie)
WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2009 au 31 août 2012)*
SCHRAUB Simon (Radiothérapie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2010 au 31 août 2013)*
MAITRE Michel (Biochimie et Biol. molécul.)
MEYER Christian (Chirurgie générale)
VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc

IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UdS (2009-2010)

Dr GACHET Christian
Dr HANAU Daniel
Dr ROHMER Jean-Georges
Dr RODIER Jean-François

Hématologie (2007-08, 2008-09, 2009-10)
Immunologie (2006-07, 2007-08, 2008-09, 2009-10)
Psychiatrie (2009-2010)
Chirurgie - Centre Anticancéreux P. Strauss (2009-2010)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KIENY René (Chirurgie vasculaire) / 01.10.93
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KIRN André (Virologie) / 01.09.99
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
BIENTZ Michel (Santé publique) / 01.09.04	KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BOCKEL René (Gastro-Entérologie) / 01.10.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	LESSARD Michel (Hématologie biologique) / 01.09.07
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BRINI Alfred (Ophtalmologie) / 01.10.89	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
CANGUILHEM Bernard (Physiologie) / 01.10.99	MEHL Jacques (Médecine du Travail) / 01.10.86
CHAMBRON Jacques (Biophysique) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAUMONT André (Médecine légale) / 01.10.93	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.96
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	OTTENI Jean-Claude (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.03
EBTINGER René (Pédopsychiatrie) / 15.05.93	RENAUD Robert (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.97
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	RITTER Jean (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.02
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
GAUTHIER-LAFAYE Pierre (Anesthésiologie-Réa.chir.) / 01.10.87	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
HABEREY Pascal (Physiologie) / 01.09.01	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HOLLENDER Louis (Chirurgie générale) / 01.10.90	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JUIF Jean-Georges (Pédiatrie) / 01.10.92	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87	WEILL Jean-Pierre (Gastro-entérologie) / 01.10.93
KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90
KIEN Truong Thai (Parasitologie) / 01.09.03	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68
- *Hôpital Lyautey* : 1, rue des Canonniers - 67100 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.63.51

SIHCUS : Syndicat interhospitalier de la Communauté Urbaine de Strasbourg : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. : Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

RESPONSABLE DE LA SECTION MÉDECINE ET DU DEPARTEMENT DE SANTE DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UdS

Mme Lucie JULLIARD

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPRouver, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

Remerciements

A Monsieur le Professeur Michel DOFFOEL

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez recevoir l'expression de mon respect et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Claude BRONNER

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir dirigé cette thèse. Merci de m'avoir fait découvrir et approfondir ce sujet passionnant, enrichissant. Merci pour vos conseils, votre soutien, votre enthousiasme communicatif.

A Monsieur le Professeur Laurent MONASSIER

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Merci pour votre intérêt et votre expertise. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Emmanuel ANDRES

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jacques CINQUALBRE

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur François GRANGE

Je vous remercie d'avoir participé à cette thèse en me permettant de rencontrer vos patients. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

Aux patients rencontrés dans le cadre de cette thèse

Je vous remercie d'avoir accepté de me recevoir et de me confier vos sentiments parfois intimes pour des entretiens si riches.

A ma famille, Maman, Papy et Marraine,

Pour votre soutien, votre présence tout simplement. A nos prochains moments ensemble. A mon Papa.

A Julie,

Pour le beau cadeau que tu me prépares....il te faut neuf mois, c'est ça ? Et parce que à deux la vie est belle.

A mes amis de Bordeaux, Strasbourg et ailleurs,

Pour les moments passés ensemble et les suivants ! Parce que à deux c'est bien, mais à plus c'est mieux !

Merci également aux personnes que j'ai pu rencontrer lors de toutes ces années d'études, médecins et co-internes, personnels soignants et administratifs, qui m'ont permis de passer des années heureuses, formatrices et toujours dans la bonne humeur.

Sommaire

Introduction.....p.20

Alcoololo-dépendance : Définitions, Causes et Conséquences.....p.22

Chapitre 1 : Définitions et Classifications.....p.23

1. Définition de l'addiction.....p.23
 1.1 Etymologie
 1.2 Définition descriptive
 1.3 Critères de l'addiction
2. Définition de l'alcoolisme.....p.25
3. Classification de l'alcoolisme.....p.26
 3.1 Modèle bidimensionnel
 3.2 Modèles multidimensionnels
 3.3 Modèles psycho-comportementaux
 3.4 Modèles épidémio-cliniques ou alcoolisme primaire et secondaire

Chapitre 2 : Epidémiologie de l'addiction à l'alcool.....p.33

1. Consommation d'alcool en France.....p.33
2. Conséquences sanitaires de la consommation d'alcool en France.....p.37

Chapitre 3 : L'alcoololo-dépendance.....p.41

1. Conditions d'installation du mésusage de l'alcool.....p.41
 1.1 Approche de Reynaud
 1.1.1 Produit
 1.1.2 Facteurs individuels
 1.1.3 Comorbidités psychiatriques
 1.2 Renforcement
2. Neurobiologie de la dépendance.....p.45
 2.1 Au niveau du système nerveux central
 2.2 Action des neurotransmetteurs

2.2.1 Acide Gamma-Amino-Butyrique (GABA)	
2.2.2 Acides aminés excitateurs	
2.2.3 Système opioïde	
2.2.4 Amines biogènes	
3. Dépendance et Tolérance.....	p.54
3.1 Dépendance physique	
3.1.1 Au niveau des membranes biologiques	
3.1.2 Interaction Alcool / Système GABAergique et glutamatergique	
3.2 Dépendance psychique, Craving	
3.2.1 Système de récompense dopaminergique	
3.2.2 Activation du système de récompense DA-MLC	
3.3 Tolérance	

Chapitre 4 : Signes cliniques et complications des intoxications alcooliques.....

p.65

1. Toxicologie de l'éthanol.....	p.65
1.1 Propriétés physico-chimiques de l'éthanol	
1.2 Propriétés pharmacocinétiques de l'éthanol	
1.3 Catabolisme de l'éthanol	
1.3.1 Etape 1 : oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde	
1.3.2 Etape 2 : oxydation de l'acétaldéhyde en acétate	
1.4 Conséquences de l'oxydation de l'éthanol	
1.5 Interactions médicamenteuses	
2. Intoxication alcoolique aiguë.....	p.71
2.1 Physiopathologie	
2.2 Diagnostics	
2.2.1 Ivresse ordinaire	
2.2.2 Ivresse pathologique	
2.2.3 Coma	
3. Intoxication alcoolique chronique.....	p.73
3.1 Symptômes et complications physiques	
3.1.1 Symptômes cutanéomuqueux	
3.1.2 Symptômes endocriniens et métaboliques	
3.1.3 Symptômes et complications neurologiques	
3.1.3.1 Neuropathies périphériques	
3.1.3.2 Syndrome cérébelleux	
3.1.3.3 Encéphalopathies	
3.1.4 Complications hépatiques	
3.1.5 Complications cardio-vasculaires	
3.1.6 Complications oncologiques	
3.2 Complications psychiatriques de l'intoxication alcoolique chronique	
3.2.1 Anxiété	
3.2.2 Dépression	
3.2.3 Suicide	
3.2.4 Délires alcooliques chroniques	
4. Complications du sevrage.....	p.87
4.1 Delirium Tremens	
4.2 Crises convulsives	
4.3 Troubles hydroélectrolytiques	

- 4.4 Hypertension artérielle
- 4.5 Niveaux du syndrome de sevrage et échelle de gravité

Prise en charge thérapeutique de l'addiction à l'alcool.....p.93

Chapitre 1 : Consultation de repérage du malade alcoolo-dépendant

- 1. Interrogatoire.....p.94
 - 1.1 Consommation déclarée d'alcool ou CDA
 - 1.2 Questionnaires standardisés
 - 1.2.1 DETA
 - 1.2.2 AUDIT
 - 1.2.3 FACE
 - 1.3 Pyramide de Skinner : niveaux de risque et prise en charge adéquate
 - 1.4 Evaluation du craving
- 2. Examen clinique.....p.102
- 3. Examens complémentaires : les marqueurs biologiques.....p.102
 - 3.1 Marqueurs « classiques »
 - 3.1.1 Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (γ GT)
 - 3.1.2 Volume Globulaire Moyen (VGM)
 - 3.1.3 Carbohydre Deficient Transferrin (CDT)
 - 3.2 Autres marqueurs

Chapitre 2 : Le sevrage alcoolique et ses traitements.....p.107

- 1. Modalités du sevrage.....p.107
 - 1.1 Types de sevrage
 - 1.2 Les 3 pôles du réseau de soin addictologique
 - 1.2.1 Pôle ambulatoire
 - 1.2.2 Pôle médico-social spécialisé
 - 1.2.3 Pôle hospitalier
- 2. Traitements médicamenteux.....p.112
 - 2.1 Benzodiazépines
 - 2.1.1 Types de Benzodiazépines
 - 2.1.2 Stratégie thérapeutique
 - 2.2 Traitements adjuvants
- 3. Hydratation.....p.117
- 4. Vitaminothérapie.....p.117

Chapitre 3 : Lutte contre le craving et maintien de l'abstinence.....p.120

- 1. Traitements médicamenteux.....p.120

1.1 Médicaments d'aide au maintien de l'abstinence	
1.1.1 Acamprosate	
1.1.2 Naltrexone	
1.2 Disulfiram (Espéral®) : Médicament à effet antabuse	
2. Autres traitements.....	p.125
2.1 Topiramate (Epiotomax®)	
2.2 Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	
2.3 Traitements à l'étude	
3. Psychothérapie.....	p.129
4. Associations d'entraide.....	p.130

Chapitre 4 : Nouveau traitement anti-craving : le Baclofène.....

p.133

1. Présentation de la molécule.....	p.133
1.1 Indications	
1.2 Pharmacocinétique	
1.3 Posologie et Usage thérapeutique	
1.4 Mise en garde et Contre-indications	
1.5 Effets indésirables	
2. Etudes cliniques : Baclofène et alcoolodépendance.....	p.141
2.1 Etudes chez l'animal	
2.2 Etudes chez l'homme	
3. Etudes cliniques : Baclofène et autres addictions.....	p.167
3.1 Baclofène et Cocaïne	
3.2 Baclofène et Héroïne	
3.3 Baclofène et Cannabis	
3.4 Baclofène et Tabac	
3.5 Baclofène et troubles alimentaires	
4. Conclusions bibliographiques.....	p.176
5. Evolution des mentalités et des pratiques.....	p.179
5.1 Le Baclofène face aux médias et autres institutions (SFA et AFSSAPS)	
5.2 La prescription « hors AMM »	
5.3 Evolution de la consommation de Baclofène	

Suivi de patients sous Baclofène en médecine générale :

Entretiens qualitatifs.....

p.185

1. Objectifs.....	p.186
2. Méthodologie.....	p.187
3. Histoires cliniques.....	p.188
3.1 Mr A., 42 ans	
3.2 Mme B., 45 ans	
3.3 Mr C., 54 ans	
3.4 Mr D., 37 ans	
3.5 Mr E., 43 ans	
3.6 Mme F., 50 ans	

3.7 Mr G., 61 ans	
3.8 Mme H., 52 ans	
3.9 Mr I., 40 ans	
3.10 Mr J., 24 ans	
3.11 Mr K., 60 ans	
3.12 Mr L., 42 ans	
3.13 Mr M., 35 ans	
3.14 Tableau récapitulatif des entretiens qualitatifs.....	p.213
4. Discussion.....	p.221
4.1 Intérêts	
4.2 Limites	

<u>Conclusion</u>	p.231
--------------------------------	-------

<u>Annexes</u>	p.234
-----------------------------	-------

<u>Bibliographie</u>	p.239
-----------------------------------	-------

Introduction

Selon l’OMS, l'alcoolisme est une réelle maladie complexe, un problème de santé publique qui compte en France 6 millions de buveurs excessifs et 2 millions d'alcoolodépendants, victimes des effets de l’alcool (complications hépatiques, cancers des voies aérodigestives supérieures, accidents domestiques, accidents de la route, complications sociales, suicides...). Cette maladie multifactorielle se distingue par une composante psychosociale mais aussi une composante organique sous-tendue par différentes dysrégulations neuronales et caractéristiques génétiques.

Pourtant l'alcoolisme, comme toute autre addiction, fait partie de ces pathologies pour lesquelles il suffirait de traiter le symptôme pour guérir la maladie elle-même : supprimer l’envie irrésistible de boire, le craving, reviendrait en effet à supprimer la maladie même.

Mais bien que la maladie soit connue, que de nombreuses classifications/échelles/scores existent, peu de traitements sont réellement efficaces, et aucun ne fait preuve de sa supériorité dans le traitement du symptôme : le craving, véritable moteur de la maladie alcoolique.

Différentes molécules, utilisées avec plus ou moins de succès, existent mais le maintien de l'abstinence à long terme reste un défi.

C'est dans ce contexte que le Baclofène fait son apparition : ancien médicament de la spasticité, nouvel outil thérapeutique de l'alcoolisme et de l’addiction ? Loin d’être un médicament miracle, le baclofène paraît tout de même prometteur : par son action centrale sur les récepteurs GABA-B des centres de la récompense, il diminuerait voire supprimerait le craving et pourrait donc bien guérir les addictions par la suppression de leurs symptômes.

Ainsi de plus en plus de médecins prennent la responsabilité de prescrire ce traitement hors AMM à des patients en détresse, souvent en échec thérapeutique.

Pourtant, malgré sa popularité croissante, les études sérieuses à grande échelle font encore cruellement défaut et l'élargissement de l'AMM tarde à venir.

Dans l'attente, c'est par le ressenti des patients, dans le cadre d'entretiens qualitatifs réalisés au plus proche des malades en médecine de ville, que nous allons étudier les effets et les limites du baclofène sur l'alcoolisme et ses effets collatéraux sur les autres addictions également soumises au même phénomène de craving au sein d'une population poly-dépendante.

Alcoolodépendance : définitions,
causes et conséquences

Chapitre 1

Définition et classification

1. Définition de l'addiction (1, 2, 3)

1.1 Etymologie

Le choix d'utiliser préférentiellement le terme « addiction » englobant différentes conduites repose sur son étymologie. En effet, addiction vient du latin « ad-dicere » signifiant « dire à ». Ainsi l'alcoolique serait celui qui est dit à l'alcool comme le drogué est celui qui est dit à la drogue. De nos jours, l'accent est toujours mis sur la contrainte, c'est-à-dire ce phénomène compulsif et irrésistible dont le sujet se sent la proie et entraînant une perte de liberté.

1.2 Définition descriptive

Certaines définitions reprennent la notion de contrainte par le corps, mais la plupart y incluent la notion de dépendance. Ainsi la définition de Goodman prime depuis 1990 : « addiction, employé de manière descriptive, désigne la répétition d'actes susceptibles de provoquer le plaisir, mais marquée par la dépendance à un objet matériel ou une situation recherchée et consommée avec avidité».

1.3 Critères de l'addiction

Ces différents critères ont été établis par Goodman en 1990 :

- Impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement.
- Sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement.
- Plaisir ou soulagement pendant sa durée.
- Sensation de perte de contrôle pendant le comportement.
- Présence d'au moins cinq des neuf critères suivants :
 - préoccupations fréquentes au sujet du comportement ou de sa préparation.
 - Intensité et durée du comportement plus importante que souhaiter à l'origine.
 - Tentatives répétées pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement.
 - Temps considérable consacré à préparer le comportement, à l'entreprendre ou à se remettre de ses effets.
 - Survenue fréquente du comportement qui empêche le sujet d'accomplir des obligations professionnelles, scolaires, universitaires, familiales ou sociales.
 - Activités sociales, professionnelles ou récréatives sacrifiées du fait du comportement.
 - Perpétuation du comportement bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant ou récurrent d'ordre social, financier, psychologique ou physique.
 - Tolérance marquée : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désirée ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité.
 - Agitation ou irritabilité en cas d'impossibilité de s'adonner au comportement.
- Certains éléments du syndrome ont duré plus d'un mois ou se sont répétés pendant une longue période.

2. Définition de l'alcoolisme (4)

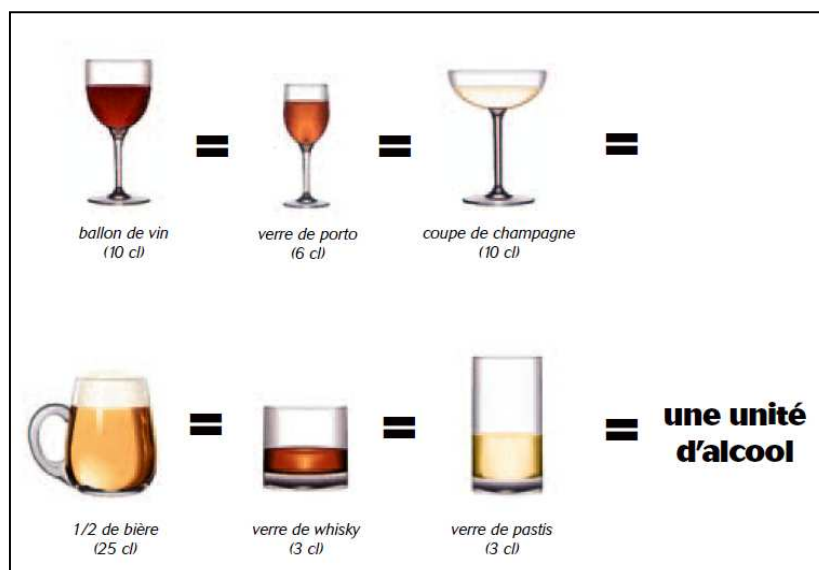
Le terme d'alcoolisme a été créé en 1849 par Magnus Huss, il succède au terme d'ivrognerie utilisé jusqu'alors. Plus d'un siècle après la création du terme, l'alcoolisme reste toujours aussi difficile à définir. Être alcoolique : est-ce trop boire, mal boire ? Est-ce dévier l'alcool de ses usages conviviaux et sociaux ? Souffrir physiquement et psychologiquement de la boisson ?

Les définitions quantitatives deviennent désuètes et abandonnées, elles ne servent qu'à fixer une limite d'alcoolisation : limite arbitraire car elle varie en fonction de facteurs biologiques (sexe, équipements enzymatiques de dégradation de l'alcool) et en fonction de facteurs environnementaux.

L'OMS conseille de ne pas dépasser :

- chez l'homme : 21 verres par semaine pour un usage régulier
- chez la femme : 14 verres par semaine pour un usage régulier et pour un usage ponctuel, pas plus de quatre verres par occasion.

Un verre standard contient 10 g d'alcool.



Verres standards selon l'organisme mondial pour la santé.

3. Classification de l'alcoolisme (5, 6)

3.1 Modèle bidimensionnel

3.1.1 Usage nocif et abus

Selon le CIM-10, l'usage nocif est ici un mode de consommation néfaste pour la santé pouvant entraîner des troubles psychologiques ou physiques.

Il correspond à une période pendant laquelle le sujet a des dommages sanitaires et sociaux liés à sa consommation mais sans aucune dépendance. Ces conséquences négatives physiques ou psychiques ne suffisent toutefois pas à faire le diagnostic.

Selon le DSM-IV, l'abus est aussi un mode d'utilisation inadéquat d'alcool sans alcoolodépendance. Le sujet est dans l'incapacité de remplir ses fonctions. On note la présence de conséquences psychoaffectives et sociales néfastes, caractérisées par au moins un des critères suivants sur une période de 12 mois :

- utilisation continue à l'origine d'un problème persistant ou répété d'ordre professionnel, social ou familial
- usage répété dans des situations où cet usage est physiquement dangereux
- usage continu d'alcool en dépit de difficultés persistantes ou répétées d'ordre social interpersonnel causé ou aggravé par l'alcool.

Ces conduites peuvent évoluer vers la dépendance mais ceci n'est pas obligatoire.

3.1.2 Dépendance

Le syndrome d'alcoolodépendance constitue le modèle clinique de l'addiction. Le CIM-10 et le DSM-IV ont des critères proches mais propres :

Selon le CIM-10, au moins trois des manifestations suivantes au cours de la dernière année permettent d'établir le diagnostic :

- désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive.
- Difficulté à contrôler l'utilisation de la substance
- syndrome de sevrage physiologique
- mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive
- abandon progressif d'autre source de plaisir et d'intérêt au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou à récupérer de ses effets.
- Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives.

Selon le DSM-IV, la dépendance peut être caractérisée par la présence d'au moins trois des caractères suivants au cours des 12 derniers mois :

- tolérance définie de la manière suivante :
 - besoin des quantités plus fortes pour retrouver l'effet escompté
 - effets notablement diminués en cas d'utilisation continue d'une même quantité de

substance

- syndrome de sevrage
- la substance est souvent prise en quantités plus importantes ou pendant une période plus prolongée que prévu

- désir persistant, ou efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance
- temps important consacré à se procurer le produit
- les activités sociales, professionnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.
- L'utilisation de la substance est poursuivie malgré la présence de problèmes psychologiques ou physiques persistants ou récurrents susceptibles d'avoir été exacerbés par la substance.

Les critères du DSM-IV montrent uniquement les symptômes physiologiques de la dépendance et ne sont pas indispensables au diagnostic.

La dépendance est un mécanisme d'adaptation neurologique produit par une prise répétée d'alcool et nécessité d'une reprise de la consommation pour prévenir l'apparition de syndrome de sevrage. On note l'apparition d'une tolérance définie précédemment, d'un syndrome de sevrage à l'arrêt de l'alcool et d'un craving, besoin irrésistible de boire.

Ce modèle mis en place par G. Edwards et un groupe d'experts de l'OMS est celui qu'ont adopté les classifications de portée internationale.

3.2 Modèles psycho-comportementaux

Elles s'appuient sur des critères cliniques, comportementaux, psychopathologiques et évolutifs.

3.2.1 Modèle de Jellinek

Fondé sur les caractéristiques de la relation du sujet à l'alcool, il s'agit de la typologie la plus classique. Elle repose sur des données d'ordre comportemental (modalité de la consommation d'alcool), psychologique, social, physiologique et nutritionnel.

Il différencie cinq types d'alcoolisme qu'il nomme par des lettres grecques :

- *Alpha* : dépendance psychologique, absence de « perte de contrôle des quantités consommées », absence « d'incapacité de s'abstenir » de consommer de l'alcool.
- *Bêta* : rôle favorisant des habitudes sociales, conséquences somatiques de l'alcoolisation, absence de syndrome de sevrage.
- *Gamma* : dépendance physique, modification de la tolérance, syndrome de sevrage, perte de contrôle, « craving » c'est-à-dire besoin irrésistible de consommer de l'alcool, évolution progressive.
- *Delta* : on note les mêmes caractéristiques que l'alcoolisme gamma à l'exception de la perte de contrôle remplacée par l'incapacité de s'abstenir de boire de l'alcool.
- *Epsilon* : alcoolisme périodique comparable à la dipsomanie.

On remarque que les formes *alpha*, *bêta*, *epsilon* se rapprochent de « l'abus d'alcool » selon le DSM-IV alors que les types *gamma* et *delta* répondent aux critères de la dépendance.

3.2.2 Classification de Fouquet

Elle repose sur trois critères : le facteur psychologique, la tolérance et le facteur toxique. C'est l'importance relative de ces facteurs qui va permettre de dégager trois types d'alcoolisme :

- l'alcoolite ou alcoolisme simple touche 45 à 50 % des sujets alcooliques masculins contre 1 à 5 % des sujets alcooliques féminins. Au départ, les alcoolites sont des buveurs

occasionnels, ils ne boivent qu'au cours des repas. Par la suite, la consommation devient régulière et entraîne une dépendance croissante mais provoque rarement des états d'ivresse. La prise de conscience de l'alcoolisme ne se fait que par l'intermédiaire d'accidents intercurrents à l'alcool tels que des décompensations psychiatriques, des accidents somatiques, un retentissement affectif, familial et professionnel. L'évolution peut se faire à l'arrêt de l'alcoolisation, à la sénescence ou à l'occasion de complications intercurrentes.

- L'alcoolose ou alcoolisme névrotique touche 45 à 50 % des sujets alcooliques masculins contre 80 à 85 % des sujets alcooliques féminins. La consommation est irrégulière, paroxystique, culpabilisée et solitaire. La dépendance est rapide et totale avec des ivresses fréquentes et atypiques. Les complications affectives, familiales et professionnelles (tentatives de suicide) sont fréquentes et précoces contrairement aux complications somatiques qui sont plus rares. On note souvent la présence d'un parent névrotique ou psychotique.
- La somalcoolose ou dipsomanie reste rare, elle touche 1,5 % des sujets alcooliques masculins contre 15 % des sujets alcooliques féminins. Elle se traduit par des crises d'alcoolisation brèves (quelques heures, quelques jours) mais intenses avec n'importe quelle forme d'alcool (eau de Cologne, alcool à brûler...)

3.3 Typologies multidimensionnelles

3.3.1 Modèle de Cloninger

Fondé sur des données épidémiologiques concernant le comportement des parents vis-à-vis de l'alcool, Cloninger va associer trois dimensions de la personnalité : la recherche de nouveauté,

l'évitement du danger et la dépendance à la récompense. La variation de ces facteurs va déterminer deux types d'alcoolisme :

- *Type I ou l'alcoolisme de « milieu »* apparaît après 20 ans. Il touche aussi bien les hommes que les femmes. Son évolution est lente. Les principaux facteurs de risque relèvent de la sphère relationnelle durant l'enfance, on rencontre des carences affectives, des séparations précoces... La personnalité de base serait peu pathologique.
- *Type II ou « exclusivement masculin »* apparaît plus précocement et concerne plus particulièrement les hommes. Son évolution vers la dépendance est rapide. Les facteurs de risque sont davantage génétiques (alcoolisme chez le père) ou neuropsychologiques (syndrome d'hyperactivité, troubles déficitaires de l'attention). L'environnement a une place limitée alors que la présence d'une personnalité antisociale aurait un rôle limité.

Le type I est donc caractérisé par un bas niveau de recherche de nouveauté, un haut niveau d'évitement du danger et de dépendance à la récompense alors que le type II a un profil tout à fait inversé.

3.3.2 Modèle de Babor

Ce modèle est proche du précédent. Il inclut de nombreuses caractéristiques telles que la vulnérabilité, la gravité de la dépendance, les problèmes liés à l'alcool et la psychopathologie...

On va alors distinguer deux formes d'alcoolisme :

- *Type A* : début tardif et évolution lente. On remarque peu de facteurs de risques dans l'enfance, peu de psychopathologie associée. Le pronostic est meilleur avec peu de complications.

- Type B : début précoce et dépendance sévère. Les facteurs de risque dans l'enfance sont nombreux. On note une grande fréquence des toxicomanies associées à des comorbidités psychopathologiques.

Le type A est plus fréquent parmi les patients traités en ambulatoire, le type B parmi les patients hospitalisés.

3.4 Typologies épidémio-cliniques ou alcoolisme primaire/secondaire

Cette classification comme l'indique son titre repose sur deux critères : épidémiologiques et cliniques. Elle permet de distinguer deux types d'alcoolisme en fonction de l'apparition de la comorbidité psychiatrique par rapport à l'installation de l'alcoolisme.

- L'alcoolisme primaire : les troubles psychiatriques sont postérieurs au début de l'alcoolisme.
- L'alcoolisme secondaire implique une antériorité des troubles psychiatriques par rapport au début de l'abus ou de l'alcoolodépendance ou alors des troubles psychiatriques indépendants de l'alcoolisme et notamment présents lors des périodes de sevrage.

Dans les deux cas, on a coexistence de conduites alcooliques et de troubles psychiatriques.

Cette classification binaire reste incomplète et trop centrée sur la pathologie mentale.

Chapitre 2

Épidémiologie de l'addiction à l'alcool

1. Consommation d'alcool en France (7, 8, 9)

La consommation d'alcool en France est très importante, puisqu'elle se situe au cinquième rang des pays européens. La consommation en France est de 12,9 l d'alcool pur par habitant en 2003 soit un peu moins de trois verre standard par jour et par habitant âgé de 15 ans et plus. La France se situe derrière la République tchèque, le Luxembourg, l'Irlande et la Hongrie.

Pays	Litres/habitant
République tchèque	16.2
Luxembourg	15,6
Irlande	14.5
Hongrie	13,8
France	12.9
Allemagne	12,7
Autriche	12,6
Lituanie	12,5
Danemark	12,1
Espagne	11,7

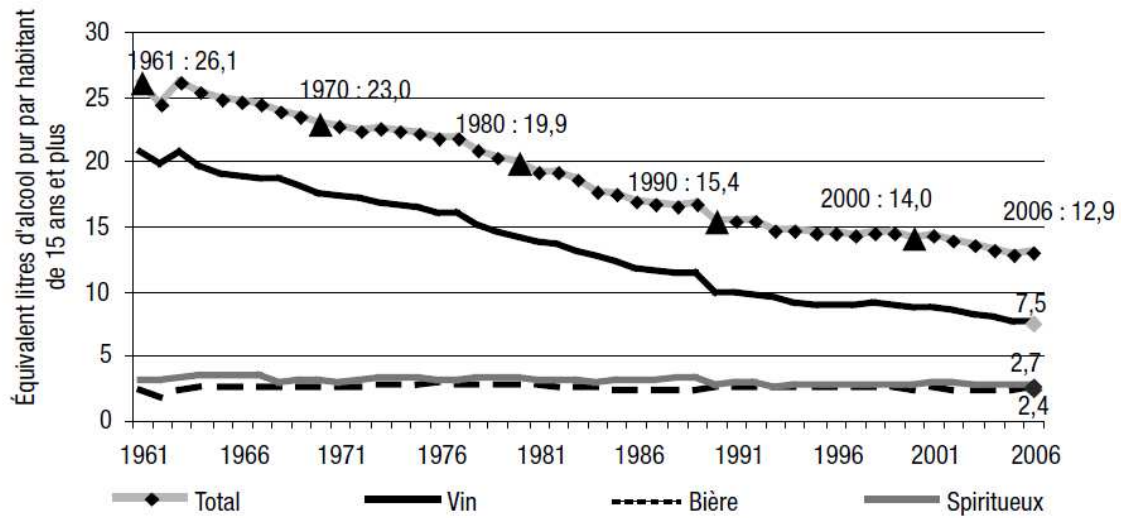
Slovénie	11,7
Slovaquie	11,6
Grande-Bretagne	11.4
Finlande	11,3
Portugal	11,1
Belgique	10,9
Italie	10.5
Lettonie	9,9
Pays-Bas	9,6
Estonie	9,2
Grèce	9.0
Pologne	8,2
Suède	6.9
Malte	6.6

Consommation d'alcool dans les pays membres de l'union européenne en 2003 exprimés en litres d'alcool pur par habitant et par an.

Depuis les années 1960, la consommation d'alcool en France a fortement diminué, la consommation d'alcool par habitant âgé de plus de 15 ans était proche de 26 litres/an.

En 2003, cette consommation a été divisée par deux (imputable en partie à la diminution de la consommation de vin). Les chiffres indiquent une légère réascension des quantités d'alcool pur en 2006 mais il n'est pas possible de conclure à un renversement de tendance sur une seule année.

D'après le « baromètre 2000 », seuls 2,3 % des Français âgés de 20 à 75 ans déclarent n'avoir jamais bu de boissons alcoolisées.

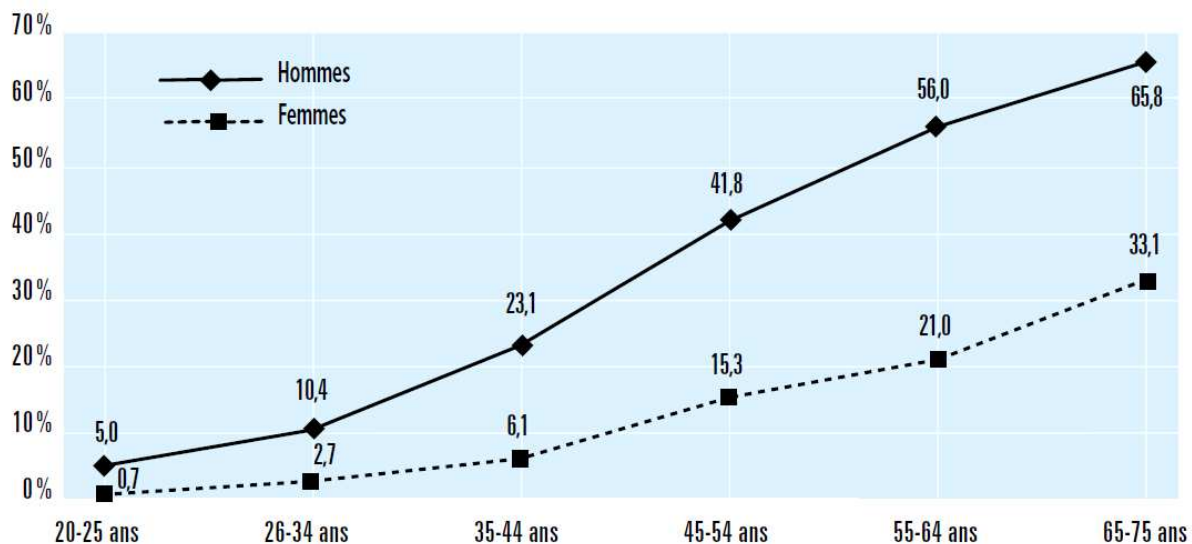


*Consommation d'alcool des Français en litres d'alcool pur par habitant âgé de plus de 15 ans
entre 1961 et 2006 (OFDT, 2009A)*

La consommation quotidienne d'alcool est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge : chez les 65-75 ans, en moyenne, plus d'une personne sur deux consomme chaque jour une boisson alcoolisée.

La consommation hebdomadaire (consommation d'alcool au moins une fois par semaine mais pas tous les jours) concerne 43,3 % des 20-75 ans soient environ un homme sur deux et une femme sur trois.

Les consommateurs mensuels (consommation d'alcool au moins une fois par mois, mais pas chaque semaine) et occasionnels représentent respectivement 15,9 % et 14,2 %, particulièrement chez les femmes.



Consommation quotidienne des Français en fonction du sexe et de leur âge au cours de l'année

2000 (INPES, 2009)

En France, l'alcool est majoritairement consommé sous forme de vin. Entre 1970 et 1995, la part du vin a régulièrement diminué entraînant une baisse des quantités totales d'alcool pur consommé. La consommation de spiritueux a augmenté d'un tiers entre 1970 et 1990 et reste stable depuis. La consommation de bière a augmenté de 20 % entre 1970 et 1990 et diminué jusqu'en 1995.

Le nombre de litres d'alcool pur consommés en 2008 correspond à un peu moins de trois verres « standard » d'alcool (1 verre standard contient environ 10 g d'alcool pur).

	Vins	Bières	Spiritueux	Autres	Total
2000	8,5	2,3	2,7	0,5	14,0
2001	8,6	2,4	2,8	0,5	14,2
2002	8,4	2,3	2,7	0,5	13,9
2003	8,0	2,3	2,7	0,4	13,4

2004	7,8	2,2	2,7	0,3	13,0
2005	7,4	2,3	2,6	0,3	12,7
2006	7,5	2,4	2,7	0,3	12,9
2007	7,3	2,3	2,7	0,3	12,7
2008	7,0	2,2	2,8	0,3	12,3

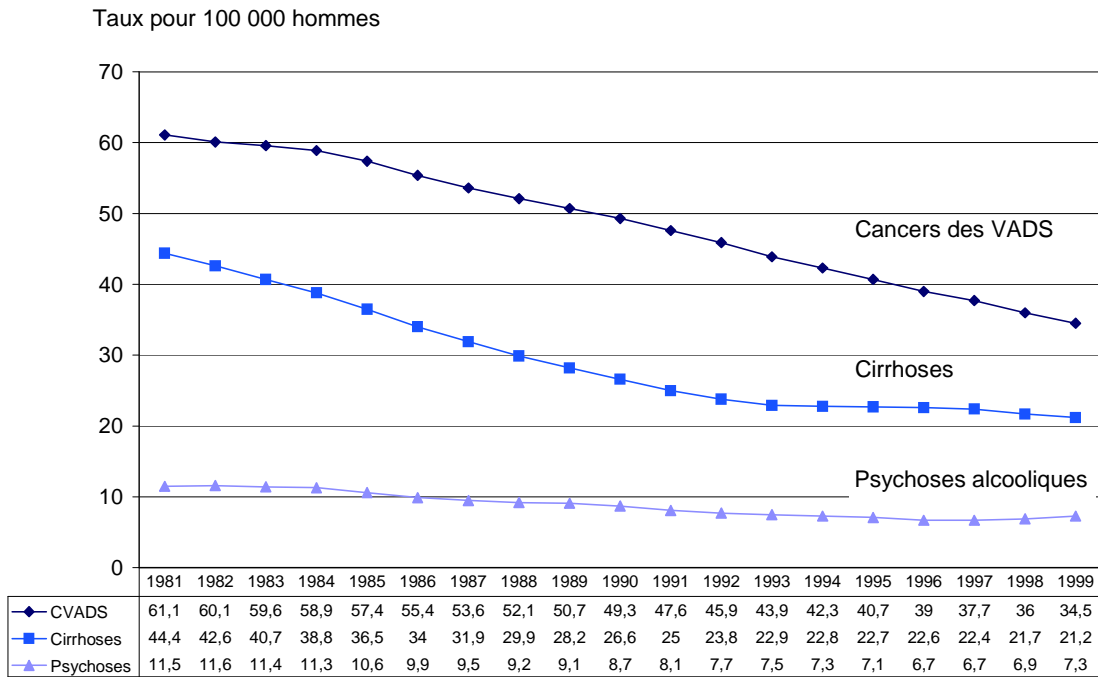
*Vente d'alcool en litres d'alcool pur par habitant âgé de 15 ans et plus sur le territoire français
entre 2000 et 2008.*

2. Conséquences sanitaires de la consommation d'alcool en

France (7, 8, 9)

Des études montrent qu'une consommation modérée d'alcool soit moins de trois verres par jour, pourrait avoir des effets bénéfiques sur la santé, au-delà, les effets sont toujours néfastes.

On dénombre chaque année près de 45 000 décès liés à l'alcool dont les trois causes directes sont la cirrhose alcoolique, les psychoses alcooliques et les cancers des voies aérodigestives supérieures. L'alcool joue également un rôle causal dans de nombreux cas d'accidents parfois mortels (accidents de la route ou ménagers, suicides...).



Source CépiDC / InVS / FNORS

Evolution du taux de décès chez les hommes pour les trois causes directement liées à l'alcool de 1980 à 1999 (OFDT, 2009b)

La chute du taux de décès par cancer des voies aérodigestives est à mettre en relation avec la décroissance conjointe de la consommation moyenne d'alcool des Français et avec la chute du tabagisme masculin depuis une vingtaine d'années.

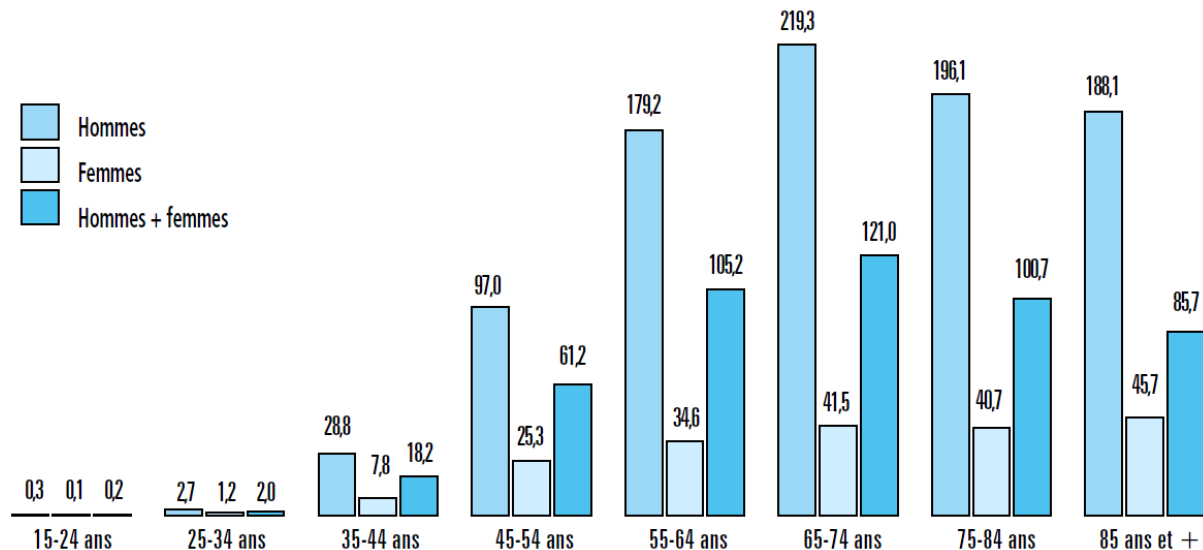
Le taux de décès par cirrhose du foie d'origine alcoolique a aussi régressé au cours des dernières années. La régression des cirrhoses est également marquée par la décroissance des cirrhoses d'origine virale.

Le taux de décès par psychoses alcooliques régresse plus lentement.

La mortalité masculine liée à l'imprégnation éthylique chronique augmente avec l'âge jusqu'à 65-74 ans, tranche d'âge où le taux atteint sa valeur maximale de 219,3 décès pour 100 000 habitants. (INPES, 2009).

Chez la femme, le taux maximal est enregistré entre 65 et 85 ans.

À partir de 25 ans, la surmortalité masculine liée à l'alcool est 2 à 5 fois supérieure à celle des femmes. L'écart entre les hommes et les femmes se creuse avec l'âge pour atteindre un maximum entre 65 et 75 ans.

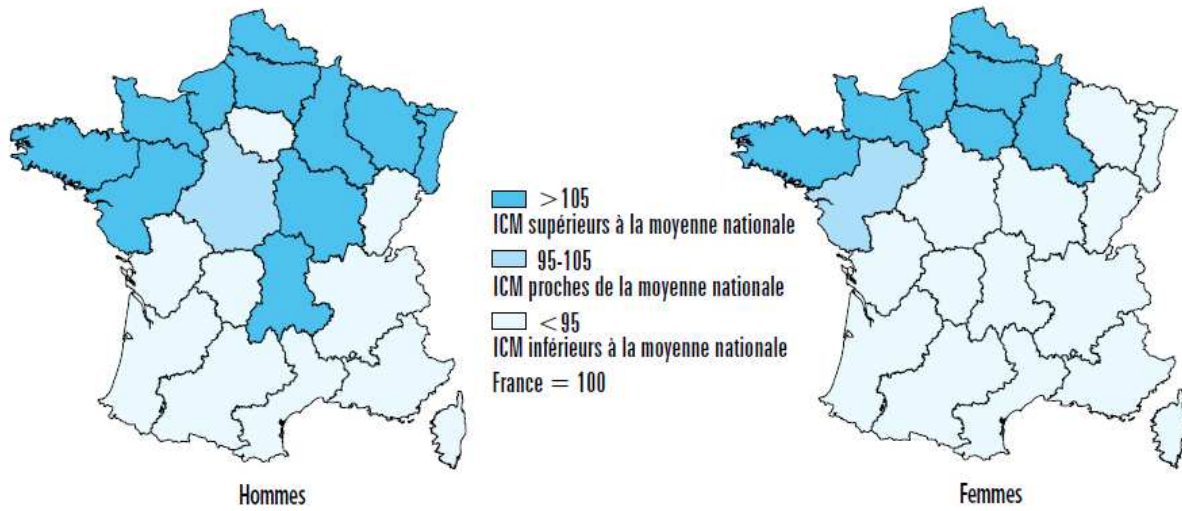


Taux de mortalité pour 100 000 habitants liés à l'imprégnation éthylique chronique selon le sexe et l'âge (INPES, 2009).

Il existe en France des disparités importantes de mortalité en fonction des différentes catégories socioprofessionnelles. Le rapport « la Santé en France, 1994-1998 », soulignait que le risque de décès liés à l'alcoolisme est 10 fois supérieur chez les hommes ouvriers employés que chez les cadres supérieurs.

De plus, il existe une disparité régionale clairement identifiée concernant la mortalité liée à la consommation d'alcool : la moitié nord de la France est beaucoup plus frappée que la moitié sud.

Le Nord-Pas-de-Calais est la région qui a les indicateurs les plus élevés, tant pour la population masculine que féminine.



Indices comparatifs de mortalité par cirrhose du foie selon les régions (INPES, 2009).

Chapitre 3

Dépendance alcoolique

1. Conditions d'installation du mésusage

1.1 Approche de Reynaud (10)

Plusieurs facteurs de risques peuvent amener à l'évolution vers la dépendance, ainsi l'évolution vers un mésusage n'est pas identique pour tous. D'après Reynaud, le risque d'une évolution néfaste de la consommation d'une substance psycho active est le résultat d'une interaction complexe entre le produit, l'individu et l'environnement.

1.1.1 Produit

Les potentialités toxicomanogènes sont variables d'un produit à l'autre. Par exemple, l'alcool à un pouvoir addictif plus faible que le tabac ou la cocaïne.

Le risque d'installation d'une dépendance varie également en fonction de la quantité consommée et de la durée de consommation. Ainsi, nous savons que le risque d'installation d'une alcoolodépendance est de moins de 10 % pour une consommation d'alcool à faible dose et augmente considérablement avec l'augmentation de la consommation.

Le risque lié au produit ne se réduit pas à l'aspect de son influence sur le corps. Il est lié au mode de consommation et bien évidemment à la légalité du produit.

1.1.2 Facteurs individuels

1.1.2.1 Facteurs biologiques et génétiques

L'existence d'une composante génétique est admise mais difficile à cerner. On a noté depuis plusieurs années l'existence d'un polymorphisme génétique portant sur les deux principales enzymes du métabolisme hépatique : l'alcool déshydrogénase (ADH) et l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH). On sait qu'actuellement les populations asiatiques ont une variante de l'acétaldéhyde déshydrogénase les rendant incapables de métaboliser l'alcool. Toutefois, aucun facteur génétique unique ne serait à l'origine d'un mésusage d'alcool.

Il est donc impossible de proposer un dépistage génétique de vulnérabilité ou de prédisposition individuelle.

1.1.2.2 Facteurs psychologiques

Il semble que les facteurs de personnalité puissent intervenir comme des éléments prédictifs de la survenue d'un trouble lié à l'utilisation d'alcool. On peut retrouver parmi cet ensemble d'attitudes :

- un niveau élevé de recherche de sensations ou de nouveautés
- un faible évitement du danger
- une forte réactivité émotionnelle
- un caractère timide...

1.1.2.3 Comorbidités psychiatriques

Les conduites alcooliques sont souvent associées à des troubles psychiatriques tels que la dépression, l'anxiété, les troubles de la personnalité. L'association d'un trouble psychiatrique peut, dans certains cas, modifier l'évolution de la conduite de dépendance.

- Alcoolisme et dépression

80 % des alcoolodépendants présentent des symptômes dépressifs tels que le découragement, la tristesse, la perte d'élan vital ou le désintéressement. Les états dépressifs associés à des conduites addictives représentent un risque suicidaire très important. On sait que les états dépressifs apparaissent comme des conséquences directes de la consommation d'alcool.

- Alcoolisme et trouble bipolaire

Dans ce cas, l'alcoolisme est secondaire au trouble bipolaire : la consommation est provoquée par la désinhibition de l'état maniaque ou par l'impulsivité des états mixtes.

- 2/3 des patients augmentent leur consommation dans les phases maniaques dans une « attente de défonce » ou de « voyage à l'alcool » devenant logorrhéiques, désinhibés, euphoriques.

- 1/3 des patients augmente leur consommation dans les états dépressifs.

- Alcoolisme et anxiété

L'état anxieux est caractérisé par une tension, une appréhension, une sensation de malaise. Cet état est apaisé par la prise d'alcool mais son effet ne dure pas. La réapparition de l'anxiété incite à la haute consommation régulière d'alcool.

- Alcoolisme et trouble de la personnalité

Le stéréotype de la personnalité « pré-alcoolique » se caractérise par une faiblesse du Moi, des tendances dépressives, une immaturité et une recherche de la dépendance dans tous les domaines (conjugal, professionnel, affectif). On note également un niveau élevé de recherche de sensations, une fuite de la monotonie. Ces traits de caractère peuvent conduire à une consommation addictive d'alcool.

1.1.3 Facteurs environnementaux

Il s'agit de facteurs sociaux, familiaux et amicaux.

La représentation de l'alcool dans la société n'est pas sans influence sur l'individu : l'aspect convivial, festif de l'alcool s'oppose à la notion de dépendance alcoolique. En revanche, il n'existe pas de représentation sociale de l'usage nocif ou de l'usage à risque.

Les facteurs sociaux et amicaux ont un rôle capital, ils modèlent la conduite de l'individu face à l'alcool. On sait également que la consommation d'alcool dans la famille va avoir une influence dès la socialisation de l'enfant.

Ces trois facteurs permettent d'expliquer l'existence d'un alcoolisme d'entraînement et donc d'un mésusage d'alcool chez les sujets sans vulnérabilité individuelle.

1.2 Renforcement (11, 12)

Le renforcement, introduit par Skinner, se définit ainsi : un stimulus ou une substance psychoactive sont dits « renforceurs » lorsqu'ils augmentent la probabilité que l'individu reproduise la réponse comportementale à laquelle il a été associé de façon contingente.

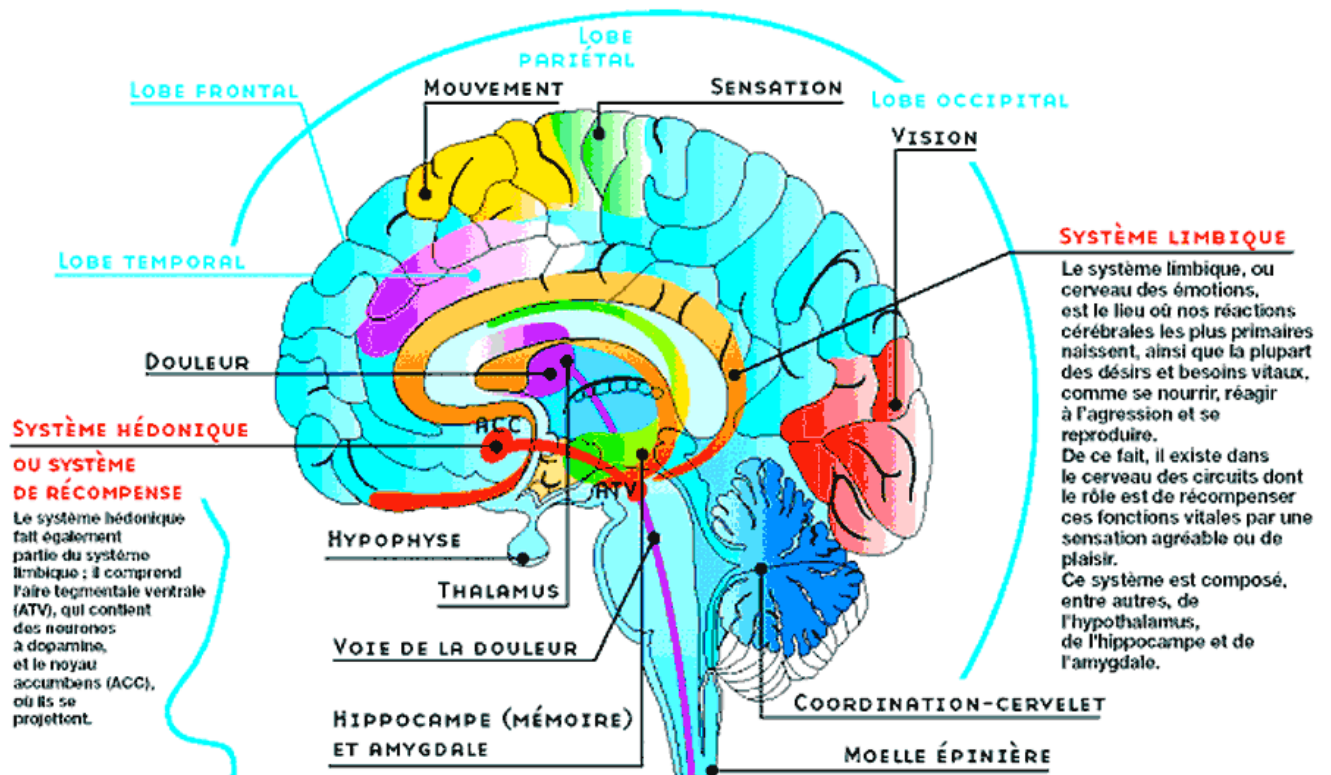
L'alcool, stimulant l'activité des voies neuronales contenant de la dopamine, serait consommé pour ses effets perçus comme positif (stimulant, euphorisant, anxiolytique). Ces derniers étant « appris », « mémorisés », « renforcés » pendant des années aboutiront finalement au développement de la dépendance. Dans le cas du renforcement négatif, l'alcool est consommé pour éviter de souffrir, pour faire céder les signes de sevrage mais aussi pour compenser d'autres défaillances neurologiques.

2. Neurobiologie de la dépendance

2.1 Au niveau du système nerveux central (13)

Une addiction est sous-tendue par des altérations neurobiologiques touchant principalement le système dopaminergique mésocorticolimbique ou « système de récompense ». Ce dernier est appelé « système de récompense et de punition », « d'approche et d'évitement », ou « hédonique ». Il associe à un comportement une sensation de plaisir ou d'aversion, son but étant de motiver ou d'empêcher de reproduire un comportement selon sa nature bénéfique ou délétère. Ce système suit le circuit anatomique mésocorticolimbique qui regroupe un ensemble de neurones dopaminergiques ayant pour origine l'aire tegmentale ventrale située dans le tronc cérébral et se projetant vers des structures du système limbique tel que le nucleus accumbens, l'amygdale et l'hippocampe. D'autre part le circuit mésocortical présente des projections de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex préfrontal, orbitofrontal et cingulaire antérieur. Il interviendrait dans la recherche compulsive de drogues en dépit des autres intérêts et de désirs.

CERVEAU HUMAIN, RÉGIONS CÉRÉBRALES ET CIRCUITS NEURONAUX (VOIES NERVEUSES)



2.2 Actions des neurotransmetteurs (11, 14, 15, 16)

La **Dopamine** est le neurotransmetteur clef du système de récompense. Toutes les substances addictives sont susceptibles d'entraîner une augmentation de la concentration de dopamine dans le nucleus accumbens. Cette hyperdopaminergie est obtenue directement ou indirectement via des interneurons.

- L'alcool a une action inhibitrice sur les neurones et les interneurons GABAergiques. Ces derniers ont un effet inhibiteur sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale.

Ainsi, en inhibant l'inhibition, on obtient une **augmentation de la libération dopamine** stimulant les récepteurs dopaminergiques du nucleus accumbens.

- L'alcool semble aussi exercer des effets **activateurs directs sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT3** situés sur le corps cellulaire des neurones dopaminergiques. Ils favorisent l'augmentation de la concentration de dopamine.

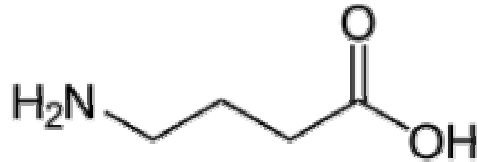
Le **glutamate** est le principal neurotransmetteur **excitateur** du système nerveux central. Il agit sur des récepteurs ionotropes (NMDA, Kainate, AMPA) et métabotropes. L'apport d'alcool entraîne une **augmentation du taux plasmatique de glutamate** et une augmentation du nombre de récepteurs NMDA et de leur activité. La voie des récepteurs NMDA est responsable de la plasticité synaptique, l'apprentissage, la mémoire, les crises d'épilepsie. Le glutamate, en trop grande concentration, est responsable d'excitation délétère voire mortelle pour les neurones.

Inversement, l'acide gamma-aminobutyrique ou **GABA**, est le principal neurotransmetteur **inhibiteur**. Il agit sur différents récepteurs tels que les récepteurs GABA-A composées de 5 sous-unités, connectées à un canal chlore régulant l'entrée des ions chlorures dans la cellule. Une stimulation du récepteur entraîne l'ouverture du canal chlore, une hyperpolarisation de la cellule et une diminution de l'activité neuronale. **L'alcool agit comme un agoniste du GABA** sur les récepteurs GABA-A, il s'agit d'un rôle GABA-like. Chez les sujets alcoolodépendants, l'apport régulier d'une substance GABA-like entraîne une diminution de la production de GABA afin d'éviter une hyperinhibition neuronale.

2.2.1 Acide Gamma-Amino-Butyrique (GABA)

L'acide gamma-aminobutyrique est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système Dopaminergique MésoCorticoLimbique (DA-MLC).

La transmission gabaergique est généralement accrue lors d'une alcoolisation aiguë puis diminuée en réponse à une alcoolisation chronique. Ceci entraîne une hyperexcitabilité qui s'oppose à l'effet sédatif de l'alcool.



Acide Gamma-Aminobutyrique (GABA)

Le GABA exerce ses effets par l'intermédiaire de deux types de récepteurs:

- Récepteur GABA-A (et GABA-C) (récepteur ionotropique) : Récepteur-canal chlore à perméabilité anionique. Il possède 5 sous-unités de plusieurs types ($\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \pi, \rho, \theta$) impliquant un nombre de récepteurs GABA-A infinis.

Les récepteurs GABA-A possèdent un site de liaison au GABA ainsi que des sites **allostériques** reconnus par des substances actives qui agissent comme des modulateurs de la réponse au GABA.

En présence de GABA, la liaison de ces substances sur leur site modulateur augmente la fréquence ou la durée d'ouverture du canal chlore, potentialisant ainsi la réponse à la liaison du GABA. Il existe plusieurs sites modulateurs allostériques dont les plus importants sont ceux des benzodiazépines et des molécules apparentées, des barbituriques et de l'alcool.

L'alcool est sans doute le potentialisateur du GABA le plus courant. Ses effets potentialisateurs du GABA sont plus ou moins complexes selon la concentration utilisée et le

type de récepteur GABA étudié, ce qui pourrait correspondre aux effets multiples et opposés de l'alcool chez les consommateurs.

- Récepteur GABA-B (récepteur métabotrope) : Récepteur hepta-hélicoïdal dont le site de liaison agoniste est essentiellement constitué de résidus de la longue chaîne N-terminale extracellulaire. Il est principalement couplé aux protéines G trimériques.

Les récepteurs GABA-B sont des hétérodimères composés de deux sous-unités : GABA-B1 et GABA-B2. De nombreuses études ont montré que les récepteurs **GABA-B étaient impliqués dans de nombreuses psychopathologies, comme l'anxiété, la dépression et l'addiction.**

Lorsque les récepteurs GABA-B sont localisés au niveau pré-synaptique, leur stimulation se traduit par une diminution de la libération des neuromédiateurs du neurone sur lequel ils sont localisés (diminution de la libération de noradrénaline, de glutamate, de dopamine ou de sérotonine ...). Ils peuvent également se trouver au niveau post-synaptique sur différents types de neurones. **Leur stimulation se traduit alors par une diminution d'activité neuronale** (hyperpolarisation).

Les récepteurs GABA-B sont codés par deux gènes distincts correspondant aux protéines GABA-B1 et GABA-B2. Ils se distinguent des GABA-A par leur capacité à être stimulés sélectivement par le baclofène.

Le GHB, gamma-hydroxy-butyrat, métabolite endogène du GABA et neuromédiateur potentiel, est considéré en tant qu'agoniste GABA-B. Il est utilisé en anesthésiologie (Gamma-OH®).

Les effets du GABA sont impliqués dans le maintien de l'ensemble des fonctions normales du système nerveux central, ils contrebalancent principalement les effets excitateurs du glutamate.

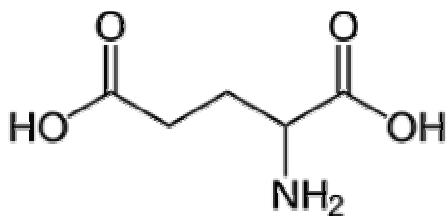
Un déséquilibre entre ces 2 médiateurs est impliqué dans l'épilepsie.

Le GABA intervient aussi dans le développement du cerveau. Ainsi, une activation excessive des récepteurs GABA-A suite à la consommation d'alcool ou de benzodiazépines par la femme enceinte au cours du 3ème trimestre de grossesse provoque l'apoptose neuronale responsable de malformations cérébrales chez le fœtus. (17)

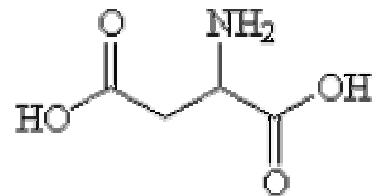
La stimulation gabaergique module également l'état de contraction musculaire, l'anxiété, la vigilance et le sommeil ainsi que la mémoire.

2.2.2 Acides aminés excitateurs

Les acides aminés excitateurs glutamate et aspartate sont des neuromédiateurs excitateurs du système nerveux central. Le glutamate intervient dans les phénomènes de potentialisation à long terme (apprentissage et mémorisation), dans l'excitotoxicité responsable de la mort neuronale.



Acide Glutamique



Acide Aspartique

Ils agissent notamment sur des récepteurs ionotropes (récepteurs canaux cationiques) tels que le récepteur NMDA (N-Méthyl-D Aspartate) particulièrement sensible à l'alcool.

L'activation du récepteur NMDA nécessite notamment la présence de 2 molécules de glutamate et 2 de glycine, ces dernières se comportant alors comme des modulateurs allostériques, potentialisant l'activation du récepteur NMDA.

En consommation aiguë, l'alcool se fixe à la place du co-agoniste du glutamate (glycine), au niveau du récepteur NMDA, diminuant ainsi la transmission glutamatergique .

En consommation chronique, on observe une élévation du nombre de récepteurs NMDA ("Up-regulation") compensant cette baisse de transmission. Au cours du sevrage, l'augmentation du nombre de ces récepteurs entraîne une hyperexcitabilité et une neurotoxicité accrue.

2.2.3 Système opioïde

Les opioïdes endogènes sont des substances présentes naturellement dans l'organisme humain et ayant les mêmes effets que la morphine. Leur système est composé de trois classes principales de récepteurs (μ , κ et δ) et de trois familles distinctes de peptides opioïdes:

- les β -endorphines: situées dans le lobe intermédiaire de l'hypophyse ainsi que dans le système limbique. Elles ont une grande affinité, à la fois pour les sites de liaisons μ et δ .
- les enképhalines: divisées en deux sous groupes (met-enképhalines et leu- enképhalines), réparties majoritairement au niveau du système nerveux central, et plus précisément dans le diencephale et le tronc cérébral. Elles sont beaucoup plus affines pour les récepteurs δ .
- les dynorphines: situées au niveau de l'hippocampe et dans la moelle épinière. Ces peptides ont plus d'affinité pour les récepteurs κ .

Les substances addictives entraînent une augmentation des opioïdes endogènes. Ainsi, l'alcool stimule la synthèse et la libération de bêta endorphines. Lors du processus de métabolisation de l'alcool, l'acétaldéhyde va se condenser avec des catécholamines telles que la tétrahydroisoquinoléine ou avec des indoles amines. Cette condensation aboutit à la formation de produits complexes proches de la morphine nommés opioïdes endogènes ou bêta endorphines.

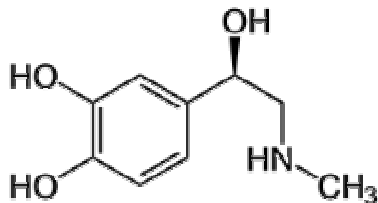
Ces endorphines sont impliquées dans le système de récompense et dans la réduction des souffrances.

Des chercheurs de l'université de Grenade (Del Arbol et Coll., 2007) pensent que lorsque le niveau d'endorphine est trop bas, le cerveau cherche à compenser en adoptant des produits artificiels. Ainsi, ces personnes développeraient plus facilement une appétence pour l'alcool. Une étude a été menée chez 200 familles de la province de Grenade, dont au moins un des parents est alcoolique chronique. Les enfants de la population étudiée, âgés de 6 mois à 10 ans, ont un niveau de bêta endorphine inférieur à ceux des enfants du même âge. Le taux de bêta endorphine pourrait être un marqueur fiable des personnes ayant un risque de devenir alcoolique.

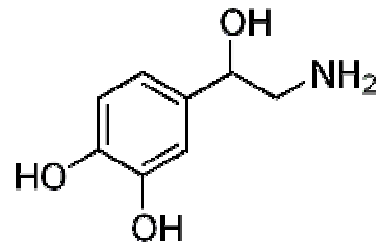
2.2.4 Amines biogènes

L'expression amines biogènes désigne l'ensemble constitué par les neuromédiateurs suivants:

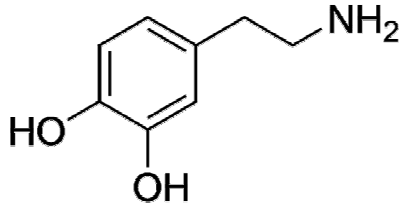
- catécholamines (noyau catéchol): adrénaline, noradrénaline (NA) et dopamine (DA)
- sérotonine (5-HT ou 5-hydroxy-tryptamine) (noyau indole)
- histamine.



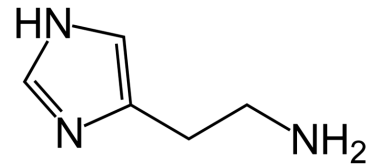
Adrénaline



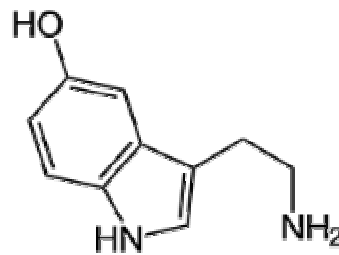
Noradrénaline



Dopamine



Histamine



Sérotonine

L'alcool, consommé à faible dose ou lors d'une alcoolisation aiguë, augmente d'abord la libération de catécholamines (dopamine, noradrénaline, sérotonine) et stimule donc l'activité psychomotrice.

Lors d'une augmentation de consommation, il y a au contraire une diminution de l'activité catécholaminergique, avec dépression du système nerveux central pouvant aller jusqu'au coma. Comme au niveau membranaire, des phénomènes d'adaptation sont susceptibles de se mettre progressivement en place au cours de l'alcoolisation chronique. Il en résulte une augmentation de l'activité des systèmes catécholaminergiques en réponse à la diminution de leur activité sous l'influence de l'alcool.

Les adaptations développées au cours de l'alcoolisation chronique, provoquent ainsi une hyperexcitabilité qui se démasque lors de l'arrêt brutal de l'alcoolisation et s'exprime cliniquement par le syndrome de sevrage.

3. Dépendance et tolérance

L'intoxication chronique par l'alcool induit un ensemble de processus adaptatifs dont la dépendance.

3.1 Dépendance physique (12, 18, 19, 20)

Il s'agit de l'état pour lequel l'utilisation de la drogue est nécessaire au maintien des fonctions physiologiques normales et caractérisé par un syndrome de sevrage apparaissant après quelques heures ou jours d'abstinence et disparaissant rapidement avec une reprise de la consommation. Ce syndrome de sevrage peut être grave parfois mortel.

La dépendance physique est un phénomène complexe puisqu'elle peut être obtenue par un conditionnement de type pavlovien, ce qui suggère que certains symptômes de l'abstinence sont appris et peuvent être rattachés à des situations externes.

3.1.1 Au niveau des membranes biologiques

Nos cellules sont composées d'une membrane biologique constituant une barrière complexe formée de deux feuillets de phospholipides associés à des molécules telles que des protéines ou lipoprotéines permettant des échanges entre la cellule et le milieu extérieur. Toute modification physico-chimique peut altérer son fonctionnement.

- L'éthanol, petite molécule liposoluble, va s'insérer dans les deux couches de phospholipides et provoquer une augmentation de la fluidité membranaire lors d'une alcoolisation aiguë. Cet effet est dose dépendant et entraîne un dysfonctionnement neuronal.

- Au cours d'une alcoolisation chronique, les membranes s'adaptent en augmentant l'incorporation d'acides gras saturés ou de cholestérol, conduisant à une augmentation de la rigidité membranaire qui s'oppose à l'action fluidifiante de l'éthanol. On a alors une augmentation de la tolérance nerveuse aux effets de l'alcool et la nécessité d'augmenter les doses pour ressentir les mêmes effets.

La disparition brutale de la fluidité membranaire due à l'alcool démasque cette hyperviscosité membranaire s'exprimant par le syndrome de sevrage.

De plus la voie du MEOS (Microsomal Ethanol Oxidation System) d'oxydation de l'alcool fait intervenir le cytochrome P450 2E1 au niveau des microsomes. Elle conduit à la formation d'acétaldéhyde et de radicaux libres très réactifs comme le 1-hydroxyéthyle. Ces radicaux libres sont hautement toxiques au niveau des membranes biologiques entraînant une peroxydation lipidique responsable notamment d'une diminution de la fluidité membranaire

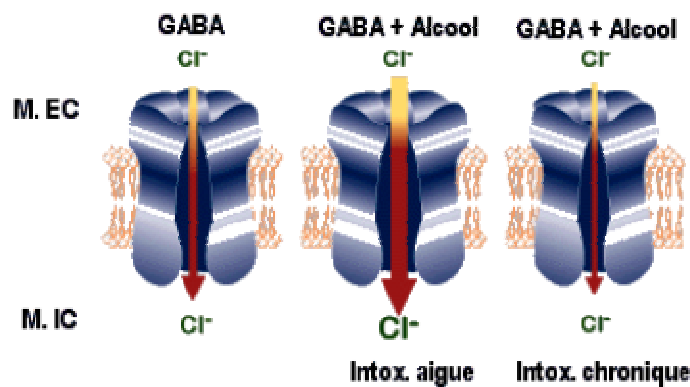
3.1.2 Interaction Alcool - Système gabaergique / glutamatergique

Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur du système DA-MLC (Dopaminergique mésocorticolimbique). Or la prise d'alcool entraîne à long terme une diminution de la transmission GABAergique.

Dans son fonctionnement normal, l'acide gamma-aminobutyrique se fixe sur le neurone GABA et exerce un effet inhibiteur (à composante sédatif et anxiolytique).

L'éthanol qui est, à faible dose, un agoniste du récepteur GABA-A (récepteur de type canal chlore) , se substitue au neurotransmetteur et entraîne donc des effets comportementaux sédatifs.

Lors d'une prise chronique d'alcool, une tolérance s'installe, c'est-à-dire une adaptation à l'effet dépressur de l'alcool : il y a globalement une diminution du nombre de sites de fixation au GABA (down regulation) et donc une diminution de la transmission GABAergique par processus adaptatif.



Effets de l'alcool sur les récepteurs GABA-A (consommation aiguë/chronique)

Le bon fonctionnement neuronal est alors fragilisé puisqu'il dépend de la présence d'éthanol, ce qui a pour conséquence:

- la diminution de la transmission GABAergique, qui provoque indirectement une activation du système de récompense DA-MLC et favorise l'installation progressive d'une dépendance à l'alcool

- en condition de sevrage, l'alcool n'est plus là pour augmenter la transmission GABAergique et contre-balancer l'action des acides aminés excitateurs comme le glutamate (action inverse), ce qui engendre une hyperexcitabilité cellulaire participant aux manifestations du syndrome de sevrage.

Cela montre donc une implication du GABA au niveau de la dépendance:

- psychique (effet renforçateur positif sur le système DA-MLC)
- physique (inversion des effets lors du sevrage et hyperexcitabilité)

3.2 Craving ou Dépendance psychique

La dépendance psychique ou « Craving » est le désir insistant et persistant de consommer de l'alcool, c'est un besoin irrépressible, irrésistible de boire.

On pense que la dépendance psychique précède la dépendance physique parfois précocement traduisant la vulnérabilité et les inégalités des individus face au produit.

Ainsi aux Etats-Unis, selon le NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism), le besoin de consommer de l'alcool devient un besoin vital dominant parfois même le besoin de s'alimenter; on ne boit pas pour se détruire mais au contraire pour aller mieux.

Le craving étant une notion centrale dans l'alcool-dépendance, de nombreuses études s'y sont consacrées et des classifications ont vu le jour.

Ainsi en 1999, une équipe hollandaise distingue 3 types de craving que les chercheurs ont voulu sous-tendre par des mécanismes neurobiologiques différents.

Ils vont caractériser :

- le craving « hédoniste » ou de « récompense »
- le craving de « soulagement » (désir de soulager une tension)
- le craving « obsessionnel » qui monopolise les pensées d'une personne.

Selon eux ces différents types de craving résultent de dysrégulations sur les différents systèmes de neurotransmetteurs cérébraux (systèmes dopaminergique/GABAergique/sérotoninergique) ce qui impliquerait des prises en charge thérapeutiques différentes. (21)

De fait, il est de plus en plus difficile de distinguer dépendances Physique et Psychique, finalement étroitement liées puisque toutes deux liées aux mêmes mécanismes cérébraux. En effet les études plus récentes tendent à confirmer le rôle d'un substrat neuronal commun (notamment au niveau du Striatum Ventral) mais également le rôle d'une base génétique. (22)

3.2.1 Système de récompense dopaminergique

Les travaux d'Olds et Milner (23), au début des années 50, montrent qu'un rat, chez qui une électrode a été implantée dans certaines régions cérébrales, se met à appuyer sur le levier relié à cette électrode afin de se stimuler lui-même.

Ce comportement d'Auto-Stimulation Intra-Crânienne (ASIC) ne satisfait apparemment à aucun besoin physiologique, au contraire, l'animal peut négliger ses besoins vitaux pour y consacrer son temps, jusqu'à en mourir.

Cette étude a étayé, au niveau du système nerveux central, l'existence d'un système de récompense dont la stimulation produit un plaisir cérébral.

Les premières études neurobiologiques menées sur l'animal ont mis en évidence le rôle essentiel des voies DopAminergique-Méso-Limbo-Corticales (DA-MLC) dans l'installation de ce processus de récompense. Ainsi le recensement des structures cérébrales donnant lieu à un comportement d'ASIC ont montré qu'elles appartenaient toutes au système DA-MLC et qu'elles jouent un rôle déterminant dans les processus appétitifs, motivationnels et décisionnels.

Bases anatomo-fonctionnelles :

Le système DA-MLC est situé dans l'hémisphère droit du cerveau, au niveau du système limbique. Sous l'appellation de transmission DA-MLC se retrouve l'ensemble des

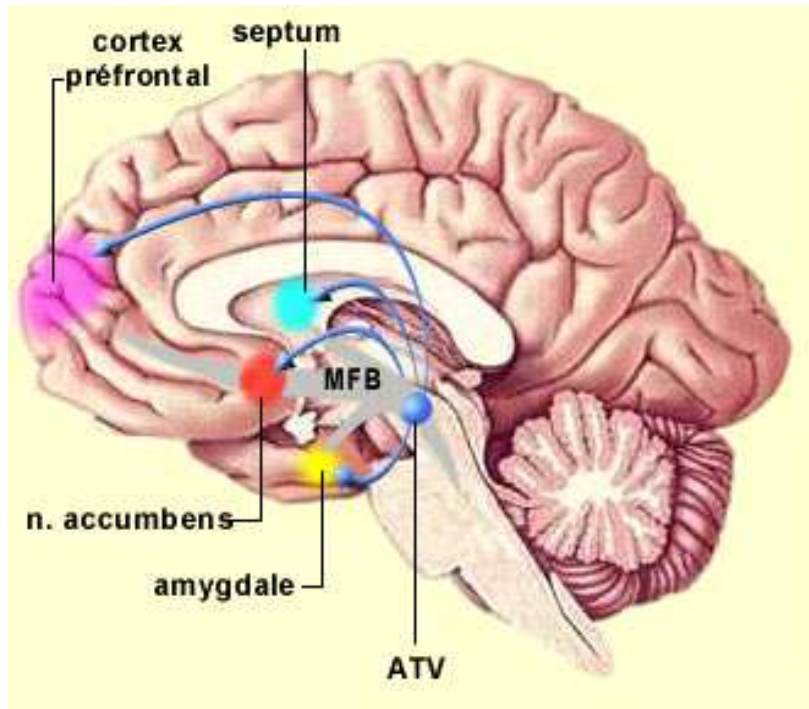
neurotransmetteurs précédemment cités (amines biogènes, GABA, opioïdes endogènes, acides aminés excitateurs) et dont la prise d'alcool perturbe l'ensemble du fonctionnement.

Trois structures cérébrales sont concernées:

- le cortex pré-frontal impliqué dans les processus d'exécution, d'anticipation et de contrôle de certains programmes comportementaux, comme la consommation d'alcool.
- le nucleus accumbens (NAc), sorte de plaque tournante, il reçoit les informations du cortex pré-frontal et les mémorise, ce qui en fait une interface capable de transformer la motivation en action. (24)
- l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV) contenant les voies dopaminergiques ascendantes qui se posent en régulatrices des deux structures précédentes et jouent un rôle déterminant dans les processus appétitif, motivationnel et décisionnel.

La libération de dopamine au niveau du noyau accumbens active ce système de récompense.

Les neurones qui libèrent de la dopamine et dont les corps cellulaires sont dans l'aire tegmentale ventrale se projettent dans le noyau accumbens, l'amygdale cérébrale et le cortex préfrontal.



3.2.2 Activation du système de récompense DA-MLC

Cette activation du système de récompense va engendrer des phénomènes de renforcement positif, poussant le sujet à consommer de l'alcool.

Toutes les substances addictives (nicotine, alcool, cannabis, opiacés, stimulants ...) altèrent le fonctionnement du circuit de récompense en modifiant de manière variée, et plus ou moins directe, la neurotransmission dopaminergique entre les neurones de l'ATV et leurs neurones cibles du NAc et du cortex frontal.

Dans le cas de l'alcool, les mécanismes d'action sur le système nerveux central restent encore assez méconnus compte tenu du fait de ses effets étendus sur toute la gamme des systèmes de neurotransmission mais on sait désormais qu'il est capable de stimuler de façon indirecte le système de récompense :

Les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale sont directement activés par l'alcool, mais aussi indirectement par différents médiateurs neurobiologiques qui viennent se greffer autour de cette structure ventrale, et que l'on qualifie de secondaires ou d'indirects car agissant sur l'activité dopaminergique.

• Récepteurs GABA-A et système opioïde endogène

-Lors d'une alcoolisation aiguë, l'alcool agit en augmentant la neurotransmission inhibitrice au niveau des récepteurs post-synaptiques GABA-A, et en stimulant la synthèse et la libération de bêta-endorphines (via l'activation des récepteurs μ par l'alcool).

Ces opioïdes endogènes se fixent sur les interneurons GABAergiques qu'ils inhibent, de sorte que ces neurones cessent d'inhiber les neurones dopaminergiques. Ils stimulent donc la libération de dopamine en présence d'alcool, et participeraient aux effets renforçants de l'éthanol.

Ainsi, l'éthanol stimule les neurones dopaminergiques par une levée de l'inhibition qu'exercent normalement les interneurons GABAergiques.

- Au contraire, l'exposition chronique à l'alcool entraîne une baisse de libération de substances opiacées endogènes, ce que l'organisme perçoit comme un sevrage. Une reprise de la consommation est donc nécessaire pour masquer un manque, par un phénomène de renforcement négatif.

- Lorsque la consommation d'alcool cesse, les neurones dopaminergiques sont inhibés. Le déficit en dopamine serait en partie responsable des conséquences affectives négatives du sevrage à l'éthanol, et, par conséquent, des rechutes.

On constate par ailleurs que les neurones dopaminergiques restent hypoactifs longtemps après le sevrage, c'est-à-dire que le risque de rechute persiste longtemps.

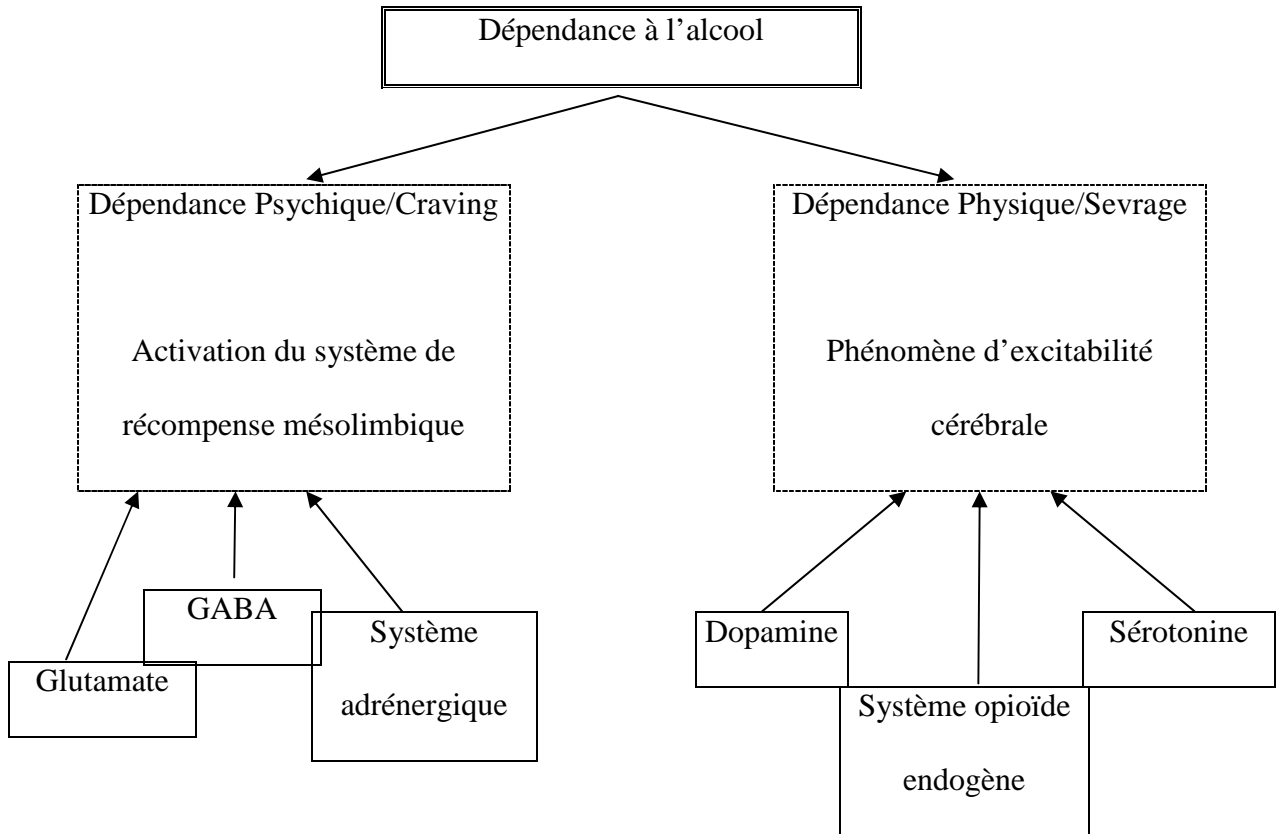
• Récepteurs NMDA au glutamate

L'alcool réduit la neurotransmission excitatrice des sous types NMDA des récepteurs du glutamate. Même si a priori l'antagonisme NMDA a la capacité de stimuler l'activité DA-MLC, il est peu probable que cette propriété ait un poids important dans les effets de renforcement positif.

• Récepteurs sérotoninergiques 5-HT3

L'éthanol augmente l'activité des neurones sérotoninergiques du raphé dorsal qui a des projections dans le noyau accumbens. Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS) ont été utilisés pour «mimer» l'action de l'alcool et ainsi diminuer les effets de renforcement positif de l'alcool. L'alcool possède donc un effet activateur direct sur les neurones dopaminergiques en facilitant l'activité des récepteurs 5HT3.

L'alcool active donc directement les neurones dopaminergiques, via l'activation des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT3. Il les active aussi indirectement, via l'inhibition des interneurones GABAergiques (inhibiteurs) de l'ATV et l'inhibition des neurones GABAergiques du NAc (Noyau Accumbens).



Médiateurs impliqués dans la dépendance physique et psychique

3.3 Tolérance

Il s'agit d'une diminution des effets psychotropes induits par une même quantité de substance psychoactive ; il y a donc une perte de sensibilité à la substance psychoactive.

L'alcoolodépendant doit ingérer des doses plus importantes d'alcool pour retrouver l'effet escompté. La tolérance est temporaire et disparaît si l'on cesse de l'entretenir par l'utilisation d'alcool.

La tolérance peut être attribuée à différents processus :

- accélération des processus métaboliques : les effets de la substance psychoactive durent moins longtemps parce qu'elle est plus vite dégradée. Cette forme de tolérance reste mineure.
- modifications cellulaires : par désensibilisation des récepteurs, liée à des altérations de l'affinité et de la configuration spatiale des récepteurs ou par changements moléculaires qui surviennent lentement. Ces changements moléculaires peuvent être dus à l'altération de l'expression de certains gènes, réduisant ainsi la concentration de protéines spécifiques.

Chapitre quatre

Signes cliniques et complications des intoxications alcooliques

1. Toxicologie de l'Éthanol

1.1 Propriétés physico-chimiques

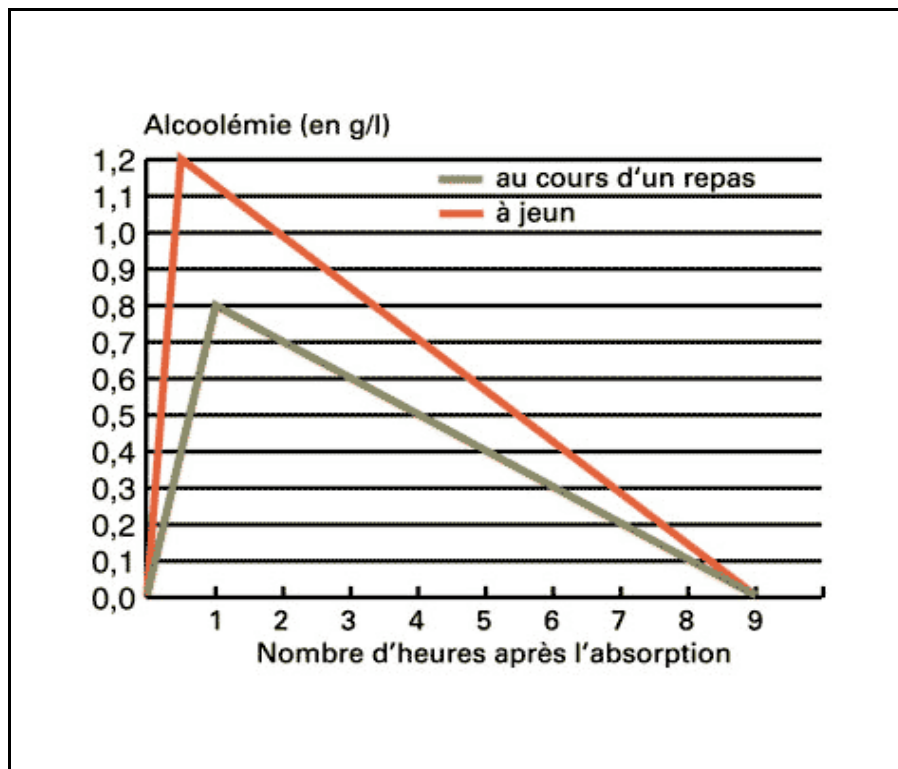
L'éthanol $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ est un alcool de faible masse molaire (46 g/mol) lui permettant de diffuser facilement dans tous les tissus. Il est soluble dans l'eau et les graisses, volatil, inflammable, agressif pour les muqueuses et de goût désagréable. L'éthanol ne peut donc être consommé que dilué sous forme de boissons alcooliques.

1.2 Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption

La majeure partie (70 à 80 %) est absorbée par diffusion au niveau de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum), et pour une plus faible part au niveau gastrique.

La concentration plasmatique en éthanol est maximale en 45 minutes si le sujet est à jeûn et en 90 minutes lorsque l'alcool est ingéré au cours d'un repas.



Concentration plasmatique d'alcool en fonction du temps

- Distribution

La distribution de l'éthanol vers les organes très vascularisés comme le cerveau, les poumons et le foie se fait en quelques minutes (la demi-vie de distribution est de 7 à 8 minutes) après absorption. Les concentrations s'y équilibrent très rapidement avec les concentrations sanguines. L'éthanol est solubilisé dans l'eau libre corporelle sans liaison aux protéines plasmatiques. Il franchit facilement la barrière placentaire et les concentrations dans le liquide amniotique et chez le fœtus sont proches des concentrations plasmatiques de la mère.

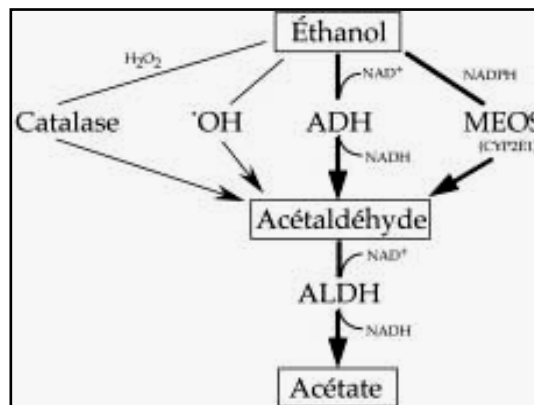
- Elimination

Deux mécanismes existent : excrété tel quel ou métabolisé par oxydation en acétaldéhyde puis en acétate. L'élimination sous forme inchangée s'effectue par l'air expiré, les urines et la sueur. La contribution de ces différentes voies est variable suivant les concentrations plasmatiques.

Environ 3 à 5 % de la quantité totale absorbée seraient éliminés sous forme non modifiée par le rein. L'éthanol est excrété dans le lait maternel à des concentrations environ 10 % plus élevées que les concentrations plasmatiques, ceci étant dû à la teneur en eau supérieure du lait.

1.3 Catabolisme de l'éthanol

L'éthanol subit un effet de « premier passage » au niveau de la muqueuse digestive et du foie : une fraction est métabolisée avant d'atteindre la circulation générale. Ce premier passage concernerait au maximum 20 % de la dose ingérée. Plus de 80 % de l'alcool ingéré pénètre donc dans la circulation générale sous forme d'éthanol et est ensuite métabolisé au niveau hépatique où deux oxydations interviennent : la première transformant l'alcool en acétaldéhyde, la seconde l'acétaldéhyde en acétate.



1.3.1 Etape 1: Oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde

L'éthanol C₂H₅OH est oxydé en acétaldéhyde CH₃CHO selon trois voies enzymatiques:

- Voie d'oxydation par l'alcool déshydrogénase, l'ADH (voie principale) : enzyme cytosolique concentrée dans le foie et utilisant le NAD⁺ (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) comme cofacteur. Cette voie d'oxydation intervient lorsque l'alcool est consommé à faible dose.

- Voie du système microsomal d'oxydation de l'éthanol, le MEOS : intervient quand l'alcoolémie est trop élevée ou quand l'alcoolisation devient chronique, par l'intermédiaire du co-facteur NADPH (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate).

Cette voie fait intervenir le cytochrome P450 2E1 et produit des radicaux libres OH[°] qui vont participer à l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde et qui vont également être impliqués dans la toxicité de l'éthanol.

- Voie de la catalase : elle n'interviendrait qu'à hauteur de 2 % dans l'oxydation de l'éthanol.

1.3.2 Etape 2 : Oxydation de l'acétaldéhyde en acétate

L'acétaldéhyde CH₃CHO est catabolisé en acétate CH₃COO⁻ sous l'action de l'acétaldéhyde déshydrogénase (**ALDH**), dont le coenzyme est le NAD⁺. L'acétate est libéré en grande partie dans la circulation générale et oxydé en CO₂ et H₂O dans les tissus extrahépatiques.

1.4 Conséquences de l'oxydation de l'éthanol

- Augmentation du rapport NADH / NAD⁺

Dans le foie, la principale conséquence est l'augmentation du rapport NADH / NAD⁺ qui entraîne une perturbation du métabolisme des glucides et des lipides. Exemple : apparition d'une

stéatose chez les consommateurs excessifs d'alcool par inhibition de la β -oxydation des acides gras qui favorise l'accumulation des triglycérides dans le foie.

- Production d'acétaldéhyde

L'acétaldéhyde, très toxique est capable de former des adduits (combinaison directe de deux entités moléculaires distinctes) avec les molécules environnantes (enzymes et autres protéines), ce qui modifie leurs propriétés et peut les rendre d'une part inaptes à jouer leur rôle, d'autre part antigéniques. Cependant cette conséquence est limitée par l'ALDH qui métabolise l'acétaldéhyde en acétate et en équilibre donc la concentration.

- Formation de radicaux libres

L'induction du CYP 2E1 par l'éthanol entraîne une augmentation de la production de radicaux libres qui seraient impliqués dans la genèse de l'hépatopathie par peroxydation lipidique, en participant ainsi à la désorganisation architecturale des membranes cellulaires.

- Induction du CYP 2E1 et activation de certains xénobiotiques et procarcinogènes

Le CYP 2E1 peut également activer certains xénobiotiques (substance qui est étrangère à l'organisme vivant : solvants organiques, paracétamol...) en agents hépatotoxiques et certains procarcinogènes (nitrosamines ...) en carcinogènes, expliquant ainsi l'hépatotoxicité de certains xénobiotiques ou le développement de certains cancers chez les consommateurs excessifs d'alcool.

1.5 Interactions médicamenteuses

L'association médicament/alcool peut entraîner des interactions au niveau des voies enzymatiques impliquées dans le métabolisme de l'éthanol, notamment par induction ou inhibition du cytochrome P450 (complexes enzymatiques contenus dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes), en particulier avec la sous-unité P450 2E1.

L'influence de l'alcool est complexe puisque les effets sont différents, et même apparemment opposés, selon que l'on considère une alcoolisation aiguë ou chronique.

En fait, les effets observés sont la conséquence de deux mécanismes d'action différents : la voie d'oxydation des alcools en acétaldéhyde via le cytochrome est secondaire chez les consommateurs occasionnels mais devient plus importante chez les alcoolodépendants, le CYP2E1 étant inductible par l'éthanol (cette enzyme oxyde également d'autres substances comme cétones, solvants halogénés, produits anesthésiques et médicaments comme l'isoniazide et le paracétamol) :

- En cas d'administration aiguë d'éthanol, le métabolisme de ces substances est inhibé (potentialisation des effets du produit) car le cytochrome transformera préférentiellement l'éthanol.
- En revanche, en cas d'alcoolisation chronique, le médicament sera plus rapidement métabolisé avec une diminution de son action car l'alcool induit le cytochrome. Ceci explique, chez l'alcoolodépendant, la nécessité de majorer les doses de certains anesthésiques pour obtenir le même effet, et le risque majoré d'hépatite grave sous paracétamol.

Par ailleurs, certains médicaments (sulfamides et céphalosporines, du métronidazole ...) peuvent inhiber l'ALDH et peuvent, quand ils sont absorbés avec de l'alcool, provoquer un effet antabuse, parfois recherché comme avec le disulfirame (Espéral®).

2. Intoxication alcoolique aiguë (25, 26)

2.1 Physiopathologie

Les effets d'une alcoolisation aiguë surviennent, en général, au-delà d'une alcoolémie de 0,8 g par litre et persistent tant que l'alcoolémie reste élevée par toxicité fonctionnelle de l'alcool sur le système nerveux. Les neurochimistes ont élaboré un modèle pour expliquer ces troubles : la fluidification membranaire (cf. chapitre précédent) s'accompagne d'une modification de l'affinité et du fonctionnement de certains récepteurs, ainsi les récepteurs du GABA (inhibiteur) et de l'acide glutamique (excitateur), par des variations de flux des ions calcium et chlorure à travers leurs canaux respectifs, accélèrent ou freinent les transmissions synaptiques.

2.2 Diagnostics

Le diagnostic est le plus souvent aisé : anamnèse, odeur, inspection, entourage..., il sera confirmé par dosage de l'alcoolémie. Attention, tous les états de somnolence et d'agitation ne révèlent pas toujours une alcoolisation.

On distingue deux types d'ivresse : l'ivresse « ordinaire » et l'ivresse « pathologique ».

2.2.1 Ivresse ordinaire

Elle est caractérisée par trois phases :

- phase d'excitation psychomotrice : caractérisée par une impression de facilité intellectuelle et relationnelle, perte du contrôle supérieur, désinhibition.

- phase d'ébriété : syndrome cérébelleux (responsable d'une démarche instable, de gestes incoordonnés et dysmétriques), pensée confuse, perte de l'autocritique et présence de signes végétatifs (nausées, vomissements, diarrhée)
- période de dépression : asthénie avec somnolence.

L'ivresse peut évoluer vers le coma.

2.2.2 Ivresse pathologique

On distingue quatre formes : les ivresses pathologiques excitomotrices, hallucinatoires, délirantes et convulsivantes.

Ces ivresses pathologiques ont une évolution plus prolongée que les ivresses ordinaires et se terminent souvent par un coma. Elles s'accompagnent souvent d'amnésies transitoires surnommées « black-out ». La récurrence est fréquente et se manifeste de façon identique.

2.2.3 Coma

Il se présente sous forme d'un coma toxique ou métabolique caractérisé par une hypotonie musculaire, une dépression respiratoire, une hypotension et une polyurie.

3. Intoxication alcoolique chronique

3.1 Symptômes et complications physiques (27, 28)

L'intoxication alcoolique chronique résulte d'une consommation excessive et prolongée, et les symptômes permettant de la détecter précocement sont peu spécifiques.

Cependant d'innombrables signes apparaissent secondairement aux nombreuses complications de l'éthylisme chronique, très souvent irréversibles par toxicité lésionnelle, et touchant les différents systèmes.

Dans un premier temps les patients présentent certains signes généraux : dysthymie, hyper sudation malodorante, agitation, polyurie avec polydipsie, anorexie, troubles du sommeil, troubles de concentration et de l'attention, troubles de la mémoire (surtout la mémoire à court terme). D'autres symptômes sont plus spécifiques, voyons lesquels :

3.1.1 Symptômes cutanéomuqueux

Les signes cutanés sont fréquents et d'origine plus ou moins directe :

- Dans le cadre d'une cirrhose éthylique on peut retrouver des angiomes stellaires au niveau du thorax, une dépilation des creux axillaires et une circulation collatérale abdominale, ainsi que des leuconychies. Par ailleurs un prurit pourra être observé jusqu'à 2 ans avant l'apparition d'une cirrhose par accumulation de bilirubine dans les tissus, parfois avec ictère associé.
- Dans le cadre d'une pancréatite alcoolique, on pourra retrouver une panniculite : plaques inflammatoires dermohypodermiques prédominant sur les doigts et les membres inférieurs.
- Dans un contexte de malnutrition souvent associée, un déficit en zinc entraînera une dermatite érythémateuse bulleuse et érosive périorificielle.

- Il existe par ailleurs des cas de Porphyrie cutanée tardive due à l'alcool.
- Plus classiquement le visage est bouffi, blafard parfois congestionné avec présence de télangiectasies au niveau des ailes du nez, des pommettes. On note une exophtalmie accompagnée d'une hyperhémie des conjonctives. On parle ainsi souvent de visage pseudo-cushingoïde.
- Au niveau de la cavité buccale on retrouve une langue saburrale, dépapillée, rouge vif avec un oedème du voile du palais, l'état dentaire est souvent médiocre avec des gencives émaciées.
- L'examen des mains peut révéler le signe de Dupuytren : rétraction irréversible des tendons fléchisseurs des doigts en griffe. Ceci est habituellement bilatéral et touche préférentiellement le quatrième et le cinquième doigt de la main. On observe également un érythème palmaire.
- La présence de nombreuses dermabrasions, anciennes blessures ou brûlures est fréquente. Enfin on retrouve généralement un vieillissement cutané accéléré.

3.1.2 Symptômes endocriniens et métaboliques

On retrouve régulièrement des épisodes d'hypoglycémie chez les éthyliques chroniques : en effet après un jeûne suffisamment prolongé, la glycémie dépend en majeure partie de la néoglucogenèse hépatique (synthèse de glucose à partir des molécules non glucidiques comme l'acide pyruvique, l'acide lactique ou le glycérol), or l'alcool inhibe cette néoglucogenèse ce qui aboutit à une réduction rapide de la glycémie et à une augmentation du taux plasmatique de corps cétoniques.

Chez l'homme, on note un hypogonadisme avec dépilation pubienne, atrophie testiculaire et hyperoestrogénie conduisant à une gynécomastie bilatérale (de diamètre supérieur à 4 cm).

On note une atteinte des glandes parotides se traduisant par une augmentation modérée de la concentration plasmatique en amylase et une hypertrophie glandulaire bilatérale par augmentation du flux salivaire dû à l'alcool.

Au niveau thyroïdien, le syndrome de la basse T3 (triiodothyronine) est caractéristique d'une dégradation de l'état général.

3.1.3 Symptômes et complications neurologiques (29, 30)

Une démarche maladroite avec ou sans élargissement du polygone de sustentation peut être le signe d'une forme modérée de dépendance physique vis-à-vis de l'alcool ou de neuropathie des membres inférieurs ou de syndrome cérébelleux. Certains patients présentent également un steppage. Des tremblements fins, réguliers, non intentionnels et permanents sont observés au niveau des extrémités. On les retrouve au niveau de la langue et de la bouche lors de l'ouverture modérée de celle-ci.

Mais ces signes restent mineurs en comparaison avec les nombreuses complications neurologiques irréversibles suivantes :

3.1.3.1 Neuropathies périphériques

Polyneuropathie des membres inférieurs : complication très ancienne connue de l'intoxication éthylique par atteinte des axones les plus longs et de gros diamètre (conduisant la motricité, la sensibilité tactile et thermique). En revanche, les voies de la sensibilité douloureuse demeurent épargnées longtemps. À l'arrêt de la consommation d'alcool, la régression est lente et parfois partielle.

Névrite optique rétrobulbaire : il s'agit d'une atteinte axonale du nerf optique débutant généralement par une dyschromatopsie touchant principalement la distinction bleue jaune mais également l'axe rouge vert. On retrouve aussi une baisse de l'acuité visuelle souvent attribuée à tort à une presbytie débutante. Le diagnostic est souvent tardif avec une régression des troubles lente et souvent incomplète d'où la gravité de cette affection. Les mécanismes d'action ne sont

pas connus (le rôle d'un déficit en vitamine B1, déficit en zinc, excès de plomb et de méthanol ont été suggérés).

3.1.3.2 Syndrome cérébelleux

Le syndrome cérébelleux est dû à une atrophie du cervelet touchant préférentiellement la partie antérieure du cervelet, le vermis et à un degré moindre la partie moyenne du cervelet. On observe également une diminution du nombre de cellules de Purkinje.

Cette dégénérescence a deux origines : avitaminose B1 et toxicité directe de l'éthanol ou de l'acétaldéhyde sur les neurones du cervelet.

Le syndrome cérébelleux se traduit par une ataxie dominant aux membres inférieurs. En revanche, le nystagmus, la dysarthrie, l'hypotonie et les trémulations indépendantes de la marche sont rares. L'atteinte cérébelleuse peut s'accompagner de troubles vestibulaires et pyramidaux parfois à l'origine d'une confusion de diagnostic avec le syndrome de Wernicke-Korsakoff dont elle partage le même mécanisme.

L'amélioration reste minimale malgré un arrêt de la consommation alcoolique, et une rééducation fonctionnelle.

3.1.3.3 Encéphalopathies (29, 31, 32)

Les encéphalopathies restent exceptionnelles et ont des mécanismes de survenue complexes.

- **Maladie de Marchiafava-Bignami** : affection rare spécifique de l'alcoolisme. Elle se caractérise par une nécrose des corps calleux se prolongeant plus ou moins dans la substance blanche. Les premiers symptômes sont généralement une manie psychotique, une dépression, une paranoïa et une démence. Les crises convulsives motrices majeures sont fréquentes. Elles peuvent entraîner une hémiparésie fluctuante, une aphasie, une rigidité, des mouvements anormaux, des troubles de la parole avec dysarthrie. L'évolution

se fait en quelques mois vers le coma puis rapidement vers la mort. Il n'existe pas de traitement connu.

- **Pellagre ou encéphalopathie pseudo-pellagreuse** : affection exceptionnelle résultant d'un déficit en vitamine PP (acide nicotinique ou nicotinamide) chez les patients éthyliques fortement dénutris. Le tableau clinique associe des troubles neurologiques tels que confusion, hallucination, insomnie, tremblements, trouble de l'équilibre et rigidité, des troubles digestifs tels que anorexie, vomissements, diarrhées et des signes cutanéo-muqueux atypiques. Le traitement est un apport de vitamines PP à la dose de 500 mg par jour.
- **Myélinose centropontine** : démyélinisation de la région centrale du pont se traduisant par un syndrome pseudobulbaire associant des troubles de la phonation, de la déglutition et de la mobilité faciale. Ces troubles sont eux-mêmes associés à une démence et parfois des troubles de la conscience. Cette affection est décrite chez les patients subissant une correction trop brutale d'une hyponatrémie sévère, ce qui incite à la prudence lors de la correction des hyponatrémies. Lors de l'existence de la maladie, il n'existe aucune thérapeutique et sa régression est lente.
- **Encéphalopathie de Gayet-Wernicke** : atteinte hémorragique aiguë ou subaiguë de diverses régions encéphaliques (thalamus péri ventriculaire, corps mamillaires, plancher du quatrième ventricule, noyau dorso médian, vermis et tronc cérébral autour de l'aqueduc) par carence en vitamine B1 (thiamine) par défaut d'absorption, de transport ou d'apport. Le mécanisme, encore mal compris, impliquerait une diminution de l'utilisation cérébrale du glucose et une libération d'acide glutamique, acide aminé excitateur délétère. La carence en vitamines B1 repose sur diverses hypothèses : dénutrition principalement,

mauvaise absorption, défaut héréditaire en transcétolase ou déficit en magnésium (nécessaires à la réunion du pyrophosphate de thiamine avec son apo-enzyme), modification du métabolisme de la thiamine par atteinte hépatique... Sur le plan clinique, la maladie est caractérisée par une triade de symptômes :

- la confusion, touchant 50 % des patients
- l'ataxie, très fréquente, due à l'ataxie cérébelleuse et à la neuropathie des membres inférieurs
- les signes oculaires, très évocateurs avec nystagmus horizontal et/ou vertical ou paralysie du regard latéral associé à une paralysie du regard conjugué. Des hémorragies rétiniennes ou un oedème papillaire sont plus fréquemment observées.

La résolution rapide sous traitement et le risque évolutif vers un syndrome de Korsakoff en font une véritable urgence médicale .Un traitement symptomatique d'urgence est nécessaire avec administration de vitamine B1 par voie parentérale, intramusculaire ou intraveineuse, à doses élevées de 500 mg à 1 g par jour pendant 10 jours (celui-ci peut être complété par la prescription de vitamine PP ou de vitamine B12 afin de traiter une pellagre ou une polynévrite). La perfusion en sérum glucosé est contre-indiquée en raison du risque d'aggravation du déficit en thiamine. Sans traitement, l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke peut évoluer vers un coma conduisant au décès du patient.

- **Syndrome de Korsakoff** : séquelle d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke négligée, retrouvée dans 80 % des cas. Ce syndrome est caractérisé par une amnésie antérograde mettant le sujet dans l'incapacité d'apprendre de nouvelles informations. En revanche, la mémoire rétrograde de faits anciens est parfaitement conservée. On retrouve, dans la période initiale, une désorientation temporo-spatiale, des fausses connaissances, des

fabulations. L'anosognosie est fréquente. Le seul traitement est un apport en thiamine à fortes doses sur de longues périodes. Malgré tout, le pronostic reste sombre :

- 25% des patients retrouvent un fonctionnement cognitif normal
- 50% des patients connaîtront une évolution partielle
- 25% des patients évolueront progressivement vers un état de démence.

- **Autres troubles cognitifs** : complications fréquentes touchant 50 % des patients alcoolodépendants consommant plus de six verres par jour. On distingue les troubles de la mémoire à court terme, en particulier visuelle, une atteinte des capacités visuo-motrices, des capacités d'abstraction ainsi que des fonctions d'élaboration telle que la stratégie d'organisation de tâches. On aboutit peu à peu à une désocialisation de la personne.

3.1.4 Complications hépatiques (26, 33, 34, 35)

- **Stéatose hépatique** : caractérisée par la présence de grosses vésicules de triglycérides situées dans le cytoplasme des hépatocytes, et liée à un déséquilibre entre la synthèse des triglycérides et leur excrétion hors des hépatocytes sous forme de lipoprotéines. Elle se traduit cliniquement par des troubles dyspeptiques, une anorexie et un foie gros et sensible à la palpation. D'autres causes de stéatose existent : la surcharge pondérale, l'hypertriglycéridémie, la malnutrition protéique, l'alimentation parentérale, l'hypercorticisme et les dysthyroïdies.
- **Hépatite alcoolique** : caractérisée par l'association des lésions cellulaires à type de nécrose et d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles. Les signes cliniques sont des

douleurs au niveau de l'hypochondre droit, une fièvre voisine de 38-39°C, la présence d'ascite, une hépatomégalie ferme, sensible ou douloureuse. Le bilan biologique retrouve une polynucléose et une élévation des transaminases. La biopsie hépatique est indispensable au diagnostic, on retrouve dans 50 % des cas des corps de Mallory dans le cytoplasme des hépatocytes (inclusions serpiginieuses, éosinophiles).

- **Cirrhose** : caractérisée par la présence diffuse de zones de fibrose et de nodules de régénération d'hépatocytes, conduisant à une insuffisance hépatocellulaire. L'origine alcoolique est la première cause de cirrhose en France. On estime que la quantité journalière d'alcool pur susceptible d'induire une cirrhose est en moyenne de plus de 30 grammes par jour pendant environ 10 ans chez l'homme. On distingue deux types de cirrhose :

- cirrhose micronodulaire dont les nodules de régénération ont une taille inférieure à 3 mm, que l'on retrouve lors de l'alcoolisme chronique

- cirrhose macronodulaire dont les nodules de régénération ont une taille supérieure à 3 mm.

Les signes cliniques associent une hépatomégalie ferme, à bord inférieur mince et tranchant, avec une hypertension portale et/ou une insuffisance hépatocellulaire. Le diagnostic repose sur une biopsie hépatique et une électrophorèse de protéines plasmatiques retrouvant un bloc $\beta\gamma$. La sévérité de la cirrhose est principalement évaluée à l'aide du score de Child Pugh.

- **Encéphalopathie hépatique** : syndrome neuropsychiatrique conséquence de l'insuffisance hépatocellulaire liée à la cirrhose par accumulation cérébrale de neurotoxines telles que l'ammoniac qui n'est plus dégradé (observée lors de la diversion

du sang portal dans la circulation systémique). L'évolution est réversible et fluctuante.

On distingue différents stades :

<i>Stades de l'encéphalopathie hépatique</i>				
STADES	NIVEAU DE CONSCIENCE	PERSONNALITE ET INTELLECT	SIGNES NEUROLOGIQUES	ANOMALIES EEG
Subclinique	Normal	Normal	Anomalies seulement sur tests psychométriques	Aucun
I	Inversion du rythme du sommeil Fatigue	Troubles de la concentration Confusion légère Irritabilité	Troubles de la coordination Apraxie Finger tremor (trouble de l'écriture)	Ondes triphasiques (5 cycles/sec)
II	Léthargie	Désorientation Amnésie	Flapping tremor Hypo-réflexie Dysarthrie	Ondes triphasiques (5 cycles/sec)
III	Somnolence Confusion	Désorientation Agressivité	Flapping tremor Hyperréflexie Signe de Babinski Rigidité musculaire	Ondes triphasiques (5 cycles/sec)
IV	Coma	Aucun	Décérébration	Activité delta

On retrouve également un foetor hépatique qui est une odeur caractéristique de l'haleine.

L'hyperammoniémie artérielle et veineuse est habituelle mais il n'y a aucune relation entre l'hyperammoniémie et la sévérité de l'encéphalopathie hépatique.

Le traitement débute par une réduction des apports protéiques. Par la suite, on administre fréquemment des disaccharides non résorbables tels que le lactulose (Duphalac®). Leur rôle est de réduire l'absorption de l'ammoniac. Dans certains cas, on utilise des antibiotiques non résorbables comme la Néomycine® ou la Vancomycine® visant à réduire la flore intestinale produisant de l'ammoniac.

3.1.5 Complications cardio-vasculaires (36)

Les complications cardio-vasculaires sont dose-dépendantes, ainsi le risque de mortalité générale augmente à partir de 40 à 50 g par jour.

- **Hypertension artérielle** : une augmentation de la TA (tension artérielle) s'observe pour des consommations d'alcool supérieures à 20 g par litre soit deux verres par jour aussi bien chez l'homme que chez la femme. La fréquence de l'hypertension artérielle double pour des consommations supérieures à 5 verres par jour chez l'homme, et 3 verres/j chez la femme. Les mécanismes de variation de la tension artérielle due à l'alcool restent inconnus (catécholamines et diminution de la concentration intracellulaire de sodium restent des hypothèses).
- **Myocardiopathie** : elle est liée à l'association d'une insuffisance cardiaque et d'une forte consommation d'alcool supérieure à 60 g par jour avec toutefois de fortes variations individuelles. Les signes cliniques peuvent régresser après arrêt de la consommation d'alcool ainsi son pronostic est meilleur que tous les autres types de myocardiopathie. Le mécanisme d'action reste inconnu (un défaut de relaxation diastolique dû à l'acétaldéhyde reste une hypothèse).
- **Accidents vasculaires cérébraux** : on observe une diminution des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et une augmentation, plus importante en comparaison, des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques chez l'alcoolodépendant. Ainsi, la consommation chronique d'alcool conduit en moyenne à une augmentation du risque global d'accidents vasculaires cérébraux.

- **Troubles du rythme cardiaque et mort subite** : la consommation chronique d'alcool semble induire des troubles du rythme supra ventriculaire ou auriculaire type fibrillation auriculaire, qui pourrait augmenter le risque de mort subite. Ainsi le risque relatif de mort subite serait multiplié par 1.73 pour une consommation de plus de 6 verres par jour. Les mécanismes d'action induisant des troubles du rythme cardiaque restent inconnus (la modification du tonus sympathique reste une hypothèse).

3.1.6 Complications oncologiques (33, 37, 38)

- **Carcinome hépatocellulaire ou hépatocarcinome** : son incidence est croissante en France, estimée à 7 cas pour 100 000 habitants (moyenne homme/femme confondus) par an. Dans 90 % des cas, le carcinome hépatocellulaire se développe sur un foie cirrhotique (d'origine alcoolique mais aussi et surtout virale notamment VHC). Il peut être silencieux, ce qui nécessite une surveillance étroite des patients cirrhotiques par échographie et bilan biologique (avec alpha foeto-protéine, peu spécifique). Lorsqu'il est symptomatique, il sera de grande taille et/ou disséminé, accompagné de douleurs au niveau de l'hypochondre droit, un amaigrissement, une fièvre, un gros foie hétérogène de consistance pierreuse et des manifestations paranéoplasiques telles que polyglobulie, hypercalcémie et hypoglycémie. Globalement, le pronostic reste sévère, mais la détection de petites tumeurs et les progrès thérapeutiques ont modifié son pronostic : les taux de survie atteignent 50% à 5 ans. Si la tumeur n'est pas résécable, l'espérance de vie ne dépasse guère un à deux ans. Le traitement varie en fonction du stade de la maladie et de la taille de la tumeur, et reste parfois limité par le contexte cirrhotique (citons l'abord chirurgical, la thermo ablation par radiofréquence, l'alcoolisation de la tumeur... jusqu'à la transplantation).

- **Cancers des voies aérodigestives supérieures** : une augmentation significative du risque de survenue due à l'alcool est prouvée. En France, on recense chaque année 23 000 nouveaux cas et 13 000 décès, directement liés à l'alcool. Il s'agit le plus souvent de carcinomes épidermoïdes avec une prédominance masculine. Selon les études c'est la quantité d'alcool absorbée qui prime sur la qualité ainsi le risque de développer un cancer de l'oesophage est multiplié par 37 au-delà de 80 g par jour.
- **Cancer du sein** : des études prospectives ont permis d'établir que le risque augmente linéairement de 10 % par tranche de 10 g d'alcool jusqu'à 60 g par jour. Le mécanisme suggéré pour expliquer cette augmentation est la stimulation induite par l'éthanol de facteurs de croissance proche de l'oestrogène.
- **Autres cancers** : les relations entre alcool et cancer colo-rectal ou cancer du poumon sont estimées probables. En revanche, aucun lien n'a été établi avec le cancer de la vessie, le cancer de l'estomac et du pancréas. La production d'acétaldéhyde et de radicaux libres ralentirait les mécanismes de réparation de l'ADN et piégerait le glutathion. En outre, les carences nutritionnelles (vitamine A, folate, zinc et sélénium) et le déficit du système immunitaire pourraient contribuer à la promotion de certains cancers.

3.2 Complications psychiatriques de l'intoxication alcoolique chronique (39, 40, 41)

3.2.1 Anxiété

L'association alcoolodépendance/anxiété est très fréquente et complexe. Dans la majorité des cas l'alcool pourra majorer des troubles anxieux préexistants, on parlera alors d'anxiété secondaire, puisque induite par la substance.

A l'inverse, l'alcool pourra être utilisé à visée anxiolytique en « automédication » chez certains patients en cas d'anxiété primaire. Cependant, l'alcool aura alors un effet paradoxal et renforcera le sentiment de culpabilité, de dévalorisation, et d'incapacité à affronter la situation phobogène.

L'alcool a un rôle biphasique sur l'anxiété :

- lors d'une consommation aigue : l'alcool se fixe sur les récepteurs GABA et induit une inhibition des circuits neuronaux de l'anxiété.
- lors d'une consommation chronique : l'alcool diminue le nombre de récepteurs GABA et diminue la sensibilité des canaux chloriques ce qui induit une hyperexcitabilité neuronale.

3.2.2 Dépression

L'alcoolodépendance induit plus de dépression que la dépression n'induit l'alcoolodépendance, on parle donc de dépression secondaire (95% des cas).

La survenue d'un syndrome dépressif chez l'alcoolique majore la gravité du pronostic et favorise le risque de passage à l'acte suicidaire.

L'intrication des deux troubles, alcoolisme et dépression, incite à proposer une prise en charge simultanée mais le premier temps du traitement consiste à proposer un sevrage alcoolique durant 2 semaines au minimum, après lesquelles un traitement antidépresseur sera introduit en cas de persistance des symptômes dépressifs. La persistance des troubles après le sevrage représente uniquement 10 à 15 % des cas.

3.2.3 Suicide

La mortalité par suicide chez les patients alcooliques est de 6 à 29%, tandis que la dépendance alcoolique chez les patients suicidants est de 20 à 60%. Ces chiffres reflètent deux

problématiques : le patient alcoolique présente un potentiel suicidaire important, et les tentatives de suicide sont souvent accompagnées d'une consommation d'alcool.

Les suicides sont en effet plus fréquents au décours d'ivresse, délire ou confusion.

Notons que d'autres facteurs de risque existent, et souvent retrouvés : chômage, séparation, maladies somatiques, troubles graves de la personnalité, début d'intoxication précoce.

3.2.4 Délires alcooliques chroniques

- **Idées fixes post-oniriques** : persistance d'une idée délirante non critiquée (même à distance) survenant après un épisode de delirium tremens ou après un délire subaigu. Elle disparaît en deux à trois mois sauf en cas de réactivation par un nouvel accès de délire aigu ou subaigu.
- **Hallucinoze des buveurs de Wernicke** : hallucinations acoustico-verbales dont la thématique est inquiétante, hostile avec présence d'automatisme mental, persistant plusieurs mois. La participation affective est très importante avec anxiété et risque de passage à l'acte. Les points négatifs sont l'absence d'obnubilation, de désorientation et de troubles mnésiques. L'évolution est favorable en quelques semaines sous sevrage accompagné de la prise de neuroleptiques mais la chronicité n'est pas exceptionnelle, on parle alors de psychoses hallucinatoires chroniques des buveurs.
- **Psychose hallucinatoire des buveurs, ou de Kraepelin** : psychose hallucinatoire la plus fréquente. On retrouve des hallucinations acoustiques et visuelles riches sur le thème de la jalousie, de la persécution. La participation affective est faible avec peu d'anxiété. Le patient subit passivement ses hallucinations avec un risque de passage à l'acte si

l'intoxication alcoolique persiste. Le pronostic est sombre. L'évolution se fait vers une détérioration mentale progressive avec enrichissement du délire.

- **Délire paranoïaque** : très fréquent et dont dans le thème habituel est la jalousie. Le délire est interprétatif. On peut parfois craindre des réactions d'hétéro agressivité surtout lorsque le patient est désinhibé par l'alcool.

4. Complications du sevrage (30, 42, 43)

4.1 Delirium tremens

La notion de « delirium tremens », en latin « délire tremblant », a été introduite en 1813 par un médecin britannique, Thomas Sutton, pour désigner « cette forme de delirium aggravée par le saignement et améliorée par l'opium ».

Le delirium tremens débute généralement entre 48 et 72 heures après la dernière alcoolisation, et associe un syndrome d'hyperactivité sympathique avec tremblement, hypertension artérielle, tachycardie, fièvre et hypersudation. À ces troubles s'ajoute un syndrome neuropsychique associant hallucinations visuelles, auditives et tactiles avec désorientation temporo spatiale, obnubilation et troubles de la mémoire. On retrouve habituellement une hypokaliémie et une hyponatrémie.

Le delirium tremens reste toutefois difficile à diagnostiquer lorsqu'il est silencieux c'est-à-dire lorsque le patient présente un symptôme unique prédominant tel que la confusion, les hallucinations ou les délires. En revanche, on sait qu'un tiers des patients présentant des crises convulsives après sevrage développeront par la suite un delirium tremens.

En l'absence de traitement, le delirium tremens est mortel, il s'agit d'une urgence médicale.

Le patient, hospitalisé en unité de soins intensifs, doit être placé en décubitus latéral et attaché si nécessaire. Le traitement comprend l'administration de benzodiazépines par voie intraveineuse lente, en raison du risque d'arrêt respiratoire. Les quantités administrées au cours des 48 premières heures sont considérables et peuvent atteindre 2,5 g de diazépam. La plupart des patients nécessitent une réhydratation importante pouvant aller jusqu'à 10 litres de sérum physiologique par jour. L'hyponatrémie doit être traitée avec prudence pour éviter tout risque de myélinose centropontine. L'hypokaliémie devra être corrigée pour éviter tout risque d'arythmie cardiaque. La glycémie est à surveiller. La fièvre peut nécessiter l'utilisation de couverture refroidissante ou de refroidissement par voie parentérale.

Par le passé, le taux de mortalité pouvait atteindre 15 %. Actuellement, une étude a montré que le taux de mortalité reste inférieur à 2,5 %.

Il faut noter que des formes délirantes pures sont observées de façon isolée c'est-à-dire sans hyperactivité sympathique (donc hors Delirium Tremens). Il s'agit de délires oniriques, anxigènes vécus par un sujet ayant des hallucinations visuelles et auditives. Les neuroleptiques en sont le traitement de choix, cependant ils augmentent également le risque de convulsions et ne présentent aucun intérêt dans la prévention du delirium tremens.

4.2 Crises convulsives

Lors du sevrage, des crises convulsives peuvent survenir à partir de la sixième heure de sevrage et 90% des crises ont lieu au cours des 48 premières heures. Il s'agit de crises généralisées tonico-cloniques de courte durée où la phase clonique est prédominante. Elles peuvent être dues

à une hypoglycémie ou une hyponatrémie en raison de l'hydratation massive au cours des premières heures de sevrage. La prise de benzodiazépines pendant la semaine suivant l'arrêt de l'alcool diminue la survenue des crises.

On sait que la répétition des sevrages compliqués avec l'apparition de crises convulsives conduit à une diminution du seuil épileptogène et par la suite à une véritable épilepsie alcoolique, c'est le phénomène de Kindling.

4.3 Troubles hydroélectrolytiques

L'hypokaliémie est fréquemment rencontrée lors du sevrage et peut être le signe d'un sevrage difficile. Les origines de cette hypokaliémie peuvent être diverses : le sevrage s'accompagne de pertes hydroélectrolytiques importantes par la sueur ou par voie digestive. Aujourd'hui, il est donc recommandé la prise régulière de 2 à 3 l de liquide répartie tout au long de la journée. Chez un sujet confus, il est important de surveiller l'ingestion trop rapide de trop grosses quantités d'eau car une diminution brutale de l'osmolalité plasmatique peut conduire à une intoxication par l'eau.

4.4 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est fréquemment rencontrée lors d'un sevrage alcoolique et doit être considérée comme l'un des facteurs de gravité du sevrage. Elle est secondaire à une hyperadrénergic. Elle sera contrôlée par l'administration de bêtabloquants et d' α -2-agonistes en phase aiguë.

4.5 Niveaux du syndrome de sevrage et échelle de gravité

Le syndrome de sevrage présente donc des degrés de gravité variables selon les symptômes présentés et dont la prise en charge diffère. Le tableau suivant (44) en fait le résumé :

	Niveau 1 Symptômes découlant d'une hyperactivité du système nerveux autonome	Niveau 2 Hallucinations	Niveau 3 Convulsions	Niveau 4 Delirium tremens
Incidence	100 %	de 10 à 25 %	15 %	5 %
Caractéristiques des symptômes	insomnie, tremblements, anxiété légère, céphalées, diaphorèses, palpitations, troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, anorexie)	hallucinations le plus souvent visuelles, mais parfois aussi auditives ou tactiles	convulsions peu nombreuses, de type grand mal (tonico-clonique)	désorientation, confusion, hallucinations, fièvre, hyperactivité du système nerveux autonome
Temps d'apparition	de 6 à 12 heures	de 12 à 24 heures	de 12 à 48 heures	de 2 à 5 jours
Durée	de 24 à 48 heures	de 24 à 48 heures	Récidives se produisant dans les 6 heures suivant la première crise et se limitant à 2 à 4 crises	de 3 à 5 jours
Commentaires	25 % des patients vont atteindre un niveau plus grave.	_____	30 % des patients vont atteindre le stade du delirium tremens.	Taux de mortalité des patients (traités ou non) : 15 % Facteurs de risque : âge > 30 ans, maladies infectieuses, tachycardie, antécédents d'épisodes de convulsions de sevrage ou de delirium, traumatismes, intervention chirurgicale

Une évaluation de ces symptômes est possible grâce au score de Cushman. Il s'agit d'un outil simple et reproductible, sensible et suffisamment spécifique permettant une prise en charge adaptée. L'évaluation du score de Cushman doit être régulière (toutes les 4 heures voire plus au début) et peut être éventuellement réalisée en ambulatoire.

Un score de 0-7 est considéré comme minime : un traitement per os sera estimé suffisant.

Un score de 8-14 considéré comme moyen nécessitera une hospitalisation, et un score important de 15-21 imposera une prise en charge préférable en service de réanimation.

Score	0	1	2	3
Pouls (battements par minute)	< 80	81 – 100	101 – 120	> 120
Pression artérielle systolique (mmHg)	< 135	136 – 145	146 – 155	> 155
Fréquence respiratoire (cycles par minute)	<16	16 – 25	26 – 35	> 35
Tremblements	0	de la main en extension	tout le membre supérieur	généralisés
Sueurs	0	paumes	paumes et front	généralisées
Agitation	0	discrète	généralisée / contrôlable	généralisée / incontrôlable
Troubles sensoriels	0	gêne par le bruit, la lumière ou prurit	hallucinations critiquées	hallucinations non critiquées

Score de Cushman

D'autres échelles de la tolérance au sevrage alcoolique existent.

Les études utilisent notamment l'échelle CIWA-Ar (revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol) basée sur 10 critères (signes cliniques ou questions), dont voici la traduction française :

<p>Nausées et vomissements : Demander : « Avez-vous des nausées ? Avez-vous vomi ? » Observer.</p> <p>0 Ni nausée, ni vomissement</p> <p>4 Nausées intermittentes avec haut-le-cœur</p> <p>7 Nausées constantes, fréquents haut-le-cœur et vomissements</p> <p>Tremblements : Evaluer bras tendus et doigts en face de l'examineur. Observer.</p> <p>0 Pas de tremblement</p> <p>1 Invisibles, mais sentis du bout des doigts</p> <p>4 Modérés, lorsque les bras sont tendus</p> <p>7 Sévères, même avec les bras non tendus</p> <p>Sueurs paroxystiques : Observer.</p> <p>0 Pas de sueur visible</p> <p>1 Sueur à peine perceptible, paumes moites</p> <p>4 Front perlé de sueur</p> <p>7 Sueurs profuses</p> <p>Anxiété : Demander : « Vous sentez-vous nerveux ? » Observer.</p> <p>0 Pas d'anxiété. Détendu.</p> <p>1 Légèrement anxieux</p> <p>4 Modérément anxieux, sur ses gardes, on devine une anxiété</p> <p>7 Equivalent d'état de panique aiguë, tel que l'on peut le voir dans les états délirants sévères ou les réactions schizophréniques aiguës.</p> <p>Agitation : Observer.</p> <p>0 Activité normale</p> <p>1 Activité légèrement accrue par rapport à la normale</p> <p>4 S'agite et gigote, modérément</p> <p>7 Marche de long en large pendant l'évaluation, ou s'agite violemment</p> <p>Troubles des perceptions tactiles : Demander : « Avez-vous des démangeaisons, des sensations de fourmillements, de brûlures ? Des engourdissements ? Ou avez-vous l'impression que des insectes grouillent sur ou sous votre peau ? »</p> <p>0 Aucun trouble de ce registre</p> <p>1 Très peu de démangeaisons, de sensations de fourmillements, de brûlures ou d'engourdissements</p> <p>2 Peu de troubles cités ci-dessus</p> <p>3 Troubles cités ci-dessus modérés</p> <p>4 Hallucinations modérées</p> <p>5 Hallucinations sévères</p> <p>6 Hallucinations extrêmement sévères</p> <p>7 Hallucinations continues</p>	<p>Troubles des perceptions auditives : Demander : « Etes-vous plus sensibles aux sons qui vous entourent ? Sont-ils plus stridents ? Vous font-ils peur ? Entendez-vous un son qui vous perturbe ? Entendez-vous des choses que vous savez ne pas être réellement là ? »</p> <p>0 Aucun son troublant</p> <p>1 Sons très peu stridents ou effrayants</p> <p>2 Sons peu stridents ou effrayants</p> <p>3 Sons modérément stridents ou effrayants</p> <p>4 Hallucinations modérées</p> <p>5 Hallucinations sévères</p> <p>6 Hallucinations extrêmement sévères</p> <p>7 Hallucinations continues</p> <p>Troubles de perceptions visuelles : Demander : « La lumière vous paraît-elle trop vive ? Sa couleur est-elle différente ? Vous fait-elle mal aux yeux ? Voyez-vous des choses qui vous perturbent ? Voyez-vous des choses que vous savez ne pas être réellement là ? »</p> <p>0 Aucun trouble de ce registre</p> <p>1 Troubles très peu sensibles</p> <p>2 Peu sensibles</p> <p>3 Modérément sensibles</p> <p>4 Hallucinations modérées</p> <p>5 Hallucinations sévères</p> <p>6 Hallucinations extrêmement sévères</p> <p>7 Hallucinations continues</p> <p>Céphalées : Demander : « Avez-vous des sensations anormales au niveau de la tête ? Avez-vous l'impression d'avoir la tête serrée dans un étai ? » Ne pas évaluer les étourdissements, ni les sensations de tête vide. S'attacher plutôt à la sévérité.</p> <p>0 Céphalée absente</p> <p>1 Très légère</p> <p>2 Légère</p> <p>3 Modérée</p> <p>4 Modérément sévère</p> <p>5 Sévère</p> <p>6 Très sévère</p> <p>7 Extrêmement sévère</p> <p>Troubles de l'orientation : Demander : « Quel jour sommes-nous ? Où êtes-vous ? Qui suis-je ? »</p> <p>0 Orienté(e) et peut faire des additions en série</p> <p>1 Ne peut faire des additions en série ou est incertain(e) de la date</p> <p>2 Erreur sur la date de moins de 2 jours</p> <p>3 Erreur sur la date de plus de 2 jours</p> <p>4 Désorienté(e) dans l'espace et/ou par rapport aux personnes</p>
--	---

Echelle CIWA-Ar

Prise en charge thérapeutique de
l'addiction à l'alcool

Chapitre 1

Consultation de repérage du malade alcoolo- dépendant

1. Interrogatoire (45, 46, 47)

Lors de la consultation, l'interrogatoire ou entretien est le premier temps de recueil d'informations, le plus important, permettant de détecter un sujet en difficulté avec l'alcool et de modifier son comportement de consommation. Différents outils permettent d'orienter et conduire au mieux la prise en charge d'un sujet en difficulté avec l'alcool.

1.1 Consommation Déclarée d'Alcool ou CDA

La CDA est évaluée en « verre standard » ou en unités internationales d'alcool (UIA). Elle est fixée à 10-12 g d'alcool pur par verres. Elle évalue la quantité d'alcool ingérée indépendamment du type de boisson car la taille des verres est inversement proportionnelle à la teneur d'alcool de la boisson. On considère en effet qu'il y a autant d'alcool dans un verre de vin, de bière ou de whisky.

La consommation déclarée d'alcool doit être demandée de façon systématique et simple en considérant la consommation d'alcool comme facteur de risque au même titre que les antécédents personnels, familiaux, les habitudes alimentaires et l'activité physique. Beaucoup de patients

n'ont pas conscience d'une consommation exagérée mais la minimisation, souvent mise en avant, a peu d'importance car il s'agit d'apprécier cette consommation par rapport à un seuil d'intervention.

Rappelons que l'usage à risque est défini pour une consommation de plus de 21 verres par semaine pour les hommes, 14 verres par semaine pour les femmes et 4 verres par occasion ponctuelle, et que le concept « zéro consommation » reste la règle en cas de grossesse et chez les enfants.

Ce recueil peut s'appuyer sur une approche standardisée appréciant : le nombre de jours de consommation par semaine ou par mois, le nombre moyen de verres par consommation, le nombre maximal de verres par occasion, le type de boisson consommée, le contexte de consommation, les moments préférés de consommation dans la journée.

1.2 Questionnaires standardisés

De nombreux tests évaluant la consommation d'alcool existent mais nous détaillerons ici les trois questionnaires les plus largement utilisés en France : le DETA (acronyme français du CAGE), l'AUDIT et le FACE. Ces questionnaires ont une valeur de repérage et non de diagnostic et ne seront intéressants qu'en association avec d'autres outils ou d'autres signes.

1.2.1 DETA

Le DETA, acronyme de « Diminuer, Entourage, Trop, Alcool », est le questionnaire le plus connu. Il a l'avantage d'être simple et explore la consommation d'alcool sur la vie entière visant plus précisément le repérage des malades de l'alcool que les consommateurs à risque.

Il est intéressant pour un repérage de masse des sujets dépendants (hôpitaux, prisons). Il est décevant en médecine générale.

Ce questionnaire est composé de quatre questions :

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

Deux réponses positives à ce questionnaire, ou plus, évoquent une consommation nocive.

1.2.2 AUDIT

L'AUDIT ou « Alcohol Use Disorders Identification Test » a été développé par l'OMS. Il s'agit d'un auto-questionnaire composé de 10 questions. Il est destiné à la salle d'attente.

Celui-ci explore la consommation d'alcool des patients au cours des 12 derniers mois. Il utilise des questions relatives aux quantités et à la fréquence de consommation. Ainsi, l'AUDIT semble plus pertinent pour assurer un dépistage relativement précoce.

Il classe les patients en trois groupes :

- un score inférieur à 7 pour les hommes et 6 pour les femmes reflète des sujets abstinents ou des consommateurs à faible risque. Dans ce cas, le médecin propose un conseil de prévention primaire
- au-delà de ces chiffres et jusqu'à 12 inclus, nous sommes face à des consommateurs excessifs qui relèvent d'une intervention brève.
- Au-delà de 12, le sujet dépendant nécessite une prise en charge longue et complexe.

QUESTIONS	0	1	2	3	4
1. Combien de boissons contenant de l'alcool consommez-vous ?	Jamais	1 fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 ou 9	10 ou plus
3. Combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres d'alcool ou plus lors d'une même occasion ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable d'arrêter de boire après avoir commencé ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous dû boire un verre d'alcool dès le matin pour vous remettre d'une soirée bien arrosée ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous souvenir ce qui s'était passé la veille parce que vous aviez trop bu ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
9. Vous êtes-vous blessé(e) ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, au cours des 12 derniers mois
10. Est-ce qu'un proche, un médecin ou un autre professionnel de la santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, au cours des 12 derniers mois
Score total					

1.2.3 FACE

Le FACE ou « Fast Alcohol Consumption Evolution » a été créé à la demande des médecins généralistes. Ce questionnaire a les mêmes qualités que l'AUDIT en terme de sensibilité et de spécificité mais il a été construit pour être réalisé en face à face.

Une étude d'acceptabilité a montré une nette préférence des médecins généralistes et des patients pour le FACE.

Chez l'homme, un score inférieur à 5 traduit un risque de mésusage d'alcool faible ou nul. Un score compris entre 5 et 8 est le signe d'une consommation excessive probable. Un score supérieur à 8 reflète une dépendance probable.

Chez la femme, un score inférieur à 4 traduit un risque de mésusage d'alcool faible ou nul. Un score compris entre 4 et 8 est le signe d'une consommation excessive probable. Un score supérieur à 8 reflète une dépendance probable.

Questionnaire FACE ⁵	
1- A quelle fréquence consommez-vous des boissons contenant de l'alcool ?	
Jamais	0
Une fois par mois au moins	1
Deux à quatre fois par mois	2
Deux à quatre fois par semaine	3
Quatre fois par semaine ou plus	4
2- Combien de verres standards 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
3- Votre entourage vous a-t-il fait des remarques concernant votre consommation d'alcool ?	
Non	0
Oui	4
4- Vous est-il arrivé de consommer de l'alcool le matin pour vous sentir en forme ?	
Non	0
Oui	4
5- 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 total :	

Ces deux derniers questionnaires montrent des limites notamment chez les adolescents et les personnes âgées : chez les adolescents, plusieurs critères peuvent être pris en compte tels que les différents produits consommés, l'évaluation du comportement ou du risque pour éviter tout problème psychique comportemental pouvant émerger à cet âge.

Pour cette raison le DEP-ADO, « Dépistage de Consommation Problématique d'Alcool et de Drogues chez les Adolescents » a été mis en place au Québec permettant de distinguer trois niveaux :

- feu vert : niveau ne nécessitant pas d'intervention

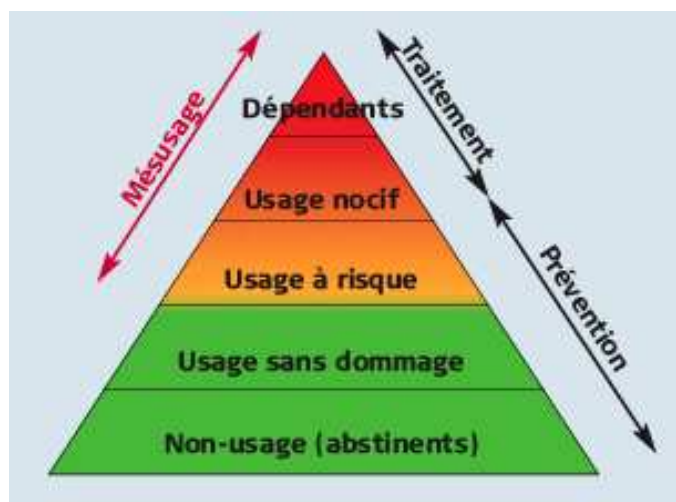
- feu jaune : nécessite une intervention brève de conseil par les intervenants de premier secours

- feu rouge : nécessite une intervention de soins faisant appel aux ressources d'aide spécialisée.

Chez les personnes âgées, l'AUDIT reste actuellement le seul outil validé en France. On assiste à l'adaptation française d'un questionnaire américain, l'ARPS (Alcohol Related Problem Survey) conçu pour tenir compte du contexte dans l'évaluation du risque d'alcool.

1.3 Pyramide de Skinner : niveaux de risque et prise en charge adéquate

Les différents comportements vis-à-vis de l'alcool peuvent s'inscrire dans la pyramide de Skinner qui représente parfaitement le caractère progressif et sélectif des différentes étapes vers la dépendance.



La pyramide de Skinner est un outil pratique pour évaluer le niveau de risques :

- niveau 0 : abstinence stricte

- niveau 1 : usage sans dommage (3 verres /j pour un homme, 2 verres /j pour une femme (recommandations OMS))

- niveau 2 : usage à risque (> 3 verres /j pour un homme, > 2 verres /j pour une femme et aucun dommage)

- niveau 3 : usage nocif sans dépendance ; avec dommages (gamma-GT plus ou moins élevées, insomnie, irritabilité, fatigue, HTA, difficultés dans les relations professionnelles ou familiales), mais pas de dépendance.

- niveau 4 : usage nocif avec dépendance; ces patients présentent souvent des désordres biologiques ou d'autres problèmes depuis cinq à dix ans et ont également développé une véritable dépendance, parfois physique (avec syndrome de sevrage en l'absence d'alcool) mais surtout psychique.

1.4 Evaluation du Craving

Le craving, besoin irrésistible de boire, peut également se mesurer de façon standardisée.

Ainsi il existe un test validé, réputé : le score OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale) dont la traduction française est validée, le questionnaire ECCA (Echelle de Comportement et de Cognitions vis-à-vis de l'Alcool). (48)

Il s'agit d'un questionnaire d'autoévaluation comprenant 14 questions qui scorent les Pensées Obsédantes de consommation et les Envies Compulsives de consommation, permettant d'obtenir un score d'appétence globale, et concerne la consommation des 7 derniers jours.

Le questionnaire distingue donc un sous-score compulsif et un sous-score obsessionnel, le score maximal est de 10 points.

- Lorsque vous ne buvez pas d'alcool, combien de votre temps est occupé par des idées, pensées, impulsions ou images liées à la consommation d'alcool?
- A quelle fréquence ces pensées surviennent-elles?
- A quel point ces idées, pensées, impulsions ou images liées à la consommation d'alcool interfèrent-elles avec votre activité sociale ou professionnelle ? Y a-t-il quelque chose que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause d'elles ?
- Quelle est l'importance de la détresse ou de la perturbation que ces idées, pensées, impulsions ou images liées à la consommation d'alcool génèrent lorsque vous ne buvez pas?

- Lorsque vous ne buvez pas, à quel point faites-vous des efforts pour résister à ces pensées ou essayer de les repousser ou de les détourner de votre attention quand elles entrent dans votre esprit?
- Lorsque vous ne buvez pas, à quel point arrivez-vous à arrêter ces pensées ou à vous en détourner?
- Combien de verres de boissons alcooliques buvez-vous par jour?
- Combien de jours par semaine buvez-vous de l'alcool?
- A quel point votre consommation d'alcool interfère-t-elle avec votre activité professionnelle? Existe-t-il des choses que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause de cette consommation ?
- A quel point votre consommation d'alcool interfère-t-elle avec votre activité sociale? Existe-t-il des choses que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause de cette consommation?
- Si l'on vous empêchait de boire de l'alcool quand vous désirez prendre un verre, à quel point seriez-vous anxieux ou énervé? Alcooliques ?
- A quel point vous sentez-vous poussé à consommer des boissons alcooliques?
- Quel contrôle avez-vous sur votre consommation d'alcool?

Compte tenu de l'émergence relativement récente de la notion de « craving », de nombreuses méthodes d'évaluation voient le jour, et se voient plus ou moins validées.

- **LCCR (Lubeck Craving Scale)** (Veltrup, 1994) : auto-questionnaire de 10 questions peu utilisé en pratique.

- **Alcohol Craving Questionnaire (ACQ)** (Singleton, 1994) : il comporte 47 items dont le score est établi à l'aide d'échelle visuelle analogique à 7 points (échelle de Lickert). Chaque item renvoie à l'une des dimensions considérées comme représentatives du craving : désir de boire, intention de boire, perte du contrôle de la consommation d'alcool, anticipation des effets bénéfiques de l'alcoolisation et recherche d'un soulagement vis-à-vis de symptômes de sevrage ou d'affects négatifs.

- **Ordinal Craving Scale** : le craving peut être mesuré à l'aide d'échelle visuelle analogique semblable à celle utilisée pour mesurer l'intensité de la douleur. On peut mesurer de 0 à 10 ou de 0 à 7 (échelle de Lickert).

Ces échelles ont l'avantage d'une utilisation clinique et pratique efficace mais ne rendent pas compte des aspects partiels du phénomène de craving à cause de son aspect unidimensionnel. Du fait de sa simplicité d'utilisation, c'est celle la plus utilisée dans les études.

- **test ETIAM** : test récent et efficace, adapté à la routine clinique, permettant d'évaluer l'appétence d'un sujet alcoolo-dépendant à différents moments de la journée.

2. Examen clinique

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, plus le repérage est précoce, moins le tableau clinique est évocateur. Cependant il existe de nombreux signes à rechercher en cas de doute devant des plaintes banales concernant la fatigue, la nervosité, l'irritabilité, un état de santé en baisse. L'examen révélera alors des symptômes et complications directes ou indirectes de l'alcool. (cf. chapitre précédent). Mais il est important de placer le patient face à la réalité en présentant l'alcool comme une hypothèse secondaire à confirmer et non un diagnostic de certitude.

3. Examens complémentaires : les marqueurs biologiques

3.1 Marqueurs « classiques »

3.1.1 Gamma-glutamyl-transpeptidase (γ GT) (10, 19, 28, 49)

La γ GT est une enzyme membranaire localisée sur la face externe des hépatocytes (également produite en quantité moindre par les reins, le pancréas ou la thyroïde lors d'une

agression cellulaire). Son rôle est d'assurer le transport membranaire des acides aminés et de transférer le groupe gamma-glutamyl provenant du glutathion sur des acides aminés, des peptides ou de l'eau. Cette fonction est importante pour la détoxification de l'organisme par le foie.

Son taux peut augmenter avec l'âge, la grossesse et le tabagisme. Cette enzyme est globalement plus faible chez la femme. Sa valeur normale est de 8 à 35 UI par litre et sa demi-vie est de 10 jours.

- Lors d'alcoolisation aiguë sur un foie sain, les γ GT restent inférieures à 35 UI par litre.
- Lors d'alcoolisation chronique sans hépatopathie, la valeur des γ GT est de 2 à 3 fois la normale.
- Lors d'alcoolisation chronique avec atteinte hépatique d'origine alcoolique telle que stéatose, hépatite ou cirrhose, on observe des valeurs atteignant 10 à 20 fois la normale.

L'augmentation des γ GT survient 8 à 10 jours après une consommation d'alcool excessive et régulière.

En raison de sa faible sensibilité et spécificité dans l'usage nocif d'alcool, cette enzyme utilisée seule ne s'avère pas efficace comme moyen de diagnostic.

3.1.2 Volume Globulaire Moyen (VGM)

L'alcoolisme entraîne au niveau des hématies une macrocytose, soit un VGM supérieur à 100 fL, d'installation lente même en l'absence d'anémie, par toxicité de l'éthanol sur les érythroblastes et perturbation du métabolisme de la vitamine B9.

Des faux positifs existent dans les cas de pathologie hépatique, grossesse, tabagisme, saignement ou déficit en vitamines B9 ou B12.

Le VGM est considéré comme un marqueur du long terme ne présentant que peu d'intérêt dans le dépistage, en effet sa demi-vie (c'est-à-dire la durée de vie d'une hématie) est de 3 mois et sa sensibilité est trop faible.

3.1.3 Carbohydate Deficient Transferrin (CDT)

Décrit pour la première fois en 1979, ce marqueur est une bêta-glycoprotéine participant au transport du fer, la transferrine. Sa demi-vie est de l'ordre de 15 jours. On peut observer une augmentation lors d'atteintes hépatiques très sévères, de variantes génétiques de la transferrine et lors de la grossesse.

- Lors d'une alcoolisation aiguë, la CDT n'augmente pas.

- Lors d'alcoolisations chroniques et excessives, la CDT augmente en 8 jours et régresse en 15 jours lors de l'arrêt de l'alcool. Il présente ainsi un très grand intérêt dans le suivi du sevrage alcoolique.

Ce marqueur présente une bonne sensibilité et spécificité lors d'un usage nocif d'alcool.

L'utilisation de la CDT aura deux buts précis :

- le diagnostic précoce et la prévention des problèmes liés à l'alcool.

- le suivi de l'abstinence et le repérage des rechutes.

Rappelons que ces examens ne doivent être guidés que par l'examen et l'interrogatoire, et ne pas s'y substituer. De plus il existe des faux négatifs.

Pour conforter un diagnostic, on utilisera souvent la combinaison de différents marqueurs pour accroître la sensibilité de ces tests. Ainsi la combinaison CDT- γ GT élève la sensibilité à 86 % mais sa spécificité est seulement de 74 % en raison de la faible spécificité des γ GT.

Le tableau suivant exprime la sensibilité et la spécificité des différents marqueurs lors d'un usage nocif d'alcool :

	VGM	γ GT	CDT	CDT+VGM	CDT+ γ GT
Sensibilité	0.24	0.42	0.67	0.54	0.86
Spécificité	0.96	0.76	0.97	0.75	0.74

3.2 Autres marqueurs

- **Transaminases** : ALAT et ASAT traduisent plus la cytolyse hépatique que l'importance de l'intoxication. Elles ne présentent pas d'intérêt chez les consommateurs à risque et sont tardivement perturbées chez les consommateurs en mésusage nocif. Cependant elles permettent de réaliser un diagnostic différentiel entre pathologie alcoolique où l'on a une augmentation prédominante des ASAT et les pathologies virales où l'on assiste à une augmentation prédominante des ALAT.
- **Taux de prothrombine (TP)** : sa valeur normale est de 75 à 100 %. En cas d'alcoolisme, on assiste à une baisse du taux de prothrombine, indicateur précoce d'insuffisance hépatocellulaire.
- **Ferritine** : une hyperferritinémie est observable en l'absence de toute cytolysé hépatique et de surcharge en fer, du fait d'une stimulation de synthèse de la ferritine par l'alcool. Après sevrage, le fer se normalise en moins d'une semaine alors que la décroissance de la ferritine sera plus lente, pour se stabiliser après 3 mois d'abstinence.
- **Plaquette** : la valeur normale est de 150 à 400 G par litre. Le mésusage d'alcool entraîne une diminution des plaquettes qui sera corrigée en quelques jours après sevrage.

- **Triglycérides** : la valeur normale est de 0,4 à 1,4 mmol/L. Ils sont peu spécifiques et peuvent être augmentés dans de nombreux cas tels que l'alcoolisme ou la prise de médicaments (bêtabloquants notamment). Une alcoolisation excessive de courte durée est insuffisante à leur augmentation.

Notons également 2 autres marqueurs peu utilisés : Cholestérol et Immunoglobuline A.

Chapitre 2

Sevrage Alcoolique

1. Modalités du sevrage

Lorsqu'un comportement pathologique tel que la dépendance à l'alcool est mis en évidence, la cure de sevrage reste essentielle. L'objectif thérapeutique d'une cure est l'entrée dans un processus d'abstinence complète et durable. En effet, réapprendre le contrôle de la consommation d'alcool est possible mais les résultats positifs restent exceptionnels.

1.1 Types de sevrage (50, 51)

Les réalcoolisations ne sont pas exceptionnelles dans le parcours d'un alcoolodépendant et un sevrage sans projet d'abstinence mènera le plus souvent à la rechute. Ainsi il est important de ne pas répondre favorablement à toute demande de sevrage, mais de prendre le temps de s'inscrire dans un processus d'accompagnement sur le long terme, permettant un travail thérapeutique tant auprès du patient que de son entourage. En effet il n'existe pas de contre-indications à effectuer un sevrage mais celui-ci ne devra s'inscrire que dans une démarche personnelle, à une période favorable pour le patient pour espérer les meilleures chances de guérison. Il faut donc distinguer les sevrages préparés et non programmés.

Le sevrage doit être si possible **préparé** avec le patient. Il est important de ne pas s'allier avec l'entourage, souvent demandeur, mais plutôt de décider avec le sujet de la démarche à adopter.

Le choix d'un sevrage est largement conditionné par la capacité pour le dépendant à concevoir la possibilité d'un changement ainsi que ses capacités à demander de l'aide. Cette demande suppose un minimum d'élaboration et d'implication. Plus la motivation d'abstinence est forte, plus l'indication d'un sevrage s'impose et meilleur sera le pronostic.

Parfois, on rencontrera cependant des situations où l'arrêt d'alcool est imposé à l'alcoolodépendant, où le sevrage sera **non programmé**. Il existe différentes situations :

- une obligation de soin décidée par un juge ou par une tierce personne dans le cadre d'une hospitalisation à la demande d'un tiers (HDT) ou d'office (HO) pourra conduire à deux situations : le patient consulte sous pression ce qui peut renforcer son déni du problème, mais au contraire cette situation pourra être le point de départ d'une prise de conscience et d'une démarche vers le soin. Le soignant doit rester placé du côté du malade et non du juge.
- des sevrages brutaux lors d'hospitalisations en urgence pour diverses causes (telles que des traumatismes et des infections) pourront constituer le point de départ d'une prise en charge du patient.

1.2 Les 3 pôles du réseau de soin addictologique (52)

Lors d'un sevrage, les trois pôles complémentaires du réseau de soins en addictologie peuvent intervenir et interagir.

1.2.1 Pôle ambulatoire

Le sevrage ambulatoire est le plus fréquent, il permet la poursuite d'activité professionnelle et le maintien des relations sociales et familiales, et favorise une participation

active de l'entourage. Le pôle ambulatoire constitue le premier niveau de prise en charge qui prend en compte aussi bien les différents comportements de consommation que les problématiques médicales, psychologiques, psychiatrique et sociales. Il nécessite donc différents intervenants :

- De part sa proximité et son écoute, le médecin généraliste reste un maillon central. En effet il remportera plus facilement l'adhésion et la compliance de ses patients pour être le promoteur d'une prise en charge adaptée, il sera le premier observateur d'une rechute, et apportera également un soutien et des conseils à l'entourage. Le sevrage ambulatoire est incontestablement de la compétence du médecin généraliste et devrait connaître une extension dans le futur, la formation des médecins généralistes en addictologie restant donc capitale.

- Selon le code du travail, un salarié en état d'ivresse n'a pas le droit de rentrer dans l'établissement qui l'emploie, mais le déni reste fréquent, surtout dans le domaine du travail. Pourtant, un salarié peut à tout moment demander à bénéficier d'une visite auprès du médecin du travail, les motifs de cette demande seront absolument couverts par le secret médical. Grâce à des questionnaires tels que l'AUDIT, FACE (vus précédemment), le médecin du travail devra pouvoir dépister, repérer tôt les personnes en difficulté avec l'alcool et les orienter vers un médecin traitant. Mais il a également un rôle préventif, il identifie les divers risques, et a pour rôle d'éviter l'altération de l'état de santé du salarié, et évaluer l'aptitude du salarié aux postes dits de sécurité nécessitant une maîtrise du comportement et aux postes dangereux.

- Le caractère complexe et multifactoriel de la dépendance alcoolique nécessite parfois l'intervention coordonnée d'autres intervenants tels que travailleurs du secteur social (assistante sociale, centres médico-sociaux, caisse primaire d'assurance-maladie, organismes de tutelle et de curatelle, associations d'insertion socioprofessionnelle, associations d'anciens alcooliques...) ou judiciaire (service pénitentiaire d'insertion et de probation, d'association de réinsertion sociale et de contrôle pénitentiaire).

Le sevrage ambulatoire a de nombreux avantages mais connaît des limites, ainsi 10 % des patients ne pourraient être sevrés de façon ambulatoire à cause de contre-indications variées :

- somatiques : affections sévères justifiant une hospitalisation, dénutrition...
- psychiatriques : syndrome dépressif sévère, affections psychiatriques connues et évolutives
- environnementales : pression sociale, familiale ou judiciaire, ou au contraire : entourage non coopérant et isolement social sévère.

1.2.2 Pôle médico-social spécialisé

Les Centres d'Hygiène Alimentaire apparaissent dans les années 1970, leur mission était l'accueil des buveurs excessifs. En 1983, des Centres d'Hygiène Alimentaire et d'Alcoologie sont créés, et deviennent par la suite des Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie (CCAA), composés d'équipes pluridisciplinaires (médecins, psychologues, infirmières et travailleurs sociaux), et qui s'inscrivent au sein d'un réseau (qui pourra permettre une inscription dans un réseau médico-social de proximité, une possibilité d'accueil et de prise en charge des patients ayant conservé une activité professionnelle).

Les premiers entretiens aboutissent soit à une information, soit à une orientation, soit à une proposition de soins : sevrage ambulatoire ou hospitalier.

Le patient bénéficiera d'une psychothérapie individuelle, il participera à des groupes de paroles et à des activités collectives permettant une socialisation. Selon les centres, d'autres activités sont proposées : thérapie familiale, ateliers thérapeutiques, diététique, ergothérapie, relaxation, musicothérapie... Ces centres proposeront également une aide, un accompagnement à l'entourage, souvent également en souffrance.

Aujourd'hui, ces centres tentent d'ouvrir leur prise en charge à d'autres pathologies addictives et de se rapprocher du réseau des Centres de Soins Spécialisés afin d'améliorer le suivi des patients polydépendants.

1.2.3 Pôle hospitalier

Des enquêtes ont démontré qu'environ 20 % des patients hospitalisés sont en difficulté avec l'alcool avec une forte prédominance masculine.

Désormais, on tend ainsi à favoriser l'implication des services non spécialisés dans les problèmes d'usage nocif d'alcool, soutenus par des équipes d'alcoologie de liaison destinées à aider les soignants dans la prise en charge et l'élaboration d'un projet de soins pour les patients en situation de dépendance.

Ainsi sont constituées depuis 1996 des équipes d'alcoologie de liaison (EAHL) dont le rôle est tout d'abord d'aider le personnel du service à confirmer le diagnostic alcoologique puis, par la suite, d'assurer une prise en charge adaptée au cours de l'hospitalisation. Ces équipes, formées de médecins, psychologues, assistantes sociales, infirmières et secrétaires, pourront également organiser des consultations externes, ainsi que des formations du personnel soignant.

Hors de services traditionnels, il existe par ailleurs des structures d'hospitalisation spécialisées offrant une surveillance continue notamment pour les personnes isolées. Il soustrait le malade de son environnement, garantit la réalité du sevrage et l'observance des prescriptions par une prise en charge spécialisée basée sur une méthode d'évaluation par palier tenant compte du patient dans sa globalité.

Selon l'état du patient, la prise en charge hospitalière spécialisée peut comporter 4 phases :

- le sevrage : période de soins intensifs nécessitant un accompagnement professionnel.

- la période de cure : mise en place de soins spécialisés pendant deux à quatre semaines (groupes d'informations sur le mésusage d'alcool, groupes de paroles et soins corporels...).
- la période de postcure : période de réadaptation et de réhabilitation pour les patients fragilisés de un à trois mois.
- la période de réinsertion.

2. Traitements médicamenteux (50, 53, 54, 55)

2.1 Benzodiazépines

Les benzodiazépines ont cinq propriétés communes : anxiolytique, myorelaxante, hypnotique, amnésiante, anticonvulsivante.

Le syndrome de sevrage à l'alcool se traduit par une hyperexcitabilité du système nerveux central liée à une diminution de l'activité GABAergique et à une hyperactivité des récepteurs NMDA.

Les benzodiazépines sont les molécules de référence diminuant l'excitotoxicité liée au sevrage en renforçant l'effet du GABA via les récepteurs GABAergiques. En effet la fixation des benzodiazépines sur leur site augmente l'affinité du GABA pour son récepteur ce qui entraîne une diminution de l'excitabilité cellulaire par hyperpolarisation. Cette action vient également contrebalancer l'hyperexcitabilité cérébrale secondaire à l'hyperactivité des récepteurs aux acides aminés.

2.1.1 Types de Benzodiazépines

Le choix de la molécule va dépendre de sa demi-vie, de sa pharmacocinétique et des caractéristiques physiopathologiques des patients telles que des antécédents de convulsions du sevrage, de maladie épileptique, de sa fonction respiratoire et hépatique. Les effets indésirables sont fonction des doses et de la sensibilité individuelle des patients : troubles mnésiques, somnolence, asthénie, sensation ébrieuse, ataxie, confusion voire dépression respiratoire et à long terme dépendance.

On distingue deux types de benzodiazépines, les benzodiazépines à demi-vie longue et les benzodiazépines à demi-vie courte :

- Les benzodiazépines à demi-vie longue préviennent mieux les crises comitiales et permettent une bonne couverture en cas d'oubli de prise pour un sevrage plus progressif même en cas d'arrêt brutal. En revanche, elles présentent un risque accru d'accumulation en cas d'utilisation à fortes doses ou d'insuffisance hépatocellulaire.

- A l'inverse, les benzodiazépines à demi-vie brève ont un délai d'action rapide, un faible risque d'accumulation et ont un intérêt particulier en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

Cependant, la couverture est moins bonne en cas de mauvaise observance avec un risque élevé de crises comitiales lors d'arrêts brutaux et un potentiel d'abus plus élevé.

	Posologie usuelle journalière	Demi-vie
Oxazépam (Seresta®)	20-60 mg	Courte (8H)
Alprazolam (Xanax®)	1-2 mg	Courte (10-20H)
Lorazépam (Temesta®)	2-4 mg	Courte (10-20H)
Bromazépam (Lexomil®)	6 mg	Courte (20H)
Clobazam (Urbanyl®)	5-15 mg	Courte (20H)

Diazépam (Valium®)	5-15 mg	Longue (32-47H)
Clorazépate (Tranxène®)	5-30 mg	Longue (30-150H)
Prazépam (Lysanxia®)	10-30 mg	Longue (30-150H)
Nordazépam (Nordaz®)	7.5-15 mg	Longue (30-150H)

Demi-vie des Benzodiazépines

2.1.2 Stratégie thérapeutique

Dans le cadre du sevrage alcoolique, les benzodiazépines sont généralement introduites per os pour une durée maximale conseillée de 8 à 10 jours avec possibilité de moduler la posologie selon la réponse.

La posologie quotidienne est répartie sur la journée et adapter par palier avec une majoration prudente pour éviter les risques de surdosage et une décroissance progressive.

Différentes benzodiazépines peuvent être utilisées, selon leur demi-vie ou leur métabolisme hépatique (en cas de cirrhose par exemple, le seresta® sera préféré au valium®). Un tableau indicatif de correspondance des doses a été proposé : il estime que 10 mg de diazépam est équivalent à 2 mg de lorazépam ou à 1 mg d'alprazolam.

La voie parentérale, disponible pour le diazépam et le clorazépate dipotassique, est réservée aux formes sévères nécessitant des conditions de surveillance précises, en milieu hospitalier.

2.2 Traitements adjuvants

- Carbamazépine (Tegretol®) : La carbamazépine est un traitement anti-épileptique (des épilepsies type grand mal et épilepsies partielles), également utilisé à visée thymorégulatrice dans la prévention des troubles bipolaires. Mais cette molécule peut également présenter divers

intérêts dans le sevrage alcoolique par ses propriétés anticonvulsivantes, stabilisatrice de l'humeur, et anti-kindling (l'effet « Kindling » correspond à l'augmentation de la sévérité des symptômes du sevrage et à la diminution du seuil épileptogène lors de sevrages à répétition non traités).

Cependant il faut noter que :

- ce n'est pas un traitement de première intention du sevrage et l'effet anticonvulsivant précoce est discuté (un délai de 7j est nécessaire à son équilibre plasmatique).
- les posologies sont mal déterminées dans cette indication (200-400 mg/j selon certains)
- les effets indésirables sont nombreux (thrombopénie, neutropénie, agranulocytose, éruptions cutanées, syndrome de Lyell, complications cardio-vasculaires ou hépatique), de même il existe des interactions médicamenteuses (par induction enzymatique)

- Neuroleptiques : Les neuroleptiques, antagonistes dopaminergiques, ne sont pas utilisés dans la prévention du syndrome de sevrage mais seront indispensables dans le traitement symptomatique du sevrage compliqué d'hallucination et d'agitation.

Il faut noter que les effets indésirables ne sont pas négligables : syndrome confusionnel par mécanisme anticholinergique, hématotoxicité (thrombopénie, agranulocytose), hépatotoxicité, tachycardie, dysrégulation de la température, abaissement du seuil épileptogène.

Il s'agit donc, pour un temps donné, d'associer Neuroleptiques et Benzodiazépines (par ailleurs nécessaire à cause de l'abaissement du seuil épileptogène).

- Bêtabloquants : Les bêtabloquants, inhibiteurs bêta-adrénergiques, peuvent permettre de réduire l'hypertension, la tachycardie et les tremblements liés à l'hyperactivité sympathique parfois présents lors du sevrage. Par ailleurs, certains bêtabloquants comme le propranolol (Avlocardyl®), sont indiqués dans la prévention des hémorragies digestives suite à une hypertension portale ou à la rupture de varices oesophagiennes.

D'autres traitements, moins utilisés ont également leur place dans certains cas : barbituriques, agonistes α -2 centraux.

D'autres sont à l'étude : oxyde nitrique (diminuant rapidement les signes et symptômes du sevrage alcoolique aigu), inhibiteurs calciques et antagonistes des récepteurs NMDA (rôle de protecteur cellulaire par limitation de l'hyperactivité), antioxydants (neutralisant les radicaux libres).

Tous ces traitements adjuvants aux benzodiazépines sont récapitulés sous forme de tableau (44):

Médicaments	Posologie	Utilisation	Commentaires
Barbituriques phénobarbital	Dose de charge : 130 à 260 mg IV sur 30 minutes Des doses de 130 mg peuvent être répétées toutes les 15 à 30 minutes jusqu'à résolution des symptômes ou à l'atteinte d'une dose totale de 1 à 2 g	<ul style="list-style-type: none"> • Sevrages alcooliques résistants, entre autres, chez les patients dont les convulsions ne sont pas contrôlées de façon optimale avec les benzodiazépines. • Première ligne de traitement chez les patients en sevrage dont la pression intracrânienne est élevée. 	<ul style="list-style-type: none"> • Index thérapeutique étroit • Expose le patient à un risque accru de dépendance ou d'abus, de dépression respiratoire et d'interactions médicamenteuses.
Agonistes alpha-2 centraux clonidine	0,1 à 0,2 mg q 6 heures	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la libération de catécholamines et permet une diminution de la tension artérielle et du rythme cardiaque. • Améliore les symptômes (tachycardie, hypertension, tremblements) causés par l'hyperactivité noradrénergique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne préviennent pas le <i>delirium tremens</i> et les convulsions. • Effets indésirables : bouche sèche, somnolence, hypotension orthostatique.
Neuroleptiques halopéridol chlorpromazine	halopéridol : 2 à 10 mg IM ou IV q 1 à 2 heures maximum 30 mg/jour chlorpromazine 25 à 50 mg IM ou IV q 1 à 4 heures doses usuelles : 300 à 800 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôlent les symptômes psychiatriques associés au <i>delirium tremens</i> (hallucinations, délires et agitation). • Utilisation désirée si les symptômes psychiatriques ne sont pas contrôlés de façon optimale malgré les doses standards de benzodiazépines. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuent le seuil de convulsion • L'halopéridol est l'agent à privilégier, il possède le potentiel convulsif le plus faible de cette classe. • Effets indésirables : réactions extra-pyramidales, syndrome neuroleptique malin.
Béta-bloquants aténolol popranolol	Doses habituelles selon les symptômes présents et leur intensité.	<ul style="list-style-type: none"> • Traite certains symptômes précis, tels un rythme cardiaque et une tension artérielle élevés ainsi que des tremblements. • Aténolol en association avec l'oxazépam a démontré une amélioration plus rapide des signes vitaux comparativement à l'utilisation d'oxazépam seul. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne préviennent pas le <i>delirium tremens</i> et les convulsions. • Possibilité de masquer certains symptômes de sevrage. • Effets indésirables : hypotension orthostatique, étourdissements, SNC (délires, psychoses, hallucinations).
Anticonvulsivants carbamazépine phénytoïne acide valproïque	Dose d'attaque nécessaire afin d'obtenir rapidement des concentrations thérapeutiques, puis doses habituelles de traitement.	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement des convulsions. • En présence de status épileptique, la phénytoïne pourrait être utilisée comme traitement à court terme en concomitance avec des benzodiazépines. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne préviennent pas le <i>delirium tremens</i>. • Ne présentent pas de risque de dépendance et de dépression respiratoire. • Effets indésirables : réactions cutanées, anémie aplasique. • Nombreuses interactions médicamenteuses.

3. Hydratation (43)

Le patient alcoolodépendant présente presque systématiquement une déshydratation. Une bonne hydratation est donc indispensable, elle se fait par voie orale et de façon fractionnée pour atteindre 2 à 3 litres d'eau par jour. Cette prise ne doit pas être trop importante et trop rapide pour éviter tout risque d' « intoxication » par l'eau. Si le patient n'est pas conscient et qu'une hydratation par voie intraveineuse est nécessaire, on perfusera alors une solution salée (2 l/j) ou un sérum glucosé obligatoirement associé à de la thiamine (500 mg/j) pendant deux à trois jours. La surveillance comprendra un ionogramme sanguin pour éviter une hyperhydratation conduisant à une hyponatrémie à l'origine d'une confusion mentale. De même une hypokaliémie pourra être corrigée par l'apport de potassium et de magnésium associé (cofacteur de la réabsorption du potassium).

On ajoutera également une surveillance glycémique, une numération de la formule sanguine, une créatininémie, un dosage des créatines phosphokinases, un bilan d'hémostase, un électrocardiogramme et une radiographie pulmonaire.

4. Vitaminothérapie (42, 43, 54, 56)

- Vitamine B1

La vitamine B1 participe au métabolisme énergétique de la cellule en tant que cofacteur d'enzymes du cycle de Krebs. Ainsi, une carence en vitamine B1 peut être responsable d'un déficit en adénosine triphosphate (ATP) conduisant à une souffrance cellulaire liée à des difficultés à maintenir l'homéostasie calcique.

Les causes d'un déficit en vitamine B1 chez l'alcoolodépendant sont une diminution de la ration alimentaire, une diminution de l'absorption intestinale, une diminution de la phosphorylation de la vitamine B1 en son métabolite actif, le Pyrophosphate de thiamine.

Les conséquences d'un déficit en vitamine B1 sont graves avec tout d'abord l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, le risque de neuropathie périphérique et une atteinte cérébelleuse.

La conférence de consensus a recommandé un apport systématique en vitamine B1 au cours du sevrage à raison de 500 mg par jour. Il est indispensable d'augmenter la posologie à 1 g par jour de vitamine B1 en cas de perfusion de sérum glucosé chez l'alcoolodépendant.

- Vitamine B6

La vitamine B6 est également un cofacteur d'enzymes permettant la décarboxylation et la transamination de certains neurotransmetteurs comme le GABA et la sérotonine. D'autre part, la vitamine B6 intervient dans la synthèse de la vitamine PP à partir du tryptophane. Les causes d'un déficit en vitamine B6 sont une diminution des apports, une diminution de l'absorption intestinale au niveau de l'intestin grêle, et certaines interactions médicamenteuses.

Les signes d'une carence en vitamine B6 sont une polyneuropathie périphérique, une anémie macrocytaire et plus rarement des crises comitiales par défaut de synthèse du GABA.

Un apport systématique en vitamine B6, limité à 4 semaines, est recommandé chez l'alcoolodépendant. Ce traitement doit être surveillé car une utilisation prolongée de la vitamine B6 peut conduire à des paresthésies nocturnes des extrémités nécessitant l'arrêt immédiat du traitement.

- Vitamine PP

La vitamine PP est le précurseur de deux cofacteurs (NAD et NADP), permettant des réactions d'oxydo-réduction dans l'organisme. Un déficit important peut conduire à un tableau de Pellagre. Le déficit est le plus souvent infra clinique, mais un déficit associé de vitamine B1 et B6 peut

nécessiter la prise de vitamine PP. En effet la vitamine PP a une origine endogène, synthétisée à partir du tryptophane grâce à la vitamine B6.

-Vitamine B9

Une carence en vitamine B9 peut être secondaire à une dénutrition et entraîner des troubles graves : anémie macrocytaire, troubles neurologiques (polypneuropathie périphérique ou syndrome cérébelleux). L'apport en vitamine B9 au cours du sevrage n'est donc pas systématique mais fréquente. D'autre part, une consommation excessive d'alcool et un déficit en vitamine B9 sont des facteurs de risque d'un cancer colo-rectal

- L'alcoolodépendant présente souvent une carence en magnésium, très faible, liée à une fuite rénale du magnésium et à une capture du magnésium par les acides gras libérés suite à une augmentation des catécholamines lors du sevrage. De plus le magnésium diminuerait l'hyperexcitabilité voire la neurotoxicité liée au sevrage alcoolique. Mais la supplémentation en magnésium n'est pas systématique et ne sera prescrite qu'en cas de déficit associé à des troubles du rythme cardiaque, notamment secondaires à une hypokaliémie.

- La supplémentation en vitamine B12 ne présente pas d'intérêt.

Chapitre 3

Lutte contre le craving et maintien de l'abstinence

1. Traitements médicamenteux

1.1 Médicaments d'aide au maintien de l'abstinence

1.1.1 Acamprosate (Aotal®) (54, 55, 57)

L'Acamprosate (Aotal®), ou calcium acetyl-homotaurine, est une petite molécule de synthèse dont la structure chimique est proche du GABA. La molécule n'a pas d'action anxiolytique, ni antidépressive. Son efficacité sur la diminution de la consommation d'alcool et le maintien à long terme de l'abstinence a été étudiée et prouvée dans une méta-analyse américaine (58) regroupant 16 études contrôlées contre placebo, en double-aveugle.

De même, en 2004, une méta-analyse allemande (59) regroupant 17 études randomisées et contrôlées versus placebo, soit 4087 patients, confirme l'efficacité de l'acamprosate sur le maintien de l'abstinence à 6 mois versus placebo (acamprosate, 36.1%; placebo, 23.4%, $p < 0.001$).

Ainsi l'acamprosate aurait une certaine efficacité mais serait moins actif sur le craving.

- Mécanisme d'action

Son mécanisme d'action est encore assez mal connu. D'une part, la molécule va potentialiser le système GABAergique. D'autre part, l'Acamprosate va restaurer un taux normal de récepteurs n-

methyl-d-aspartate (NMDA) par blocage dans le système glutamatergique, diminuant ainsi la fonctionnalité des canaux calciques et l'excitabilité neuronale délétère retrouvée lors du sevrage. La molécule diminue les effets déplaisants de l'abstinence alcoolique et le craving. En revanche, l'Acamprosate n'a aucun effet aversif.

Des études récentes semblent confirmer cet effet neuroprotecteur au cours de la période de sevrage. Ainsi, le traitement peut être prescrit dès l'induction du sevrage ou dans les suites immédiates durant 1 an.

- Posologie

La posologie usuelle est de 6 comprimés par jour pour des patients ayant un poids supérieur à 60 kilos. Elle est réduite à 4 comprimés par jour pour des patients ayant un poids inférieur à 60 kilos.

- Effets indésirables

Le traitement est relativement bien supporté. Les effets indésirables sont d'ordres gastro-intestinaux avec des diarrhées régressant en quelques jours. On rencontre également des troubles cutanés tels qu'un prurit ou des érythèmes.

- Recommandations

Le traitement est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'Acamprosate ou lors d'insuffisance rénale. En revanche, une reprise épisodique de la consommation d'alcool ne contre-indique pas le traitement.

1.1.2 Naltrexone (Révia®) (60, 61)

En 2005, une méta-analyse (62) regroupant 24 essais randomisés, contrôlés, et en double-aveugle (soit 2861 patients) confirme que la naltrexone aurait une certaine efficacité sur la diminution du

taux de rechute à court terme dans l'alcool-dépendance. Mais avec une efficacité moindre à moyen et long terme.

- Mécanisme d'action

La naltrexone (Révia®) est un antagoniste non sélectif des récepteurs opioïdes endogènes. Le produit diminue donc l'euphorie induite par la stimulation des récepteurs lors de la consommation d'alcool, il s'oppose au renforcement positif. La naltrexone n'a aucun effet aversif. Les antagonistes des opioïdes n'ont pas de potentiel addictif et ne provoquent pas de phénomène de tolérance. La molécule est bien résorbée par voie orale mais subit un effet de premier passage hépatique important, sa biodisponibilité est d'environ 25 %. Le pic plasmatique est obtenu au bout de 1 heure. L'affinité de la naltrexone pour les récepteurs est 20 fois supérieure à celle de la morphine.

La naltrexone permettrait une amélioration du taux d'abstinence et une réduction de 50 % du risque de rechute trois mois après le sevrage. Les rechutes, lorsqu'elles surviennent, seraient plus tardives et moins sévères.

- Posologie

Le traitement doit être débuté après une période de sevrage. La posologie est de 1/2 comprimé par jour pendant les trois premiers jours puis elle est augmentée à 1 comprimé par jour.

- Effets indésirables

Les effets indésirables sont nombreux mais bénins. On retrouve des troubles digestifs (nausées, vomissements), des céphalées parfois une nervosité, une anxiété, une insomnie ou des crampes,

des douleurs musculaires ou articulaires. En revanche, la naltrexone peut être responsable d'une toxicité hépatique dose dépendante à partir de 50 mg par jour.

- Recommandations

La naltrexone, étant un antagoniste spécifique des récepteurs opioïdes, est contre-indiquée en cas de dépendance aux opiacés. Le traitement dans cette situation entraînerait un syndrome de sevrage aigu aux opiacés.

Il est préférable de ne pas utiliser cette molécule lors d'insuffisance hépatocellulaire sévère, d'hépatite aiguë ou chez le patient âgé de plus de 60 ans.

Une reprise temporaire de l'alcool ne contre-indique pas le traitement.

Compte tenu des résultats assez décevants de ces traitements en monothérapie, au long cours, sur le maintien de l'abstinence, des stratégies d'association germent peu à peu.

En 2004, une équipe allemande réalise la revue de 3 essais pré-cliniques et 4 études cliniques randomisées démontrant un bénéfice de l'association Acamprosate/naltrexone.

Le bénéfice est significatif et en faveur de l'association Acamprosate/naltrexone par rapport au placebo et à l'Acamprosate en monothérapie. En revanche, l'association semble plus efficace que la naltrexone en monothérapie sans pour autant atteindre des résultats significatifs.

Cet effet synergique semble persister après 12 semaines de suivi de traitement. L'association n'a pas révélé d'effets indésirables significatifs. Ainsi, certains patients, répondant partiellement à une monothérapie pourrait utiliser l'association Acamprosate/naltrexone. (63)

1.2 Disulfiram (Espéral®) : Médicament à effet antabuse (54, 57, 61)

Le disulfiram (Espéral®) est utilisé depuis les années 1940 pour assurer l'abstinence dans le traitement de la dépendance alcoolique.

Une étude multicentrique (64) de 1986 contrôlée, en simple aveugle, portant sur 605 patients durant 1 an, tend à montrer une diminution de la consommation d'alcool mais sans différence significative sur la durée cumulée d'abstinence.

L'agence canadienne (65) du médicament a évalué 12 essais ouverts et 2 observations étudiant le disulfiram entre 2004 et 2010, concluant que le disulfiram n'est pas supérieur aux autres molécules étudiées, et que toutes les études comporte nécessairement un biais méthodologique dû à l'effet antabuse de la molécule rendant impossible une étude en double aveugle.

- Mécanismes d'action

Le disulfiram inhibe l'acétaldéhyde-déshydrogénase, enzyme clef du métabolisme de l'alcool, transformant l'acétaldéhyde en acétate. Lors de la consommation conjointe d'alcool et de disulfiram, on a une élévation du taux de l'acétaldéhyde dans le sang entraînant des symptômes désagréables tels que des nausées, des céphalées pulsatiles, des vomissements, une hypertension, des bouffées de chaleur, des sueurs, une soif, une dyspnée, une tachycardie, des douleurs thoraciques, des vertiges et des troubles de la vision. Cette réaction se produit presque immédiatement après la prise de boisson alcoolisée et peut durer pendant 30 minutes.

L'association de ces symptômes suite à une consommation d'alcool est destinée à décourager de nouvelles alcoolisations en créant une réaction aversive.

- Posologie

La posologie usuelle initiale est de 500 mg par jour pendant une à deux semaines puis on passe ensuite à un traitement d'entretien à 250 mg par jour.

- Effets indésirables

En l'absence de consommation d'alcool, les effets indésirables sont nombreux. On peut rencontrer des troubles neurologiques périphériques ou centraux, des troubles digestifs, hépatiques, des troubles psychiatriques et une hypertension artérielle.

- Recommandations

L'existence d'une toxicité neurologique, hépatique et cardiaque, lors de la consommation d'alcool, a conduit les experts alcoologues à ne pas recommander le disulfiram en première intention. Ce médicament peut conduire à des réactions fatales pour des doses supérieures à 500 mg par jour associées à une consommation de plus de 1 litre d'alcool.

En raison d'une très mauvaise observance du traitement, certains pays posent des implants de disulfiram. Les résultats semblent meilleurs mais cette technique n'est pas autorisée en France. Il est difficile de recommander ce traitement à long terme en raison de sa toxicité hépatique, neurologique et cardiaque.

2. Autres traitements

2.1 Topiramate (Eptomax®)

Le topiramate est un antiépileptique indiqué dans le traitement des épilepsies généralisées et partielles permettant de réduire, par un mode d'action indirecte, la libération de dopamine au

niveau méso-cortico-limbique : il bloque les canaux sodiques voltage-dépendants, il potentialise l'action du GABA et bloque l'activité excitatrice du glutamate au niveau des récepteurs de type kaïnate/AMPA. Par ailleurs le topiramate est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

Une étude randomisée parue dans Lancet en 2003 (Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial) a montré son intérêt pour réduire la consommation d'alcool et favoriser l'abstinence de manière significative, en stimulant l'activité GABA (par action sur les récepteurs GABA-A), mais ce traitement s'accompagnerait d'effets indésirables plus fréquents (troubles cognitifs et moteurs, calculs rénaux...).

En 2010, une méta-analyse espagnole (66) s'appuyant sur seulement 3 essais randomisés, contrôlés versus placebo réaffirme une certaine efficacité du Topiramate sur la diminution de la consommation d'alcool et sur l'augmentation de la durée totale d'abstinence.

La limite d'utilisation du topiramate correspond à ses nombreux effets indésirables : trouble de la coordination, trouble de la concentration, ralentissement psychomoteur, confusion et perte de mémoire, vertiges, somnolence, paresthésies.

2.2 Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (43)

Chez l'animal, on a remarqué que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ainsi que la sérotonine et ses précurseurs entraînaient une diminution de la consommation volontaire d'alcool. Les agents sérotoninergiques miment l'action de l'éthanol au niveau du système de récompense méso-cortico-limbique. Ce système de récompense, déjà stimulé, deviendrait moins sensible à un stimulus supplémentaire que pourrait provoquer l'alcool. On assiste à une diminution du renforcement positif et par la suite à une diminution de la consommation d'alcool. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, type citalopram (Seropram®) ou fluoxétine (Prozac®), ont donc une certaine efficacité mais ne semblent pas être un traitement adapté au long cours pour les conduites d'alcoolisation.

2.3 Traitements à l'étude (43)

- Lithium : les études concernant les effets du lithium sur l'appétence alcoolique sont contrastées.

Les patients présentant une bonne observance semblent avoir une évolution favorable.

L'efficacité du lithium est transitoire car après un mois de traitement, la différence entre lithium et placebo n'est pas significative. Actuellement, aucune étude standardisée n'a confirmé l'efficacité du lithium comme traitement préventif des axés alcooliques.

- Buspirone (Buspar®) : anxiolytique n'appartenant pas à la famille des benzodiazépines, agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₁. L'ensemble des données publiées ne permet pas de conclure à l'efficacité du traitement sur l'évolution de l'alcoolisation. La Buspirone semble réduire les conduites d'alcoolisation lors d'un alcoolisme associé à un trouble anxieux sans réelle efficacité prouvée.

- Naltrexone LP (Vivitrol®) (67): une forme injectable à libération prolongée de la naltrexone a été commercialisée, permettant une meilleure observance par une injection mensuelle de 380mg de naltrexone en IM. Cette forme à libération prolongée a montré son efficacité dans le maintien de l'abstinence à six mois. Le concept de la libération prolongée est intéressant mais peut avoir deux conséquences parfaitement antinomiques. D'une part, cela peut libérer le patient d'une contrainte, donc faciliter la vie quotidienne, ce qui favorise l'acceptabilité du produit. A l'inverse, cela peut réduire la motivation et la vigilance du patient car la prise quotidienne n'est plus là pour rappeler l'existence de la maladie.

- Un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes a montré son efficacité. L'activation des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) stimule la libération des opioïdes endogènes. Ainsi, les

antagonistes des récepteurs CB1 devraient pouvoir inhiber cette libération et réduire la consommation d'alcool. Les premières études, sur un modèle animal, avec le Rimonabant sont prometteuses. Les études déjà menées (68) chez l'homme révèle une certaine efficacité sur la réduction de la consommation alcoolique et sur le maintien de l'abstinence, cependant des effets indésirables d'ordre psychiatrique ont freiné les expérimentations en cours. D'autres travaux sont nécessaires pour en préciser la place éventuelle

- Ondansétron (Zophren®) : antagoniste sérotoninergique pourvu d'un puissant effet antiémétique, il a montré son efficacité (69) dans le maintien de l'abstinence à court terme et à long terme. Cependant de récentes études précisent que l'efficacité serait variable selon les patients en raison de 2 modèles génétiques différents. (70)

Des études sont en cours.

- Vigabatrin (Sabril®) : autre antiépileptique, commercialisé depuis 2008, qui aurait des effets positifs sur le craving (notamment lors d'addiction à la cocaïne ou à la méthamphétamine) et donc sur l'abstinence alcoolique. Cependant des effets secondaires irréversibles comme une réduction du champ visuel auraient été relevés. Des études plus poussées sur son effet sur l'alcool et son innocuité sont en cours.

- A titre anecdotique, des résultats intéressants peuvent être tirés de la phytothérapie, ainsi parmi la pharmacopée chinoise citons le Kudzu (*Pueraria lobata*), utilisé couramment dans l'alcoolodépendance et autres addictions en Asie. L'efficacité de cette plante serait liée à la présence d'isoflavones : les composants actifs seraient la daidzine, la daidzéine et la puéarine. Les études chez l'animal sur l'intérêt des extraits de racine de Kudzu ont montré une réduction des concentrations plasmatiques d'éthanol et d'acétaldéhyde post-absorptives, une réduction

rapide de la consommation chez les souches animales alcoolo-préférantes. Des études chez l'homme en double aveugle contre placebo sont en cours.

- Enfin, dans le même registre, citons l'acupuncture et l'hypnose. Aucune de ces 2 méthodes n'a pu prouver son efficacité. Une des explications à ceci est l'absence d'études rigoureusement et scientifiquement conduites.

- N'oublions pas évidemment le Baclofène, objet de cette thèse, que nous détaillerons plus loin.

3. Psychothérapie (71)

La psychothérapie constitue l'une des composantes incontournables de l'accompagnement des sujets alcoolodépendants après le sevrage. Il s'agit d'un travail de maturation psychique et personnel chez le sujet dépendant.

Dans un premier temps, lors du post-sevrage immédiat, le buveur réalise que la consommation d'alcool s'avère une fausse solution face à de vrais problèmes psychiques et personnels. Toute abstinence doit être valorisée et renforcée positivement. Il est important d'expliquer que la réalcoolisation est une étape et non un échec.

De nombreux modèles de prise en charge psychologique existent, cependant il faut en distinguer 3 types :

- Psychothérapie de soutien : peut être pratiquée par tout soignant formé à l'alcoologie et reste donc la plus couramment utilisée. Elle repose sur une attitude empathique prudente en valorisant tout progrès, sans implication personnelle.

- Psychothérapie d'inspiration analytique : son principe est de résoudre un conflit inconscient qui pourrait jouer un rôle dans la genèse de la maladie alcoolique.

- Thérapie cognitive et comportementale : son but est de modifier la conduite du sujet vis-à-vis de l'alcool en s'intéressant aux traumatismes psychologiques pour faire cesser le déni et assurer la gestion des émotions et l'acceptation de soi. Les techniques sont multiples : autoévaluation par le patient de son taux d'alcoolémie, reconnaissance des principales situations de rechutes et préparation d'une réponse comportementale non alcoolisée à l'aide de jeux de rôle. Cette psychothérapie peut être effectuée en individuel ou en groupe. Elle présente de nombreux avantages en s'adaptant facilement aux besoins individuels des patients.

Des études comparatives démontreraient une légère supériorité des thérapies cognitives et comportementales.

4. Associations d'entraide

L'apparition en France des associations d'entraide remonte chronologiquement à la Croix bleue en 1877, la Croix d'or en 1910 puis Vie Libre en 1952 et les Alcooliques Anonymes en 1960...

L'adhésion d'un nouvel abstinant à un mouvement doit toujours être un choix strictement personnel. Leur intérêt réside dans la continuité d'une prise en charge suite aux centres de soins : en effet, à la sortie des soins, les mouvements d'entraide encadreront l'abstinant qui replonge brutalement dans son environnement familial, social, professionnel. Les militants bénévoles des groupes, par leur vécu abstinant, aideront le patient à résister à la pression sociale de l'environnement des consommateurs retrouvés et à appréhender les bénéfices réels de l'abstinence.

Notons quelques adresses en Alsace (Alcooliques Anonymes) :

- Dans le Bas-Rhin

- HAGUENAU : Groupe de Haguenau - Maison des Loisirs et de la Culture - 6 place Robert Schumann - 67500 - HAGUENAU - Tel : 0800 77 31 02

- MOLSHEIM : Groupe de La Bruche Maison multi associative - 9 Route des Loisirs
67120 - MOLSHEIM

- SAVERNE : Groupe de Saverne - Hôpital Civil - 67700 - SAVERNE

- STRASBOURG : - Groupe Liements AA Neudorf - CSC du Neufeld - 42 rue de Neufeld -
67100 - STRASBOURG
- Groupe Liements AA Robertsau - Centre SocioCulturel. L'Escale - 78 rue
du Dr François - 67000 STRASBOURG
- Groupe Strasbourg-Europe - 15 Petite Rue de la Course
67000 - STRASBOURG - Tel : 03 88 32 91 06

- Dans le Haut-Rhin

- COLMAR : - Groupe Colmar St Martin - Cercle St Martin - 13 avenue Joffre
68000 - COLMAR - Tel : 03 89 23 24 24
- Groupe Liberté - Presbytère St Joseph - 14 place St Joseph
68000 - COLMAR

- MULHOUSE : - Groupe du Miroir - Centre Socioculturel - 3; rue Saint Michel

68055 - MULHOUSE Cedex - Tel : 03 89 69 12 12

- Groupe Vie Nouvelle - ACL Saint Fridolin - 9 rue des Pins

68100 - MULHOUSE - Tel : 03 89 69 12 12

- NEUF BRISACH : Groupe Vauban - 7 Place Porte de Belfort

68600 - NEUF BRISACH - Tel : 06 78 31 05 17

- SAINT LOUIS : Groupe St Louis 3 Frontières - Polyclinique des 3 Frontières - Rue St

Damien - 68306 - SAINT LOUIS - Tel : 03 89 69 12 12

Chapitre 4

Nouveau traitement anti-craving : le Baclofène

Comme nous l'avons vu précédemment, les traitements du maintien de l'abstinence ont un rôle capital dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants. Ainsi de nombreux traitements restent à l'étude (carbamazépine, flumazénil, GHB, oxcarbazépine, tiagabine, topiramate, gabapentine...) (72, 73, 74), mais ne démontrent qu'une efficacité très discutable.

Dans ce contexte, 40 ans après sa commercialisation, le baclofène prend tout son intérêt comme nouveau traitement anti-craving.

1. Présentation de la molécule

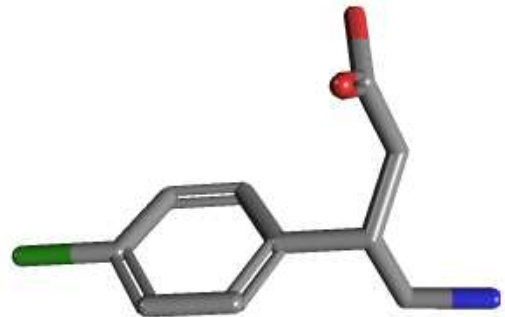
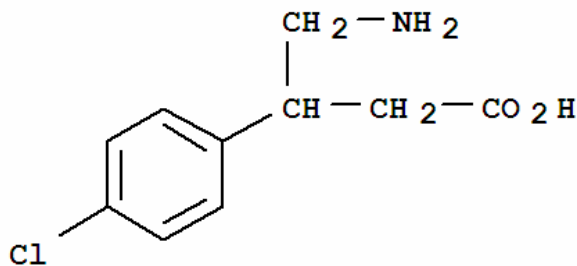
Le baclofène est un analogue structural du GABA plus adapté à une diffusion dans le système nerveux central (SNC) car plus lipophile. Seul le stéréo-isomère lévogyre est actif, alors que le médicament commercialisé est une forme racémique.

Il s'agit historiquement du premier médicament antispastique commercialisé en 1974 sous le nom de Lioresal® par le laboratoire Novartis, génériqué depuis. C'est un myorelaxant à point d'impact médullaire, agoniste du récepteur GABA-B inhibant les réflexes mono- et polysynaptiques au travers de la moelle épinière dont l'effet se concentre sur la relaxation des muscles squelettiques.

Le baclofène est de plus doté d'un effet antinociceptif qui résulterait de la diminution de la libération de substance P au niveau des fibres sensibles de petit diamètre.

Bien que le baclofène puisse être administré par voie intrathécale en cas de spasticité chronique sévère en milieu hospitalier, nous ne nous intéresserons ici qu'à la forme orale. Les comprimés actuellement commercialisés sont dosés à 10 mg.

Sa dénomination chimique est l'acide-4-amino-3-(4-chlorophényl)-butanoïque. Sa formule brute est $C_{10}H_{12}ClNO_2$.



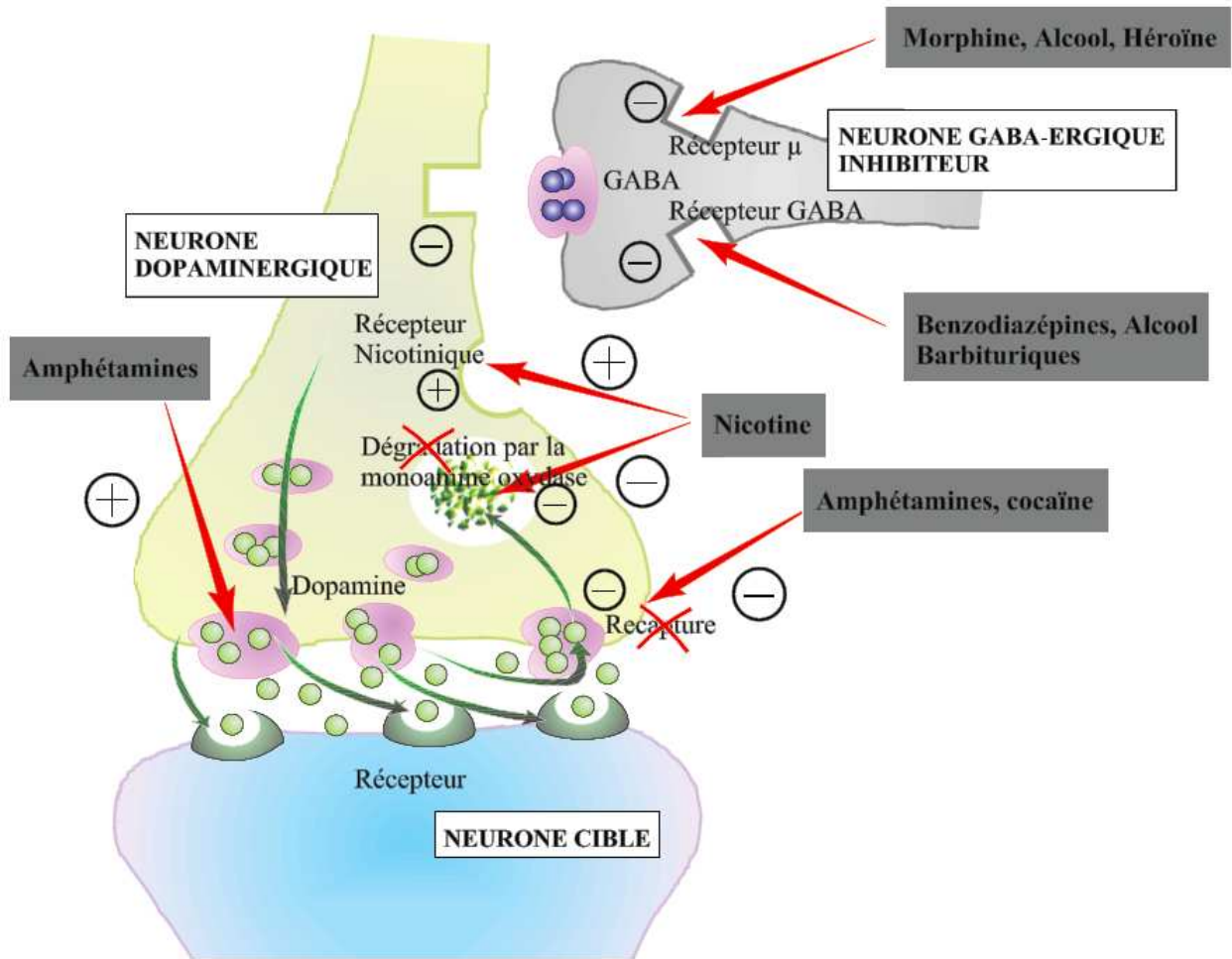
Structure moléculaire et 3D

Pour rappel, l'acide γ amino-butyrrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du Système Nerveux Central limitant ou contrôlant la surexcitation neuronale liée à la peur ou à l'anxiété. Son rôle parait central dans les addictions.

Les récepteurs GABA-A ont des sites de fixation aux benzodiazépines, barbituriques, ou alcool.

Les récepteurs GABA-B, encore mal connus, ont des sites de fixation au baclofène, et auraient :

- un effet spasmolytique certain,
- un effet anxiolytique possible (75, 76, 77),
- un effet addictolytique probable, notamment par une action anticraving.



1.1 Indications

Le baclofène est indiqué, chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans, pour réduire les contractions musculaires involontaires et relâcher la tension excessive des muscles qui apparaissent au cours de certains troubles neurologiques :

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

1.2 Pharmacocinétique

- Absorption

Le baclofène est rapidement et complètement absorbé dans le tractus digestif. Lors d'administrations orales de doses uniques de 10, 20 et 30 mg de baclofène, on a enregistré 30 min à 1h30 plus tard des concentrations plasmatiques maximales qui s'élevaient en moyenne à environ 180, 340 et 650 ng/mL respectivement.

- Distribution

Le volume de distribution du baclofène est de 0,7 L/kg.

Le taux de liaison aux protéines sériques est approximativement de 30%.

Dans le liquide céphalo-rachidien, la substance active atteint des concentrations environ 8,5 fois plus faibles que dans le plasma.

Le baclofène traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Sa demi-vie plasmatique d'élimination est en moyenne de 3 à 4 heures.

- Métabolisme

Le baclofène est métabolisé en faible proportion, son métabolite principal, l'acide β -(p-chlorophényl)-4-hydroxybutirique, est pharmacologiquement inactif (désamination).

- Elimination - Excrétion

Le baclofène est éliminé principalement sous forme inchangée.

En 72 heures, 75 % de la dose est excrétée par voie rénale dont 5 % environ sous forme de métabolites. Le reste de la dose est éliminé dans les selles.

1.3 Posologie et Usage thérapeutique

La dose indiquée dépend de la pathologie du patient, de son poids corporel, de la présence éventuelle d'autres pathologies et de la prise d'autres médicaments.

L'action typique du médicament et la gestion de ses effets secondaires nécessite impérativement de procéder par augmentation lentement progressive des doses. La dose de départ est généralement de 5 mg 3 fois par jour (15 mg/jour) durant les 3 premiers jours. Puis, on augmente tous les 3 jours de 5 mg 3 fois par jour (15, 30, 45 mg/j etc.) jusqu'à obtention de la dose quotidienne efficace. De même, l'arrêt du traitement devra se faire progressivement.

L'AMM autorise jusqu'à 80 milligrammes par jour en ambulatoire, au-delà on parle de hautes doses. En milieu hospitalier, la posologie pourra atteindre 120mg/j. Les neurologues des universités de la côte Est des Etats-Unis (Universités Albert Einstein, Columbia et Cornell à New York) ont publié qu'ils ont utilisé le baclofène comme traitement de confort pour des troubles bénins à des doses de 300 milligrammes par jour pendant plusieurs années consécutives chez l'adulte et de 180 milligrammes par jour chez l'enfant (par exemple pour des torticolis) sans effets secondaires limitants.

Du fait de sa faible diffusion dans le SNC, deux solutions ont été proposées : augmenter la posologie (100 à 120 mg/jour) avec le risque de voir apparaître les effets indésirables, ou l'injection locale intrathécale, dans le LCR, à l'aide d'une pompe, permettant une forte réduction des doses (300 à 800 µg/jour), et des effets indésirables.

Cette technique est particulièrement utilisée chez les patients blessés médullaires ou atteints de sclérose en plaques ayant des spasmes douloureux qui ne peuvent être soignés par le baclofène en comprimés ou chez les patients atteints d'une diploégie spastique qui est une forme d'infirmité motrice cérébrale dans laquelle la gestion des spasmes est facilitée par une administration régulière du médicament au travers d'un système de pompe à médicament implantable (SPMI).

Notons dès à présent, que dans le sujet qui nous intéresse ici, son effet anti-craving, les posologies seront très souvent supérieures aux posologies recommandées et atteindront parfois plus de 300mg/j per os ! La posologie sera en effet adaptée à chaque patient pour obtenir la meilleure balance efficacité/effets indésirables. Nous le détaillerons plus loin.

1.4 Mise en garde et Contre-indications

Il ne faut pas interrompre brutalement le traitement : en effet des états confusionnels, maniaques ou paranoïdes, des hallucinations, des convulsions voire un état de mal épileptique, des dyskinésies ont été observés à l'arrêt brutal du traitement.

Le risque de dépression respiratoire est augmenté lors de la co-prescription de médicaments déprimeurs du SNC (dérivés morphiniques, neuroleptiques, benzodiazépines, hypnotiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, antidépresseurs sédatifs). Une surveillance particulière des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires est essentielle chez les patients souffrant de maladies cardio-pulmonaires ou de parésie des muscles respiratoires.

Le baclofène est contre-indiqué en cas:

- d'hypersensibilité connue au baclofène ou à l'un des excipients (gluten)
- chez les enfants de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique non adaptée à l'âge.

Son utilisation est déconseillée au cours du premier trimestre de la grossesse.

1.5 Effets indésirables

Ils surviennent le plus souvent en début de traitement lors d'une augmentation trop rapide de la posologie ou d'utilisation de doses trop élevées.

Ils sont le plus souvent transitoires et peuvent être atténués ou supprimés par une réduction de la posologie. Ils sont parfois plus sévères chez les personnes âgées, ou ayant des antécédents psychiatriques ou des troubles vasculaires cérébraux. Le seuil épileptogène pouvant être abaissé, des crises peuvent survenir en particulier chez les épileptiques. Une augmentation paradoxale de la spasticité peut être observée chez certains patients.

Les effets indésirables très fréquents (plus de 1 personne sur 10) sont:

- affection du système nerveux: sédation, somnolence surtout en début de traitement, asthénie;
- affections gastro-intestinales: nausées.

Les effets indésirables fréquents (plus de 1 personne sur 100) sont:

- affection du système nerveux: dépression respiratoire, confusion, vertiges, céphalées, insomnie, état euphorique, dépression, ataxie, tremblements, hallucinations, sécheresse buccale.
- affections oculaires: troubles de l'accommodation;
- affections vasculaires: hypotension;
- affections gastro-intestinales: vomissements, constipation, diarrhées;
- affection de la peau et du tissu sous-cutané: hyperhidrose, éruption cutanée;
- affection du rein et des voies urinaires: aggravation d'une dysurie préexistante.

Un point sur l'Olmifon® (adrafnil)

Afin de palier à cette somnolence fréquente lors de l'introduction de Baclofène, notons que certaines équipes utilisent classiquement en association l'Olmifon®, qui n'a évidemment pas l'AMM dans ce domaine mais qui aurait une certaine efficacité.

L'Olmifon® (adrafnil) est un psychotonique, non amphétaminique, habituellement indiqué chez le sujet âgé comme traitement des troubles de la vigilance et de l'attention et du ralentissement idéomoteur.

L'adrafenil augmente la sensibilité aux stimulations extérieures et la qualité de « présence » et de vigilance en période d'activité diurne, sans modifier les phénomènes phasiques du sommeil (par activation de type alpha-1 adrénergique post-synaptique des systèmes centraux d'éveil).

La posologie est de 2 à 4 comprimés par jour.

Afin de mieux visualiser les différences ou les points communs entre les différents traitements utilisés dans l'alcoolodépendance, voici un tableau regroupant leurs principales caractéristiques.

	<u>Acamprosate (Aotal®)</u>	<u>Naltrexone (Revia®)</u>	<u>Baclofène (Lioréal®)</u>
<u>Mécanisme d'action</u>	Agoniste GABA-A Antagoniste glutamatergique	Antagoniste opioïde	Agoniste GABA-B
<u>Métabolisme</u>	- Absence de métabolisme hépatique - Elimination rénale sous forme inchangée	- Métabolisme hépatique - Elimination rénale sous forme conjuguée	- Absence de métabolisme hépatique - Elimination rénale sous forme inchangée
<u>Potentiel d'abus et Effets indésirables</u>	Pas de dépendance pharmacologique - Diarrhées - Manifestations prurigineuses	Pas de dépendance pharmacologique - Nausées - Céphalées, insomnie, anxiété, crampes et douleurs abdominales	Pas de dépendance pharmacologique - Dépression respiratoire - Confusion, vertiges, troubles de la mémoire, sédation, somnolence - Baisse du seuil épileptogène - Syndrome de sevrage si arrêt brutal
<u>Contre-indications particulières</u>	Insuffisants hépatiques et rénaux	- Dépendance aux opiacés - Insuffisance hépatique	-
<u>Durée de traitement</u>	Effets diminués 6 à 12 mois après le début du traitement	3 mois en absence de données cliniques pour des durées supérieures	- Traitement chronique des troubles spastiques musculaires - Essais cliniques dans l'alcoolodépendance: jusqu'à 3 mois
<u>Effets pharmacologiques</u>	- Prévention des rechutes - Diminution de l'appétence à l'alcool	- Prévention des rechutes - Diminution de l'appétence à l'alcool - Baisse du renforcement positif	- Selon les études cliniques: Baisse voire suppression du craving, prévention des rechutes - Effet myorelaxant et anxiolytique léger

Contrairement à la naltrexone et l'acamprosate, le baclofène ne présente pas de contre-indication en cas de cirrhose éthylique, ce qu'il faut souligner puisqu'il concerne une population à la fonction hépatique souvent altérée.

Son utilisation en neurologie dans les troubles spastiques se fait majoritairement sur de longues durées, sans phénomène de tolérance au baclofène.

2. Etudes cliniques : baclofène et alcoolo-dépendance

2.1 Etudes chez l'animal

Chez l'animal, le baclofène a montré une efficacité sur la réduction de consommation d'alcool et sur le craving de façon dose-dépendante dans différentes études, par activation du récepteur GABA-B, ce qui pourrait être transposable à l'homme :

- l'équipe de **Daoust** (78), en 1987, a montré que l'administration de faibles doses de baclofène (3 mg/kg) pendant 14 jours consécutifs réduit la consommation d'alcool chez des rats rendus alcoolo-préférants (espèce Long-Evans).

- l'équipe de **Colombo** (79), en 2000, a testé différentes doses de baclofène (2.5, 5.0 et 10.0 mg/kg) sur des rats Wistar, alcoolo-préférants. Là encore, les résultats montrent une diminution de la consommation d'alcool significative pour les rats ayant reçu les doses de 5.0 et 10.0 mg/kg de baclofène.

Paradoxalement, notons que l'équipe de **Smith** (80, 81) utilisant la même procédure expérimentale que celle décrite par Colombo mais avec une variété de rats différente (rats Long-Evans), a trouvé qu'une dose de 10 mg/kg de baclofène augmentait la consommation d'alcool

chez ces rats. Dans cette étude, le choix de l'espèce des rats étudiés (moins alcoolo-dépendants) et une durée expérimentale plus brève peuvent être en cause.

Mais d'autres études viennent confirmer les résultats de Colombo, et montrent bien une diminution de la consommation d'alcool chez des rats rendus alcoolo-préférants ayant reçu des doses de baclofène de 2 mg/kg (82, 83), 3 mg/kg (82, 84), 3,2 mg/kg ou 5,6 mg/kg (85). De même, une étude effectuée par **Colombo et Vacca** (86) démontre la diminution du craving à l'alcool chez des rats rendus alcoolo-préférants (par mécanisme d'auto-administration d'alcool par pédale).

D'autres études permettraient de prouver également l'efficacité d'une activation du récepteur GABA-B par des modulateurs allostériques positifs.

En effet la stimulation du récepteur GABA-B peut se faire de façon directe par l'administration de baclofène, soit de façon indirecte lors de l'administration d'un modulateur allostérique positif. Le modulateur allostérique positif, concernant le récepteur GABA-B, le plus étudié est le CGP7930 (3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy) phenyl-2,2-dimethylpropanol). Il se fixe sur la sous-unité $\beta 2$ du récepteur GABA-B, impliquée dans la transduction du signal mais pas dans la fixation aux ligands et permettrait ainsi de renforcer l'affinité du baclofène aux récepteurs GABA-B et donc d'en diminuer les posologies, ce qui limiterait les effets indésirables.

Fin 2008, l'équipe de Maccioni (87) évalue l'effet du baclofène et d'un modulateur allostérique positif du récepteur GABA-B sur les propriétés motivationnelles ou renforçatrices de l'alcool chez le rat :

Des rats sont conditionnés pour s'auto-administrer de l'alcool par une pression sur une pédale puis le nombre de pression nécessaire augmente pour une même dose d'alcool. On considère que

le nombre d'appuis maximal obtenu dans un groupe (aussi appelé "breakpoint") est une mesure des propriétés renforçatrices d'un produit. Les rats sont alors exposés à des posologies variables de baclofène ou du modulateur allostérique du récepteur GABA-B GS39783 : dans les 2 cas, on remarque alors une diminution du nombre d'appuis maximal, de façon dose-dépendante.

Toutes ces études tendent à confirmer l'efficacité d'une activation des récepteurs GABA-B sur la consommation d'alcool et le craving associé, du moins chez l'animal.

Le baclofène, agoniste GABA-B, méritait donc des études plus poussées, cette fois chez l'homme.

2.2 Etudes chez l'homme

De nombreuses études testant l'efficacité du baclofène dans le maintien de l'abstinence ou la diminution du craving chez des patients alcoolo-dépendants ont été publiées. Cependant, leur validité scientifique reste très discutable du fait de méthodologies et de critères variables, parfois biaisés, et donc peu comparables.

A ce jour, en mai 2011, les études randomisées, en double-aveugle, contre placebo, scientifiquement valides, sont inexistantes.

Nous allons cependant présenter dans l'ordre chronologique les études princeps qui devraient servir de base à la recherche future.

Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake : II- Preliminary clinical evidence (2000, Addolorato et coll.) (88)

(Capacité du baclofène à réduire le craving et la prise d'alcool: preuve clinique préliminaire)

L'équipe d'Addolorato, chercheur italien devenu spécialiste de la question, publie tout d'abord en Janvier 2000 les résultats d'une première phase expérimentale réalisée chez le rat alcoolo-préférant, qui annoncent les résultats intéressants du baclofène sur la dépendance alcoolique. Il publie ensuite cette première étude effectuée chez l'homme confirmant les données pré-cliniques obtenues chez le rat concernant l'effet « anti-craving » du baclofène ainsi que la diminution de la prise d'alcool chez des sujets alcool-dépendants sous baclofène , à court terme.

Dans cette étude ouverte, 10 hommes alcoolodépendants, selon les critères du DSM-IV, ont été inclus et se sont vus administrer du baclofène per os pendant 1 mois à la dose de 15 mg/jour répartie en 3 prises durant les 3 premiers jours puis 30 mg/j durant les 27 jours suivants.

Les patients ne devaient pas présenter de pathologie hépatique, rénale, cardiaque ou pulmonaire. Le traitement était administré en ambulatoire et une visite par semaine était consacrée à l'évaluation du craving (par l'Alcohol Craving Scale), l'évaluation de l'abstinence par le patient et sa famille ainsi qu'à un suivi psychologique.

Résultats :

- 9 des 10 patients inclus ont terminé l'essai. Parmi eux, 7 sont restés complètement abstinents durant les 4 semaines et 2 patients ont terminé l'étude tout en continuant leur consommation d'alcool, bien que celle-ci fut réduite.

- Une diminution du craving ainsi qu'une disparition de la pensée obsessionnelle vis à vis de l'alcool est observée dès la première semaine de traitement.

Score ACS du Craving au début de l'étude (T0), et à chaque visite (T1-T4)

Subjects	n	T0	T1	T2	T3	T4
Whole group	9	9 (3-14)	3 (0-8)*	1 (0-6)*	1 (0-4)*	0 (0-4)*
Group A	7	8 (3-14)	3 (0-8)*	1 (0-6)*	1 (0-4)*	0 (0-4)*
Subject 1		9	2	3	2	2
Subject 2		14	8	6	4	4

(Group A : patients abstinentes durant tout l'essai Sujet 1 et 2 : patients non abstinentes mais avec consommation réduite)

Ces résultats suggèrent un effet du baclofène sur l'alcoolodépendance et le craving associé mais sont insuffisants pour affirmer que le baclofène soit efficace dans cette indication.

En effet, il ne s'agit pas d'un essai comparatif évaluant l'efficacité du baclofène versus placebo ou tout autre traitement de l'alcoolodépendance mais d'un simple essai ouvert sur petit échantillon.

Il est donc difficile d'affirmer que le baclofène est à l'origine des résultats obtenus en l'absence de point de comparaison

Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study (Addolorato et coll. 2002) (89)

(Efficacité du baclofène à réduire le craving et la prise d'alcool: une étude préliminaire randomisée, contrôlée, en double aveugle)

Après l'étude précédente, l'équipe d'Addolorato publie une étude similaire mais cette fois-ci en double-aveugle, randomisée et contrôlée, comprenant 39 patients sur une durée de 30 jours.

Les patients sont randomisés en deux groupes:

- 19 patients reçoivent un placebo.
- 20 patients reçoivent du baclofène à la dose de 15 mg/jour administrée en 3 fois par jour pendant 3 jours, puis une augmentation de posologie a été effectuée à la dose de 30 mg/jour répartie en 3 prises quotidiennes pendant les 27 jours suivants. (Doses comparables à l'étude précédente)

Tous les patients devaient avoir cessé leur consommation d'alcool depuis 12-24 heures. L'usage de benzodiazépines, antidépresseurs, naltrexone, acamprostate, GHB, disulfiram n'était pas autorisé. Les patients étaient traités en ambulatoire et suivis toutes les semaines à l'aide d'entretiens psychologiques.

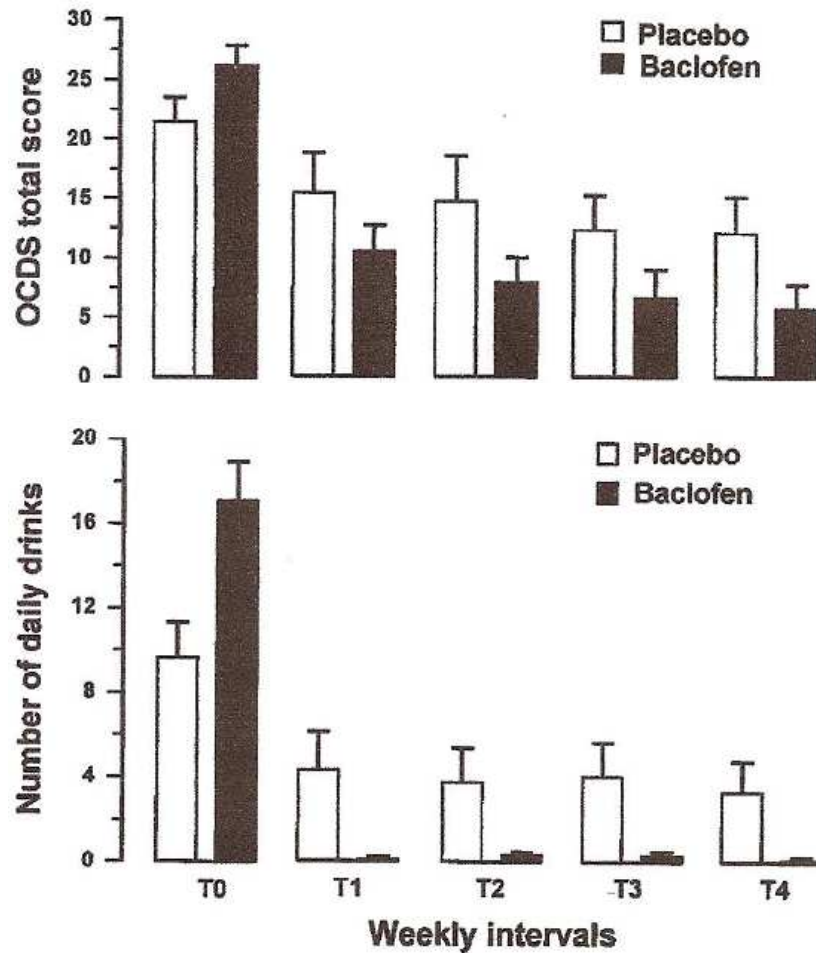
Le craving est évalué par l'échelle OCDS, décrite plus tôt, au début de l'étude (TO) puis toutes les semaines lors des visites (T1 à T4).

L'abstinence est évaluée par une auto-évaluation du patient, par un interrogatoire d'un membre de la famille, ainsi que par le dosage de l'alcool dans le sang et la salive.

Les principaux marqueurs biologiques de l'abus d'alcool (ASAT, ALAT, γ GT, VGM) ont été mesurés au début et à la fin de l'étude (TO et T4).

Résultats :

- Le nombre de patients ayant quitté l'essai est moindre dans le groupe ayant reçu le baclofène (3 sorties dans le groupe baclofène (15 %), contre 8 dans le groupe placebo (42,1 %)).
- Le nombre de patients ayant achevé l'étude et restés abstinents durant la durée de l'essai est supérieur dans le groupe baclofène (14 sur les 20 patients randomisés soit 70,0 %) comparé au groupe placebo (4 sur les 19 patients randomisés, soit 21,1 %) ($P < 0,005$).
- La durée d'abstinence est 3 fois plus longue dans le groupe baclofène que dans le groupe placebo ($19,6 \pm 2,6$ jours et $6,3 \pm 2,4$ jours respectivement) ($P < 0,005$).
- La consommation quotidienne d'alcool a été pratiquement supprimée dans le groupe baclofène, passant d'environ 18 verres par jour en moyenne (à TO) à moins de 0,5 à la fin de la quatrième semaine (T4), contre une diminution de consommation de 10 verres en moyenne (TO) à 4 environ dans le groupe placebo.
- Les marqueurs biologiques de l'abus d'alcool à T4 sont diminués par rapport à TO dans les 2 groupes.
- Une légère baisse significative du score OCDS indique une diminution du craving dans le groupe baclofène (plus importante que dans le groupe placebo).
- Une baisse significative de l'état d'anxiété (évaluée par le State Anxiety Inventory Test) est révélée contrairement à l'état dépressif (évalué par le Zung Depression Scale) où aucune baisse n'a été signalée dans les deux groupes.



Aucune dépendance au baclofène, ni syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement n'ont été signalés.

Des effets secondaires fréquemment rapportés (somnolence (n= 2), fatigue (n = 1), vertiges (n =1) dans le groupe baclofène, et douleur abdominale (n = 1) dans le groupe placebo) ont disparu après une à deux semaines de traitement et ne sont pas réapparus.

Cet essai montre qu'une dose relativement faible (30mg/j) de baclofène pourrait présenter une efficacité sur la diminution du craving et sur la diminution de la consommation quotidienne d'alcool.

Cependant, ces résultats restent limités puisque l'échantillon est petit (39 patients) et l'étude est dirigée sur seulement 1 mois empêchant d'établir une efficacité à long terme.

De plus les pathologies telles que l'HTA, la cirrhose, ou des pathologies psychiatriques sont exclues de cette étude, bien que très souvent retrouvées chez ce type de patients, ce qui influence les résultats concernant la tolérance.

Enfin, la posologie utilisée lors de cet essai, reste relativement basse puisque des posologies beaucoup plus importantes ont été rapportées (10 fois plus) pour obtenir une réelle suppression du craving (90).

Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study

(Flannery et coll. 2004) (92)

(Le baclofène dans l'alcoolodépendance: un essai ouvert préliminaire).

Il s'agit ici d'un autre essai ouvert, non randomisé, sans placebo, réalisé cette fois par une équipe américaine. Il a également pour but de tester la tolérance du baclofène chez des patients alcoolodépendants ne cessant pas complètement leur consommation d'alcool, ainsi que la diminution de la consommation d'alcool grâce au baclofène sur un échantillon de 12 patients. Mais l'intérêt de cette étude réside dans sa durée, 12 semaines, et l'inclusion de patients dépressifs traités par antidépresseurs (venlafaxine et paroxétine) ou d'anxiété généralisée (critères d'exclusion dans les précédentes études), ainsi que l'inclusion de 3 femmes.

Après 3 jours de complète abstinence, 12 patients alcoolodépendants, ne présentant pas de signe de syndrome de sevrage (score CIWA<8) sont inclus et reçoivent 5 mg de baclofène 3 fois par jour (15 mg/j) les 3 premiers jours, puis 10 mg 3 fois par jour les jours suivants (30mg/j) en traitement ambulatoire.

L'observance, le nombre de verres d'alcool quotidiens ainsi que les effets indésirables sont rapportés par les patients. Des entretiens psychologiques sont effectués tout au long de l'étude.

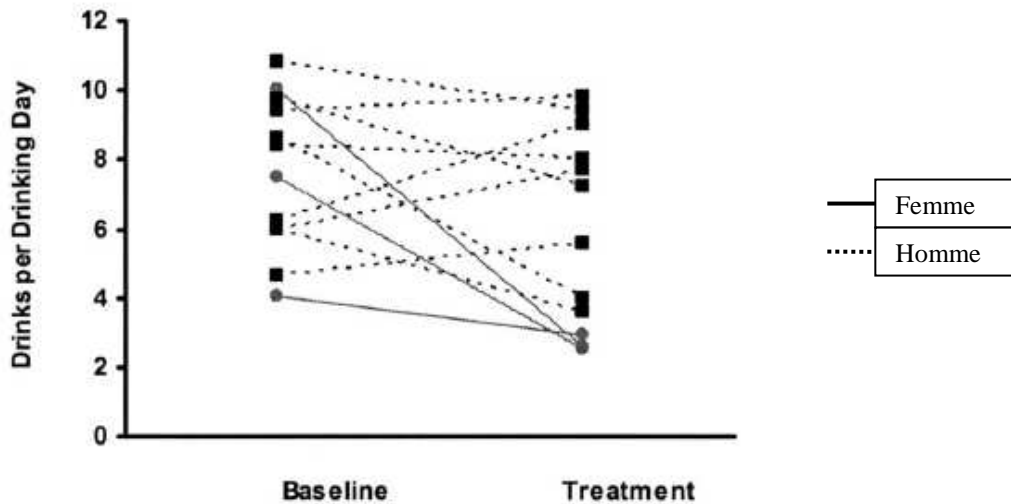
Résultats :

- Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté, mais 2 patients ont cessé la prise de baclofène durant l'essai (un pour cause de sédation, confusion, et l'autre pour cause de sédation, insomnie, constipation et dépression).
- L'effet indésirable le plus rapporté fut la sédation. On peut se poser la question du rôle de l'interaction entre le baclofène et la prise d'alcool dans la survenue de cet effet, chacun pouvant potentialiser l'autre.

- Une diminution de la consommation d'alcool quotidienne ($p < 0,001$), ainsi qu'une augmentation du nombre de jours d'abstinence ($p < 0,001$) par rapport à la période précédant l'essai ont été rapportées pour la majorité des patients.

- De plus, une légère baisse du niveau d'anxiété a été notée (score BAI).

Variations individuelles de la consommation d'alcool quotidienne



Cependant, aucun patient n'est resté complètement abstinent durant les 12 semaines et seulement 4 sur 12 sont restés sous baclofène durant toute la durée de l'essai. Ces derniers ont néanmoins présenté la plus importante baisse de consommation quotidienne d'alcool.

De plus, on peut se demander quel est le rôle des antidépresseurs dans la diminution de la consommation d'alcool, puisque ces patients sont ceux chez qui la diminution fut la plus forte.

Cet essai comporte trop de biais (non randomisé, en ouvert, non contrôlé, petit échantillon) pour pouvoir conclure à une différence vraiment significative. Cette étude a néanmoins le mérite d'inclure des patients jusque là exclus d'essais testant le baclofène dans l'alcoolodépendance (femmes, patients dépressifs) ainsi que de tester la tolérance du baclofène vis à vis de la poursuite d'une consommation d'alcool.

Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen : a self-case report of a physician.(Ameisen, 2005) (90)

(Suppression complète et prolongée des symptômes et des conséquences de l'alcoolodépendance par le baclofène à haute dose : le cas clinique d'un médecin).

Il ne s'agit pas ici d'une réelle étude mais d'un cas clinique isolé, qui suite à une médiatisation secondaire (sous la publication du livre « Le Dernier Verre » (91)), sera le catalyseur d'une expansion future du Baclofène comme traitement anti-craving.

Publié dans Alcohol and Alcoholism en 2005 par le docteur O. Ameisen, cet article rapporte donc un « self-case report », dans lequel il relate sa « guérison » sous Baclofène.

Le Dr Olivier Ameisen est un cardiologue français exerçant aux Etats-Unis, présentant un lourd passé alcoolodépendant. Il décrit son alcoolodépendance comme thérapeutique de son anxiété sous-jacente, et estime consommer de l'alcool non pour se détruire mais au contraire pour aller mieux. Notons que son anxiété le prive d'une vie sociale épanouie et s'accompagne de contractures musculaires invalidantes.

Ses sevrages itératifs sont tous voués à l'échec, tous les traitements indiqués dans le maintien de l'abstinence lui sont proposés, sans résultat (acamprosate, naltrexone, disulfirame, benzodiazépines, buspirone ... associés à de la psychothérapie, et séances intensives d'AAA).

Devant cette inefficacité thérapeutique et l'incapacité des médecins qui l'entourent à le soigner « de sa maladie », le Dr Ameisen décide d'entreprendre sur lui-même une expérimentation clinique sous Baclofène.

En s'inspirant d'études publiées auparavant testant l'efficacité du baclofène dans la diminution de la consommation d'alcool chez le rat rendu alcoolodépendant, notamment les études

d'Addolorato, il teste sur lui-même un protocole thérapeutique basé sur de hautes doses de baclofène dans le but de supprimer son craving et de réduire son anxiété associée.

Après un délai d'abstinence d'un jour seulement, il débute le traitement à J1 par 10 mg (soit 1 comprimé) 3 fois par jour (soit 30 mg/j) et augmente progressivement la posologie en ajoutant 20 mg supplémentaire tous les 3 jours, pour enfin arriver à la posologie de 270 mg/j à J37 (soit 3,6 mg/kg/jour). Une dose supplémentaire de 20 à 40 mg est prévue en cas de situation de stress ou de majoration de son craving.

(Rappelons que la posologie maximale autorisée est de 80 mg/j en ambulatoire et jusqu'à 120mg/j en milieu hospitalier dans ses indications habituelles).

Le Dr O. Ameisen décrit alors une nette diminution de son anxiété ainsi que de ses tensions musculaires dès le premier jour d'administration du baclofène, il décrit par ailleurs une somnolence pour les doses plus élevées.

A la posologie de 270 mg/j, l'auteur relate une suppression totale du craving, une indifférence totale vis-à-vis de l'alcool, même dans des situations à risque où il y est confronté (bar/restaurant).

Du fait d'une somnolence invalidante, il réduit la posologie de 270 mg/j à 120 mg/j (soit 1,6 mg/kg/j) progressivement, avec une dose supplémentaire de 40 mg en cas de craving majoré. A cette dose, les effets bénéfiques du baclofène persistent (effet anti-craving, myorelaxant, anxiolytique), mais sans somnolence ni autre effet indésirable notoire.

Après 9 mois de traitement, il reste indifférent à l'alcool, sans envie compulsive de boire.

De plus, le baclofène lui permet une consommation maîtrisée d'alcool : la consommation d'un verre d'alcool ne provoque pas chez lui de rechute.

Rappelons qu'un tel article ne présente évidemment qu'une valeur scientifique minime, puisque c'est un récit d'un seul et même individu, et non pas un essai clinique.

Il existe par ailleurs de nombreux biais : l'évaluation de l'anxiété et du craving sont subjectives et n'utilise aucune échelle validée, l'effet placebo prend certainement une place importante dans ce cas clinique, seule la part neurobiologique du traitement est mise en avant.

Cependant, ce cas présente 2 nouvelles notions encore inconnues dans les études précédentes : la possibilité d'utiliser des posologies bien supérieures pour une disparition totale du craving sans effet secondaire notable, et la possibilité d'une consommation maîtrisée.

En 2008, le Dr Ameisen décide de publier son livre « Le Dernier Verre » (91) afin de toucher un plus large public. Il y présente le baclofène comme un "médicament miracle" ce qui suscitera l'espoir des patients mais aussi une polémique au sein du corps médical.

Notons que le Dr Ameisen est à ce jour toujours « indifférent à l'alcool », il se dit « guéri » de l'alcool mais continue quotidiennement les prises de Baclofène, dont la posologie varie selon les contraintes de sa vie sociale.

Deux autres cas de "self-case report" ont été publiés depuis : un alcoolodépendant traité par une posologie de 100 à 140 mg/j de baclofène (93) et un schizophrène alcoolodépendant (94).

Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study versus diazepam (Addolorato et coll. 2006) (95)

(Le baclofène dans le traitement du syndrome de sevrage à l'alcool : une étude comparative versus diazépam).

L'équipe italienne d'Addolorato publie en 2006 cet essai contrôlé, en simple aveugle et randomisé, comparant cette fois l'efficacité, la tolérance et la sûreté du baclofène face au traitement de référence, le Gold Standard : les benzodiazépines (ici le diazépam) lors du syndrome de sevrage alcoolique non compliqué.

37 patients alcoolo-dépendants sont acceptés dans l'étude, selon certains critères d'inclusion :

- consommation de 80g d'alcool par jour au moins jusqu'à la veille de l'inclusion
- critères de dépendance au DSM-IV
- pas de comorbidité psychiatrique, d'épilepsie, pas de délirium tremens
- pas d'affection évolutive, pas d'insuffisance hépatique
- pas d'autre dépendance à l'exception du tabac.
- score de sevrage modéré à sévère (CIWA-Ar supérieur ou égal à 10)

Les patients sont randomisés en 2 groupes qui reçoivent :

- Le baclofène administré à la dose de 10 mg 3 fois par jour (soit 30mg/j) pendant dix jours
- Le diazépam en six doses quotidiennes de 0,5 à 0,75 mg/kg/j avec une diminution de 25% par jour du 7ème au 10ème jour.

Le score de sevrage a été mesuré tous les jours les cinq premiers jours et une fois le dixième jour par le CIWA-Ar qui évalue les symptômes physiques du syndrome de sevrage: sueurs, tremblements, anxiété, agitation (voir le détail dans le chapitre 4).

Résultats :

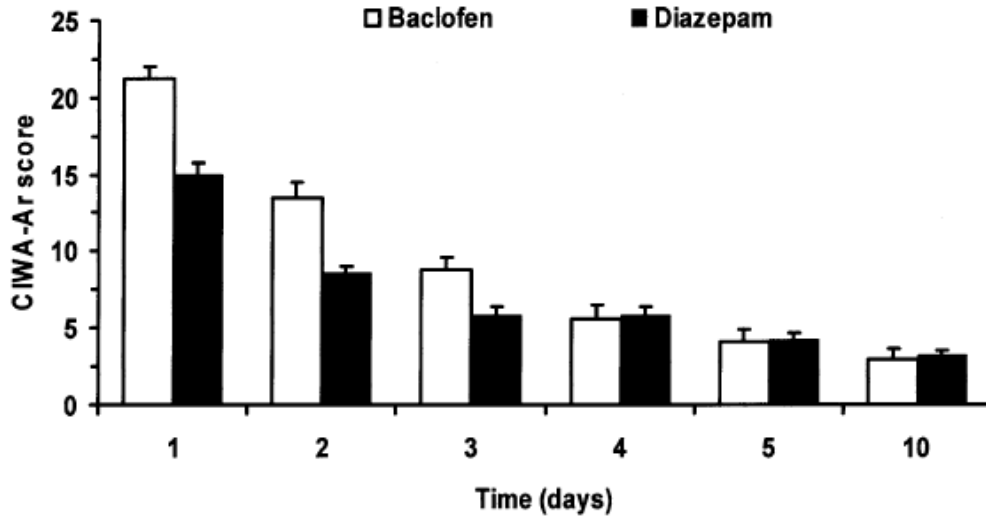
- Les deux traitements ont diminué les scores de sevrage CIWA-Ar sans différence entre les deux groupes.

(A noter que le score de sevrage était légèrement plus important dans le groupe baclofène ($p < 0,0001$) avant tout traitement, ce que l'on peut lier à la plus grande consommation d'alcool initiale du groupe baclofène : $256 \pm 19,3$ versus $191,3 \pm 28,9$ g/j dans les groupes baclofène versus diazépam).

Ainsi lors du détail du Score, nous retrouvons une diminution similaire dans les 2 groupes concernant les sueurs, l'anxiété, les tremblements, l'agitation (mais de façon légèrement plus lente pour l'agitation sous baclofène, où les scores sont restés plus élevés les 2ème et 3ème jours ($p < 0,05$).)

- Les transaminases, γ GT et VGM ont diminué également dans les deux groupes (bien qu'il y ait eu une diminution moindre dans le groupe baclofène), suggérant l'absence de répercussions hépatiques dans les 2 groupes, ceci étant également secondaire à l'arrêt de la consommation d'alcool.

- Pas d'effet indésirable ni de sortie d'essai rapportés



Score CIWA-Ar chez les patients traités par baclofène (30 mg/j) ou diazépam (0,05-0,075 mg/kg/j) lors des 10 jours consécutifs de l'étude.

Cet essai montre que le baclofène per os, à des doses relativement faibles par rapport à celles pouvant être utilisées dans la spasticité, est aussi efficace dans la diminution des symptômes physiques du syndrome de sevrage non compliqué chez l'alcoolodépendant .

Les auteurs soulignent également l'intérêt d'un traitement qui pourrait à la fois être efficace dans la suppression du syndrome de sevrage ainsi que dans le maintien de l'abstinence au long cours, comme pourrait l'être le baclofène. En effet, celui-ci ne possède pas de propriétés addictogènes, contrairement aux benzodiazépines lorsqu'ils sont maintenus à long terme (rappelons toutefois qu'il est recommandé dans le cadre du sevrage alcoolique de ne poursuivre les benzodiazépines que pour une durée d'1 semaine environ).

Cependant, affirmer que l'efficacité du baclofène est comparable à celle du diazépam reste difficile puisque:

- Le schéma thérapeutique du diazépam utilisé ici est peu usuel : répartition en 6 prises d'une benzodiazépine à longue demi-vie et posologies assez élevées (0.5-0.75 mg/kg) ne jouent pas en faveur du groupe diazépam.

- Dans la majorité des cas, les symptômes du syndrome de sevrage modéré disparaissent spontanément sans traitement dans les 3 jours avec diminution contemporaine du score CIWA-Ar en cas de symptômes légers à modérés. Ainsi la durée de l'essai est trop courte, en effet l'absence de différence de score de sevrage entre les deux groupes entre les jours 4 et 10 est nécessaire mais pas suffisante; de plus il s'agit d'un essai réalisé en simple aveugle, vecteur de biais.

- L'efficacité du baclofène dans la prévention des complications du syndrome de sevrage sévère, avec complication, n'est ici pas abordée puisque delirium tremens et hépatopathies appartiennent aux critères d'exclusion de l'étude.

Ainsi, même conclusion : pour que le baclofène puisse être considéré comme un traitement à l'efficacité prouvée sur le syndrome de sevrage et le maintien de l'abstinence, des études de plus grande envergure, contrôlées, randomisées et en double aveugle sont encore nécessaires.

Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependant patients with liver cirrhosis: randomized, double-blind controlled study (Addolorato et coll. 2007) (96)

(Efficacité et innocuité du baclofène dans le maintien de l'abstinence à l'alcool chez des patients alcoolodépendants cirrhotiques: une étude randomisée, contrôlée, en double-aveugle).

Encore une fois dirigé par l'équipe italienne d'Addolorato, cet essai randomisé, contrôlé et en double aveugle a pour but de tester l'efficacité et la sécurité d'emploi du baclofène chez des patients alcoolodépendants, et cirrhotiques, sur une période de 3 mois consécutifs.

Les principaux résultats mesurés étaient la proportion de patients réussissant à maintenir une abstinence ainsi que la mesure du craving selon l'échelle OCDS.

Notons que la cirrhose était jusque là un critère d'exclusion.

84 patients (61 hommes et 23 femmes), âgés de 43 à 60 ans sont randomisés en 2 groupes de 42 patients chacun, l'un sous placebo et l'autre traité par baclofène.

Ces patients devaient être alcoolodépendants selon les critères du DSM-IV et présenter une cirrhose alcoolique objectivées par examens (et respectant la classification de Child-Pugh).

Les critères d'exclusion comprenaient toutes pathologies chroniques évolutives (pathologie cardiaque ou pulmonaire sévère, insuffisance rénale, pathologies métaboliques ou cancéreuses, encéphalopathie hépatique, cirrhose du foie non alcoolique, traitement sous interféron ou corticostéroïdes récent, pathologie psychiatrique traitée par psychotropes, épilepsie, dépendance à d'autres drogues que le tabac.)

Lors de l'inclusion, les patients sont hospitalisés 3 à 4 jours afin de pouvoir effectuer les examens nécessaires et traiter par diazépam d'éventuels cas de syndrome de sevrage.

La suite de l'étude est réalisée en ambulatoire avec administration per os de 5mg de baclofène 3 fois par jour (15mg/j) lors des 3 premiers jours, puis 10 mg 3 fois par jour (30mg/j) jusqu'à la fin de l'étude.

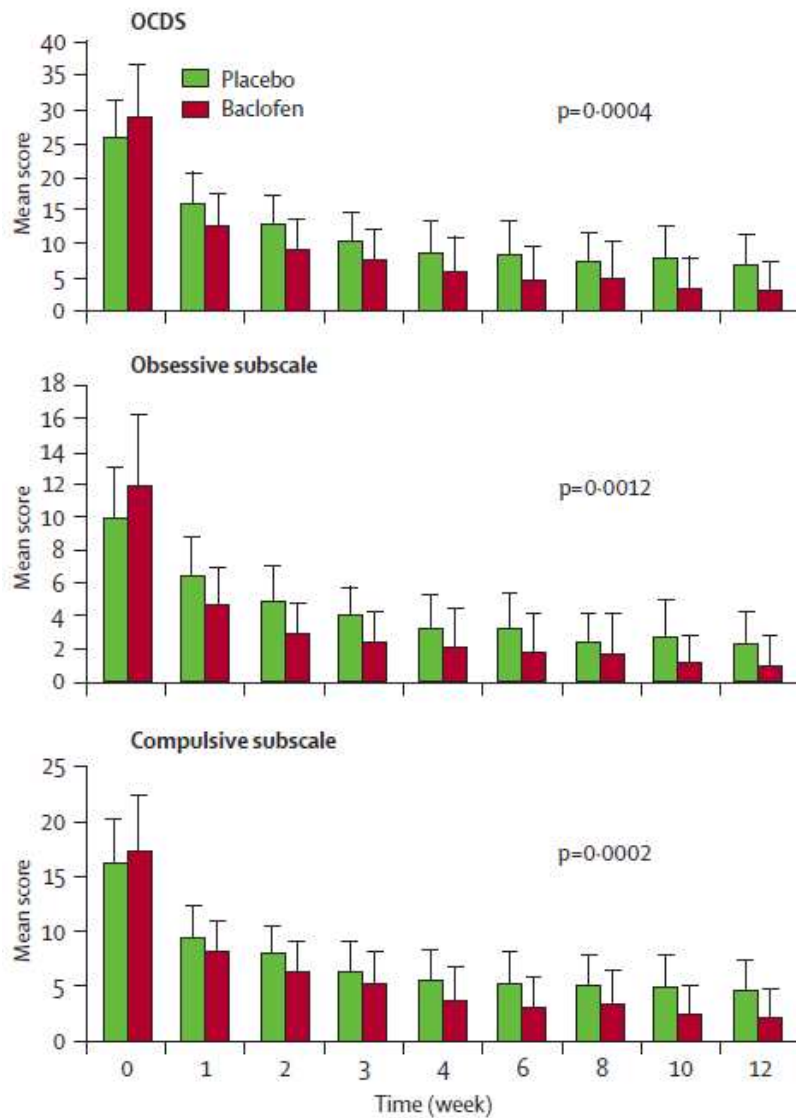
Chaque semaine le premier mois puis toutes les 2 semaines, un bilan sur la consommation d'alcool, une évaluation de l'observance du traitement et des effets indésirables, ainsi qu'un suivi psychologique sont réalisés.

Tout arrêt de traitement avant la fin de l'essai était considéré comme un abandon.

Toute consommation inférieure à 4 verres d'alcool par jour ou 14 verres par semaine durant au moins 4 semaines est considérée comme un écart, et au-delà de ces doses comme une rechute.

Résultats :

- Les patients du groupe baclofène ont maintenu une période d'abstinence totale plus longue que ceux du groupe placebo : 71 % contre 29% dans le groupe placebo (n=32 versus n=12; p=0,0001).
- La durée d'abstinence cumulée (pour les patients n'étant pas restés totalement abstinents, et correspondant au nombre de jours où il n'y a eu aucune consommation d'alcool) était deux fois plus élevée chez les patients sous baclofène que sous placebo (62,8 jours en moyenne versus 30,8 jours; p=0,001).
- Le taux de rechute est meilleur sous baclofène : 8 patients du groupe baclofène (19%) rechutaient contre 19 (45%) dans le groupe placebo à J60.
- Le score OCDS total mesurant le craving ainsi que ses deux sous-scores compulsionnels et obsessionnels diminuent dans les deux groupes mais sont significativement plus bas dans le groupe baclofène.



Score total de l'échelle OCDS mesurant le craving ainsi que les sous-scores compulsionnels et obsessionnels.

- Les valeurs de l' ALAT, de la bilirubine, de l'INR ainsi que la γ GT du groupe baclofène sont significativement plus basses que celles retrouvées dans le groupe placebo par rapport aux valeurs basales (au moment de l'induction).

- Les effets indésirables rapportés furent :

	Baclofène	Placebo
Maux de tête	n=4	n=4
Fatigue	n=1	n=1
Vertige	n=2	n=1
Somnolence	n=1	n=0

- Aucun patient n'a arrêté l'essai à cause d'effet indésirable et aucun état euphorique ou craving dû au traitement n'a été rapporté. Il n'a pas été rapporté de symptômes de manque, de rebond de consommation alcoolique au cours des 4 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement.

Cette étude prouve donc que le baclofène réduit le craving, diminue le taux de rechute à 60 jours et permet de maintenir une période d'abstinence totale à l'alcool plus longue que s'ils n'avaient pas eu de traitement; ceci avec une bonne tolérance hépatique sur cet échantillon de patients cirrhotiques permettant même une amélioration des marqueurs hépatiques (que l'on peut lier à l'arrêt de l'alcool). En effet contrairement à l'acamprosate et naltrexone qui ont un passage hépatique, facteur d'utilisation limitant, le baclofène a un métabolisme rénal.

Cette étude est ainsi la première à tester l'efficacité et l'innocuité d'un traitement visant à diminuer l'appétence à l'alcool chez des patients présentant une cirrhose alcoolique, ce critère ayant été jusque là exclu des essais cliniques, alors que c'est principalement au sein de cette population que l'abstinence reste essentielle.

Cependant, la durée de l'essai est de nouveau trop courte pour pouvoir affirmer une totale innocuité de l'usage du baclofène chez des patients alcoolodépendants présentant une cirrhose alcoolique.

De plus les posologies de baclofène administrées restent étrangement faibles, n'entraînant qu'une diminution du craving et non pas une disparition totale comme dans le cas clinique du Dr Ameisen.

Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai ouvert

(O. Ameisen, R. de Beaurepaire, Fév. 2010) (97)

Le baclofène utilisé comme traitement de confort contre les spasticités en neurologie, est administré avec des doses atteignant parfois 300 mg/j (hors AMM), alors que les études préalables s'obstinent à le tester à des doses bien inférieures dans le cas de l'alcoolisme, maladie grave source d'une forte morbi-mortalité.

C'est partant de ce constat que cette récente étude française a eu pour objectif de prescrire du baclofène à haute dose, hors AMM, à des patients ayant un lourd passé alcoolodépendant qui en faisaient le souhait.

Ainsi 60 patients suivis sur 3 mois ont reçu des doses variables baclofène selon leur réponse au traitement, avec une augmentation croissante et avec pour limite supérieure 300 mg/j.

Résultats :

- 88% des patients sont classés comme « Succès » : correspond à un arrêt complet de la prise d'alcool ou à une consommation minimale en permettant le contrôle, ou à une diminution de moitié de la consommation antérieure et 12% sont classés comme « Echec ».

- Fait intéressant mais non détaillé : « nombre de patients » sont devenus totalement indifférents à l'alcool, sans effort (comme rapporté dans différents self-case reports dont celui du Dr Ameisen).

- Les doses de baclofènes nécessaires au « succès » sont très variables et individuelles allant de 15 à 300 mg avec une moyenne de 145 mg/j. Ainsi environ 2/3 des patients ont nécessité une dose supérieure à celle autorisée de 80 mg/j.

- 80% des patients ont présenté des effets secondaires bénins, mais ayant parfois limité l'augmentation des posologies (somnolence, vertiges, insomnie, troubles digestifs, troubles sensorielles, céphalées et syndrome dépressif dont le lien avec le traitement est difficile à établir).

Evidemment cette étude présentent de très nombreux biais qu'il n'est pas utile de détailler tant le manque de précisions apportées dans la méthode est flagrant, cependant cette essai français a le mérite de démontrer que le baclofène peut avoir des résultats très intéressants grâce à des posologies encore jamais testées et qu'il est dommageable de se limiter à un « sous dosage» du baclofène au regard de la bénignité de ses effets secondaires.

•De nouvelles études cliniques françaises :

- En France, le premier essai clinique de haut grade testant l'efficacité du baclofène dans le maintien de l'abstinence chez l'alcoolodépendant est en cours de préparation.

Des fonds devraient être accordés à l' AP-HP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris) par le ministère de la santé dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) pour mener un essai clinique visant à évaluer l'efficacité de cette molécule chez les patients alcoolodépendants.

Il s'agirait d'un essai multicentrique, comparatif, randomisé, en double aveugle, regroupant au total 210 sujets alcoolodépendants durant 14 semaines, et évaluant sur deux groupes parallèles, l'efficacité versus placebo du baclofène à la posologie de 90 mg/j (soit à une dose inférieure que celle préconisée dans la méthode de traitement d'Ameisen) dans l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage hospitalier chez des patients alcoolodépendants, bénéficiant par ailleurs d'une prise en charge non médicamenteuse de renforcement motivationnel et de psychothérapie de soutien.

On peut se demander si la posologie utilisée dans cet essai (90mg/jour) est suffisante pour obtenir une baisse de l'appétence à l'alcool, en effet, des posologies 2 à 3 fois supérieures ont été décrites chez des patients déjà traités par baclofène pour pouvoir obtenir une baisse voire une suppression du craving. Cependant, celle-ci reste supérieure aux posologies utilisées lors des essais cliniques présentés précédemment chez le sujet alcoolodépendant.

Par ailleurs une troisième branche de patients sous 120mg/j est envisagée (selon les fonds disponibles).

Cette étude encore au stade de la finalisation du protocole devrait débuter en 2011 en cas de fonds autorisés.

- Par ailleurs, citons le travail de thèse de médecine générale, présenté mi-avril 2011, par A. Dubroeuq sous la direction du Pr P. Jaury. (98)

Il s'agit d'une étude prospective analysant l'efficacité à un an et la tolérance du baclofène à haute dose chez les alcooliques, dans la région parisienne, réalisée en ambulatoire à partir de fin 2008. Aucune limite de posologie n'était fixée, permettant d'atteindre une dose efficace à la diminution ou la suppression totale du craving.

Aucun sevrage préalable n'est demandé aux patients.

Notons que les patients mineurs, patientes enceintes, et patients désirant le baclofène pour une autre substance que l'alcool (cocaïne, héroïne, codéine, boulimie...) sont exclus de l'étude. Les patients cirrhotiques sont admis.

Sur 181 patients, 4 sont décédés et 45 sont perdus de vue. Les 132 patients analysés étaient: 62,9% d'hommes; âge moyen 47,3 ans, prise d'alcool moyenne 192 g/j ; 85% avaient déjà essayé un médicament contre l'alcoolisme; 81% avaient une pathologie psychiatrique.

Résultats :

- Un an après traitement, 80% des patients avaient une consommation adaptée dont 60% d'abstinents.

- La dose moyenne de baclofène était de 129mg/j.

- Des effets indésirables transitoires et mineurs ont été rapportés par 85% des patients. Voici les 5 plus fréquents :

Effets indésirables	Nombre de patients (%)
Fatigue/Somnolence	62 (47%)
Insomnie	35 (27%)
Vertiges	25 (19%)
Troubles digestifs	25 (19%)
Troubles sexuels	23 (17%)

Certes il s'agit d'un travail de thèse, prospectif et ouvert, présentant certains biais de recrutement et d'intervention, non comparatif et non randomisé. Certes 45 patients sont perdus de vue, et donc non pris en compte dans les résultats. Cependant, il s'agit de l'une des premières études proposant un échantillon de taille raisonnable, une durée de suivi permettant le suivi d'une éventuelle abstinence, mais également aucune limite de posologie (hormis la tolérance des patients eux-mêmes). Les résultats restent donc très encourageants et nécessitent encore une confirmation par d'autres études de grande envergure.

3. Etudes cliniques : Baclofène et autres addictions

Aux vues de sa potentielle efficacité sur l'alcool-dépendance, par l'observation fortuite d'une amélioration des addictions associées lors d'une prescription dans le cadre de l'alcool, et par ses mécanismes d'action dopaminergiques, l'espoir d'une efficacité du baclofène sur d'autres addictions apparaît très tôt.

Ainsi diverses études seront menées dans le cadre de la dépendance au tabac, à la cocaïne, au cannabis, ainsi que dans le cadre de certains troubles alimentaires.

3.1 Baclofène et Cocaïne

La dépendance à la cocaïne est un réel problème de santé publique, notamment par l'absence d'outil thérapeutique au sevrage. Ainsi il est reconnu qu'aux Etats-Unis, 1.6 million d'individus sont dépendants à la cocaïne en 2006, et selon les dernières statistiques de 2010, 2 millions de personnes consommeraient régulièrement de la cocaïne en Europe.

Compte tenu de son action sur les récepteurs GABA-B, le baclofène est testé dès les années 90 dans le cadre de la dépendance à la cocaïne.

De nombreuses études, principalement sur les rats, voient donc le jour. Toutes retrouvent une diminution significative des auto-administrations de cocaïne lorsque le baclofène est administré, notamment Roberts et al. en 1996 ; puis Brebner et al. en 2002 et Backes et al. en 2008.

En 1998, dans un essai ouvert préliminaire conduit aux Etats-Unis par l'équipe de Ling et al. (99), 10 sujets dépendants à la cocaïne reçoivent 20mg de baclofène trois fois par jour, avec un suivi cognitivo-comportemental régulier.

Les résultats de cette étude montrent une tendance significative à la diminution du craving et la diminution de la consommation de cocaïne rapportée par les sujets et vérifiée par toxicologie urinaire, sur une période moyenne de 5 semaines, et pour 9 des 10 sujets suivis.

La tolérance et l'observance sont par ailleurs très bonnes.

De même, un essai randomisé en double aveugle plus récent mené par Shoptaw (100), donne de bons résultats en 2003

En 2009, une étude plus large est menée aux Etats-Unis :

Multi-center trial of baclofen for abstinence initiation in severe cocaine-dependent individuals

(R. Kahn et al, 2009) (101)

(Essai multicentrique sur le baclofène dans l'initiation de l'abstinence à la cocaïne chez des sujets dépendants sévères)

Il s'agit d'une étude multicentrique en double-aveugle visant à estimer l'efficacité du baclofène dans l'initiation du sevrage à la cocaïne.

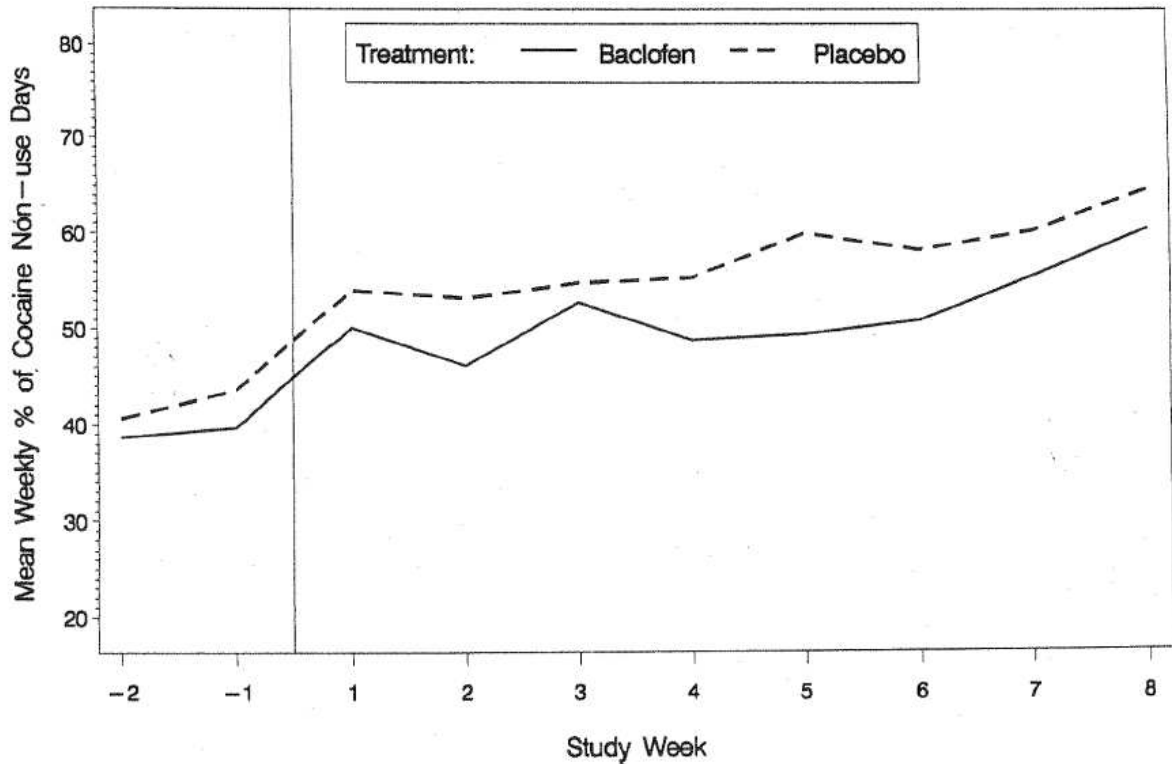
160 patients reconnus dépendants sévères à la cocaïne, selon le DSM IV TR, répartis sur 8 centres, sont randomisés en 2 groupes : placebo versus baclofène.

Les 80 patients sous baclofène reçoivent 60 mg de baclofène par jour (soit 20mg 3 fois par jour), avec une introduction progressive sur 1 semaine, et sont suivis durant une période totale de 8 semaines. Finalement 115 patients ayant complété l'étude seront pris en compte.

Le nombre de jours « sans consommation » rapportés par les patients sont comptabilisés et vérifiés par le dosage urinaire de benzoylecgonine.

Résultats :

- Contrairement aux études préliminaires, il n'y pas de différence significative en terme de jour « sans consommation » de cocaïne entre les groupes baclofène et placebo.
- Il n'y a pas de différence dans la durée cumulée d'abstinence ou dans la réduction de la consommation.
- Le baclofène est bien toléré, l'observance est similaire dans les deux groupes



Pourcentage du nombre de jour par semaine sans consommation de cocaïne rapporté par les patients, contrôlé par dosage urinaire de benzoylecgonine

Ces résultats décevants tranchent radicalement avec les autres études préliminaires encourageantes. A cela l'équipe américaine de Khan y trouve 2 raisons :

- le baclofène est ici testé comme inducteur de sevrage, et non pas comme thérapeutique du maintien de l'abstinence
- les doses administrées restent, comme à l'habitude et de manière incompréhensible, relativement faibles.

Les avis restent donc assez divergents et des études plus sérieuses, à plus grande échelle, avec des posologies plus élevées méritent d'être menées.

Ainsi, selon les recommandations de la HAS (102) en France, le topiramate et le disulfirame peuvent être utilisés hors AMM dans le cadre de la prévention de la rechute chez le patient

dépendant à cocaïne. D'autres traitements comme le baclofène sont identifiés comme « inappropriés ».

3.2 Baclofène et Héroïne (103, 104)

Les rares études réalisées chez le rat sont plus mitigées en ce qui concerne l'héroïne.

En effet le baclofène serait plus efficace sur la cocaïne que sur l'héroïne, avec néanmoins une légère réduction de la consommation qui là encore serait dose dépendante. L'efficacité est en effet très variable selon la dose administrée de baclofène et la consommation habituelle d'héroïne dont le caractère addictif est très élevé.

3.3 Baclofène et Cannabis

Quelques études apparaissent. Bien que moins nombreuses et moins rigoureuses, quelques éléments intéressants sont retrouvés.

Ainsi en 2010, une cohorte de 6 sujets dépendants au cannabis est menée (105). Les sujets reçoivent 40 mg de baclofène par jour au long cours. Leur dépendance est évaluée régulièrement par l'échelle Cannabis Withdrawal Assessment Scale, et des dosages urinaires sont effectués chaque mois.

Résultats :

- diminution significative du craving dû au cannabis
- allongement du délai avant rechute et augmentation de la durée totale d'abstinence (1 à 13 mois)
- bonne tolérance, seul effet indésirable : légère sédation

Evidemment d'autres études plus sérieuses sont nécessaires pour émettre un avis fondé.

3.4 Baclofène et Tabac

Les mécanismes restent semblables aux autres addictions et utilisent toujours la voie dopaminergique, cible du baclofène qui va indirectement inhiber cette voie par action sur les récepteurs GABA-B.

Ainsi de nombreux essais chez le rat tendent à démontrer une certaine efficacité du baclofène sur la dépendance tabagique (Corrigall et al., 2000; Fadda et al., 2003; Fattore et al., 2002; Markou et al., 2004; Paterson et al., 2004; Xi and Stein, 1998).

Il faut pourtant attendre 2009 pour voir mener des études sérieuses chez l'homme :

The GABA B agonist baclofen reduces cigarette consumption in a preliminary double-blind placebo-controlled smoking reduction study

(Franklin et al, 2009) (106)

(Diminution de la consommation tabagique sous Baclofène : agoniste GABA-B, une étude préliminaire contrôlée, en double aveugle)

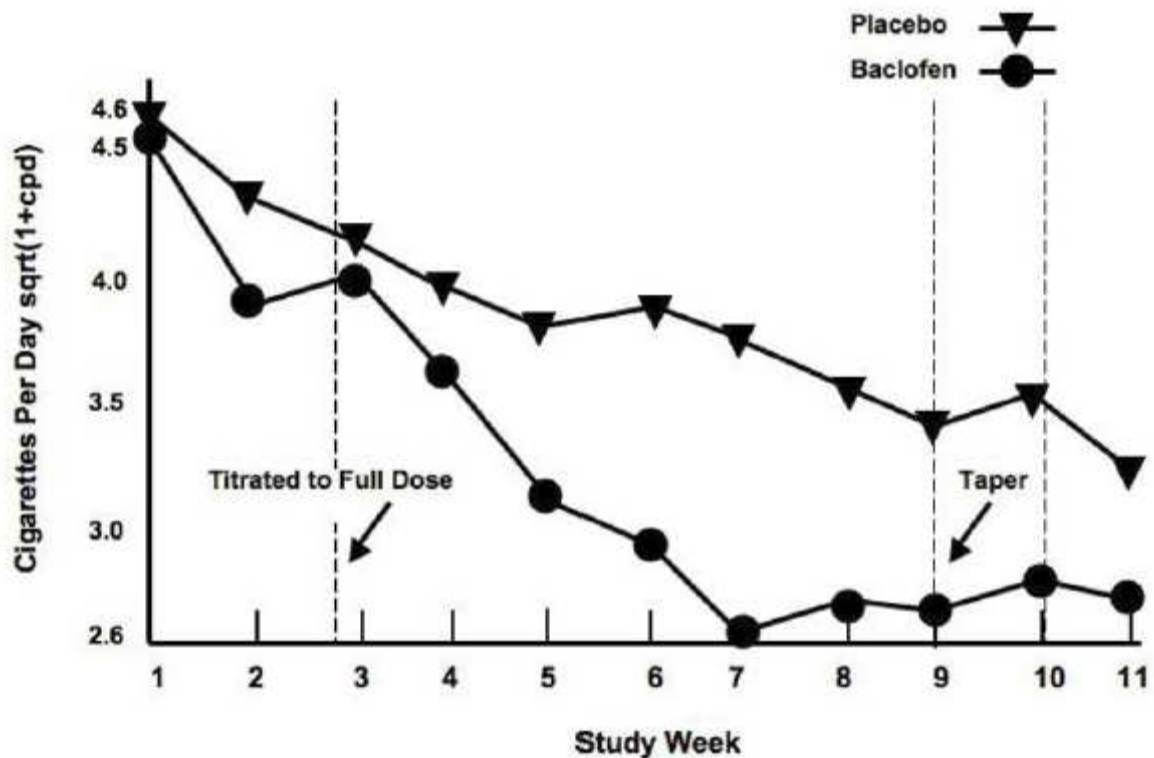
Il s'agit donc ici d'un essai contrôlé, en double-aveugle, réalisé en 2009 aux Etats-Unis, sur 60 patients reconnus dépendants à la nicotine selon le DSM-IV et le test de Fagerstrom, randomisés en 2 groupes (Baclofène/Placebo).

Les 30 patients testés, reçoivent 80 mg de Baclofène par jour (4 x 20 mg/j) avec une introduction progressive sur 12 jours, dose maintenue sur 9 semaines puis diminution progressive jusqu'à arrêt total du traitement à la 10^{ème} semaine.

Les participants tiennent un carnet de leur consommation, et sont suivis régulièrement pour évaluation du craving, de l'observance et de la tolérance. Les 2 groupes sont comparables en tout point : sexe, âge moyen, consommation quotidienne moyenne de cigarette, « paquet-année » moyen.

Résultats :

- Diminution de la consommation quotidienne de cigarette plus importante sous Baclofène que sous placebo (20.5 ± 2.1 versus 8.1 ± 1.2 à la semaine 9).
- Pourtant les scores de craving sont comparables dans les 2 groupes durant toute la durée de l'essai.
- Le traitement est bien toléré. Le seul effet indésirable retrouvé étant une sédation légère à modérée mais sans différence significative entre les 2 groupes.



*Evolution de la consommation quotidienne de cigarette durant les 9 semaines de l'essai sous Baclofène versus Placebo.
(Dose cible de baclofène atteinte au 12^{ème} jour, puis arrêt progressif entre la 9^{ème} et 10^{ème} semaine, visite de contrôle à la 11^{ème} semaine.)*

Cet essai préliminaire laisse donc entrevoir des résultats prometteurs, mais c'est une voie encore peu explorée nécessitant d'autres études.

- La taille de l'effectif est en effet assez réduite (2 x 30 patients)

- Les chiffres concernant la consommation sont assez parlants, cependant l'absence de différence significative concernant le craving est assez étrange.

L'équipe tente d'expliquer cette contradiction par la variabilité inter-individuelle du gène SLC6A3 (codant pour le transporteur de la dopamine) qui influencerait la réponse au baclofène... Ou l'efficacité du baclofène ne serait-elle liée qu'à son effet anxiolytique ?

- Enfin on peut se questionner sur l'intérêt d'une « simple » réduction de consommation, primordiale, mais encore loin d'un sevrage complet.

Là encore se pose la question de la dose-dépendance.

3.5 Baclofène et troubles du comportement alimentaire (Boulimie et « Binge eating »)

Tout d'abord un rappel succinct :

La boulimie entraîne des comportements compulsifs de consommation de nourriture, en grande quantité, sur un court laps de temps le plus souvent associés à des méthodes de compensation (ex : vomissements, laxatifs...)

Le binge-eating se rapproche de la boulimie mais sans phénomène de compensation, et s'associe donc à une prise de poids importante.

Ces deux phénomènes ont déjà montré des similitudes comportementales et neurochimiques avec la toxicomanie, c'est pourquoi la question de l'efficacité du baclofène s'est posée.

Certaines études chez l'animal montrent une certaine efficacité du baclofène mais seulement dans certaines conditions : rats répondants aux critères de « binge eating », et plus particulièrement lors d'une attirance accrue pour les graisses, non les sucres (Buda-Levin A. et al., 2009).

Ainsi en 2007, un premier essai ouvert (107), teste l'efficacité du baclofène à la dose de 60 mg/j pendant 10 semaines sur 7 femmes présentant un désordre type « Binge eating » ou une boulimie selon le DSM-IV.

Elles bénéficient d'un suivi psychiatrique, médical, biologique ; le nombre de compulsions alimentaires est étudié comme premier facteur.

Sur les 7 femmes suivies, 5 présentent une réduction de plus de 50% de la fréquence des compulsions alimentaires dont 3 présentent une disparition de leur trouble alimentaire à la fin de l'étude.

Cette petite étude paraît donc intéressante et ouvre la porte à d'autres études plus sérieuses.

4- Conclusions bibliographiques

Propriétés du Baclofène :

D'après les résultats de ces différentes études encourageantes, le baclofène posséderait les propriétés suivantes chez un sujet alcoolodépendant:

- effet myorelaxant et anxiolytique;
- réducteur de craving à faible dose (0,5 mg/kg);
- supprimeur de craving à haute dose (3 mg/kg)
- donc une efficacité dose-dépendante
- bonne tolérance

Notons néanmoins qu'une étude américaine récente (fin 2010) portant sur 80 patients alcoolodépendants pendant 12 semaines avec administration de Baclofène per os à 30 mg/j est moins prometteuse. Cet essai randomisé, versus placebo, en double-aveugle ne retrouve pas de différence significative contre placebo concernant la durée totale d'abstinence et la diminution de la consommation d'alcool.

Cependant le baclofène est bien toléré et ne présente pas d'effets secondaires gênants, de plus il présente une efficacité significative sur l'anxiété. (108)

La valeur scientifique des essais et cas cliniques étudiés plus haut est en effet discutable puisque rares sont les essais cliniques qui ont été contrôlés, randomisés et en double-aveugle (89, 95, 96) et plus de la moitié de ces essais cliniques ont été effectués par une même équipe italienne (Addolorato et coll.) ce qui peut fausser l'objectivité des résultats.

Des études à long terme, de plus grande envergure doivent être instaurées, avec des posologies plus adaptées et non limitées, et incluant des patients à risque pour objectiver une réelle tolérance..

Enfin, concernant les autres addictions étudiées plus haut, il est encore plus difficile de statuer sur une potentielle efficacité tant les résultats sont variables d'une étude à l'autre.

Il faut pourtant admettre que les résultats sont prometteurs, mais bien trop fragiles pour envisager une prescription du baclofène dans ces indications, et nécessitent d'être confirmés par d'autres études plus sérieuses, à plus grande échelle. (Notons que les études sur l'héroïne sont quand même moins encourageantes).

La notion de dose-dépendance est là aussi très présente, et la bonne tolérance du traitement se confirme, ce qui rend peu compréhensible la persistance d'un probable sous-dosage du baclofène systématique dans chaque nouvelle étude.

Mécanisme d'action du baclofène dans l'alcoolodépendance :

Le baclofène se distingue par son action spécifique sur la sous-classe de récepteurs GABA-B (alors que l'alcool, les benzodiazépines... agissent sur le récepteur GABA-A).

Ces récepteurs GABA-B sont localisés dans l'aire tegmentale ventrale (ATV), d'où se projettent les neurones dopaminergiques du système de récompense mésolimbique (vers les corps cellulaires des neurones dopaminergiques et glutamatergiques afférents).

L'activation de ces récepteurs GABA-B exercerait une action inhibitrice sur les neurones dopaminergiques et équilibrerait l'hyperactivité de la neurotransmission glutamatergique. Ceci

expliquerait le mécanisme par lequel le baclofène réduit les propriétés renforçatrices et motivationnelles de l'alcool chez un sujet alcoolodépendant.

L'effet myorelaxant et anxiolytique du baclofène semblerait également jouer un rôle important dans la composante anxieuse (tension musculaire) de la dépendance.

Hypothèse tirée des études sur le baclofène : le GHB ?

Une autre substance agoniste du récepteur GABA-B existe : le GHB (gamma- hydroxybutyrate).

Il existe sous sa forme endogène naturelle : métabolite naturel du GABA, mais aussi sous sa forme exogène de synthèse : le Gamma-OH® (anesthésique dont l'utilisation est parfois détournée pour son effet désinhibiteur).

Le GHB endogène diminue la transmission dopaminergique en diminuant, via des hétérorécepteurs, la libération de dopamine par les terminaisons striatales ou limbiques. A de fortes concentrations on observe, en revanche, une augmentation de cette libération (expliquant son usage en tant que drogue récréative).

En 2007, le Dr O. Ameisen émet alors l'hypothèse selon laquelle certains sujets seraient alcoolodépendants à cause de prédispositions génétiques : un déficit en GHB endogène, et donc un hypofonctionnement gabaergique. (109)

Le baclofène aurait alors un rôle compensatoire de ce déficit en GHB endogène d'où son efficacité anti-craving.

Différentes études testant le GHB ont en effet conclu à une certaine efficacité dans la diminution du craving à l'alcool chez l'alcoolodépendant. (110, 111, 112)

5. Evolution des mentalités et des pratiques

5.1 Le Baclofène face aux médias et autres institutions (SFA et AFSSAPS)

Il est assez rare pour que ce soit noté, que la promotion d'un médicament soit faite par les médias grands publics et les patients eux-mêmes, notamment quand ce traitement est commercialisé depuis 40 ans.

Comme nous l'avons vu précédemment, le docteur Olivier Ameisen publie en 2008 « Le Dernier Verre » (91), livre qui fait suite à un article moins médiatisé et publié en 2005 relatant son « self-case report », pouvant paraître un peu utopique selon certains. (90)

La polémique est lancée dans le milieu addictologique, les médias s'emparent du sujet et de nombreux articles sont publiés dans des journaux d'information (Le Monde, Le Nouvel Obs., Le Point, Le 20 minutes ...), certaines émissions télévisées le citent même comme futur traitement de l'alcoolisme.

En 2011, la médiatisation se poursuit. Le magazine Sciences et Avenir, en Mars 2011, y consacrera d'ailleurs un article complet où témoignent médecins et patients. L'un d'eux déclarera avec justesse : « Je me considère comme guéri sous traitement ». (113)

De même, à la même période, le magazine Paris Match dédie un article au baclofène basé sur l'interview d'acteurs importants dans ce domaine : le Dr Ameisen, le Dr Lejoyeux (président de la Société Française d'Alcoologie) ou encore le Dr De Beaurepaire (Psychiatre). Le magazine y relate bien la polémique opposant instances sanitaires et promoteurs. (114)

Les témoignages se multiplient alors, et de nombreux forum Internet sont créés (www.drogues-et-baclofene.com, www.alcool-et-baclofene.fr ou www.forum-baclofene.fr de l'association Aubes, etc.). Malades et médecins y échangent leurs expériences, les notions « d'indifférence à l'alcool » ou de « consommation maîtrisée » y reviennent souvent.

Devant cet engouement, les patients demandeurs se multiplient et nombreux sont les médecins qui prennent alors la décision de prescrire du baclofène hors AMM comme « traitement de l'espoir » à des patients alcoolodépendants souvent en échec thérapeutique.

C'est pourquoi, la **Société Française d'Alcoologie (SFA)** publie en **octobre 2008** un communiqué (voir annexes) rappelant que, malgré les résultats encourageants obtenus dans certains essais cliniques, le baclofène ne possède pas l'AMM dans le maintien de l'abstinence et qu'il est nécessaire d'attendre des études cliniques de plus grande envergure (en temps et en nombre de sujets inclus) afin de démontrer l'efficacité et l'innocuité du baclofène chez les sujets alcoolodépendants. Elle incite également les médias à ne pas entretenir l'illusion qu'un médicament "puisse constituer une réponse globale à un trouble dont les composantes sociale, psychologique, biologique sont intriquées".

En **novembre 2010**, un nouveau communiqué de la SFA (voir annexes) prouve que les mentalités évoluent : la SFA ne se positionne plus contre l'usage du baclofène à haute dose et hors AMM dans le traitement de l'alcoolisme. Elle admet même maintenant la bonne tolérance du baclofène à haute dose. Mieux, elle admet des résultats "spectaculaires" au delà de 270 mg mais demande encore des essais officiels avant de donner un total feu vert, essais auxquels elle souhaite toutefois maintenant s'allier.

Malgré cette apparente avancée des mentalités, l'**AFSSAPS** se doit de garder un principe de précaution. Ainsi, tout récemment en **Juin 2011** (voir annexes), l'AFSSAPS émet un rapport d'information rappelant les risques d'une prescription hors AMM du baclofène en insistant sur 3 points :

- « Le bénéfice du baclofène dans l'alcool-dépendance n'est pas démontré à ce jour » et rappelle que le baclofène reste hors AMM tandis que d'autres traitements sont disponibles dans cette indication.
- « Les données de sécurité d'emploi dans l'alcool-dépendance sont limitées » : l'AFSSAPS a mis en place un suivi national renforcé de pharmacovigilance en mars 2011 et incite les professionnels de santé et les patients à déclarer, au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent, les effets indésirables constatés chez les patients traités par baclofène, particulièrement dans le cadre d'une alcool-dépendance
- « Il est nécessaire de disposer d'une étude clinique bien conduite ». Il est vrai que des études restent indispensables mais l'AFSSAPS rappelle d'une part les posologies inadaptées mentionnées dans la RCP (30-75mg/j), et mentionne d'autre part l'attente des résultats de l'étude bientôt menée en région parisienne (vue précédemment) basée sur seulement 90 mg/j de baclofène.

Il est donc difficile d'envisager une évolution rapide des mentalités et l'extension d'AMM ne doit certainement pas être attendue dans les prochains mois.

Dans ce contexte, plusieurs problèmes sont soulevés :

- la responsabilité des médecins prescrivant hors AMM
- les risques de l'automédication
- la toute puissance de l'industrie pharmaceutique qui ne trouve pas son intérêt (économique évidemment) devant ce traitement générique, ce qui freine considérablement la mise en place de nouvelles études pourtant nécessaires.

En effet, le baclofène est générique depuis 1997 par un laboratoire pharmaceutique spécialisé dans la fabrication de génériques (Winthrop) et le financement d'essais ainsi qu'une demande d'extension d'AMM engendreraient des coûts supérieurs aux bénéfices des ventes du baclofène.

Compte-tenu de l'efficacité envisagée du Baclofène, l'AFSSAPS réclame cependant la mise en place d'études significatives, cependant celles-ci tardent à venir...

5.2 La prescription « hors AMM »

La notion « hors AMM » est assez ambiguë, mais laisse une certaine place au baclofène :

En effet la prescription hors AMM est juridiquement risquée en cas d'incident thérapeutique (notamment responsabilité pénale en cas de décès), toutefois elle est considérée comme légitime si elle est médicalement justifiée et le refus de prescription d'un traitement bénéfique, même « hors AMM » pourrait être considéré comme une faute...

L'Article 8 du Code de Déontologie rappelle le principe de liberté de prescription :

« Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles ».

Le médecin qui prescrit un médicament en dehors des indications thérapeutiques figurant dans le RCP doit le signaler sur l'ordonnance en portant la mention "NR" (non remboursé), en application de l'article L. 162-4 du Code de la sécurité sociale, et doit en informer le patient. (115)

En l'absence d'AMM, et devant les doses élevées auxquelles le baclofène est le plus souvent efficace comme anti-craving, certains médecins refusent souvent cette prescription qu'ils jugent dangereuse à manier dans le cadre d'un suivi de médecine habituel. Dans ce contexte,

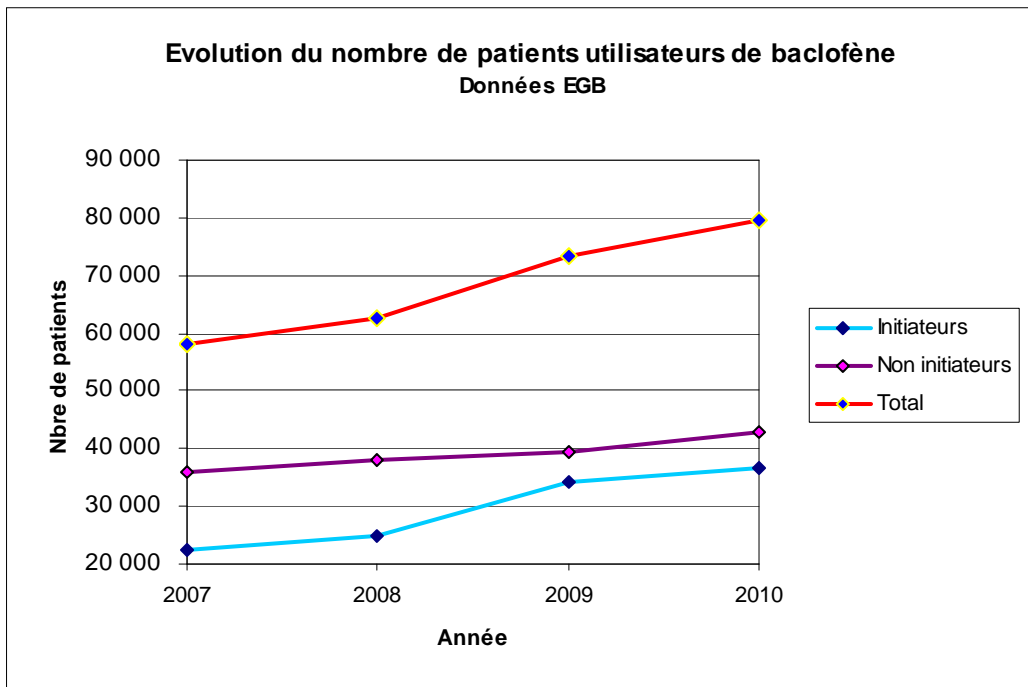
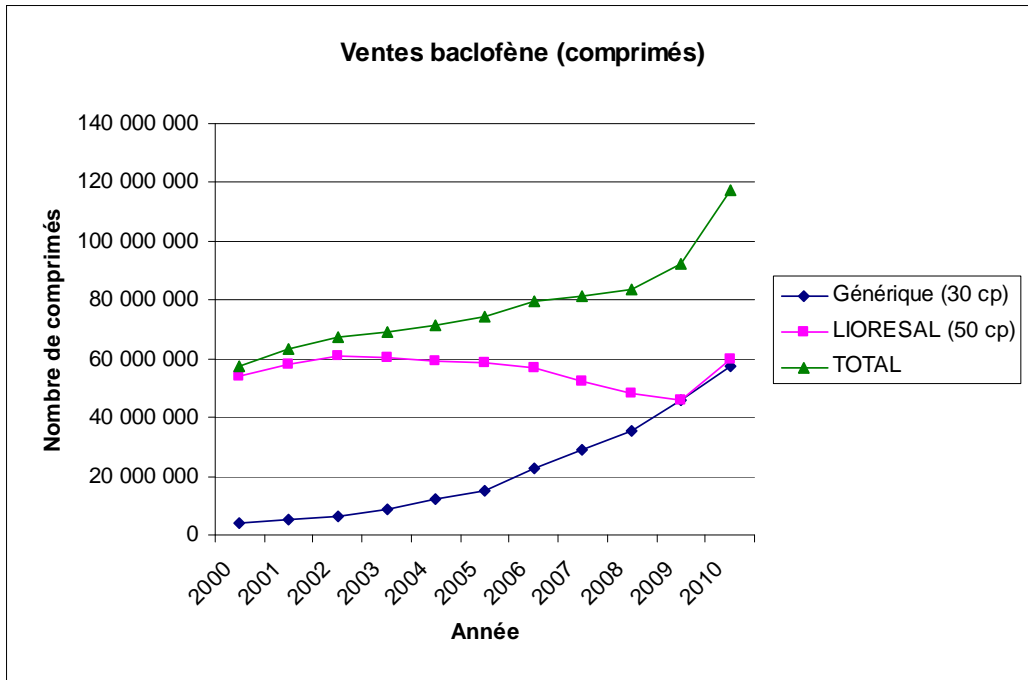
certaines médecins ont pensé qu'il était préférable de confier la gestion d'un traitement comme le baclofène hors-AMM à un dispositif organisé spécifiquement dans ce but.

Les services d'addictologie, de pharmacologie et pharmacovigilance du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille propose ainsi la création d'un dispositif régional Consultations d'Avis Multidisciplinaires de Traitements d'Exception en Addictologie (CAMTEA), organisé pour pouvoir assurer des prescriptions de baclofène sur demande. Il a pour mission de prescrire, surveiller, informer le patient, évaluer l'efficacité, repérer les effets secondaires éventuels. Il prévoit une réunion tous les 3 mois pour valider les protocoles proposés et les prises en charges.

Ce comité est une idée louable, en attendant l'extension d'AMM du baclofène, et qui pourrait s'étendre à d'autres centres en cas d'efficacité, mais également à d'autres traitements hors-AMM en addictologie. (116)

5.3 Evolution de la consommation de Baclofène (117)

Cet engouement général se traduit par une augmentation bien concrète des prescriptions de baclofène. Une réunion de l'AFSSAPS en février 2011 permet de bien visualiser les données actuelles :



Nous voyons bien le succès de la molécule depuis quelques années avec une augmentation du nombre de patients et la vente de comprimé qui double en 10 ans avec une très nette accélération depuis 2008.

Par ailleurs, l'AFSSAPS décrit dans son rapport une tendance à l'augmentation du nombre de doses journalières moyennes supérieures à 75 mg/j.

Suivi de patients sous Baclofène en

médecine générale

Entretiens qualitatifs

La fréquence des rechutes au cours de la première année après sevrage, dans l'alcoolodépendance malgré l'utilisation de traitements du maintien de l'abstinence, souvent inefficaces, rend indispensable la recherche de thérapeutiques plus efficaces sur le craving au long cours.

Ainsi, malgré l'absence d'AMM, de nombreux médecins confrontés à ce problème prescrivent le baclofène à des patients demandeurs, souvent en grande souffrance, suite à des échecs multiples. C'est pourquoi cette ancienne molécule, mais nouveau traitement de la dépendance, prend peu à peu sa place dans les consultations de médecine générale, d'autant plus vite que les médias et les études existantes en font un outil prometteur.

1. Objectifs

Nous avons vu précédemment qu'il était impératif que de nouvelles études soient menées, respectant une certaine rigueur scientifique notamment en terme de taille d'échantillon, de posologie et de durée, pour que l'AMM du baclofène soit éventuellement élargi aux dépendances, et ceci malgré certains freins économiques déjà présentés.

Toutefois il ne s'agit pas ici de réaliser ce travail de grande échelle, difficile à réaliser dans ce contexte, mais d'aborder le problème sous un autre angle, en s'intéressant plus aux patients eux-mêmes, à leur ressenti quant à ce traitement et ses effets, ce que permet par sa proximité la recherche en médecine générale.

Il s'agit donc d'une étude qualitative descriptive d'une série de cas par entretiens libres et semi-dirigés individuels en face à face.

Le but est de recueillir les sentiments des patients vis-à-vis de leurs dépendances, et du baclofène, de recueillir leurs impressions et de décrypter leurs attitudes.

L'entretien en face à face au domicile du patient est ici le moyen d'aller en profondeur, de rebondir de manière immédiate sur des notions évoquées par le patient et d'avoir accès à des points de vue plus personnels.

L'entretien sera axé autour de l'efficacité ressentie du baclofène tant sur l'alcool, que sur les autres addictions, de leur expérience de ce traitement notamment les effets indésirables ou associés, de leur vécu de dépendants, et d'évaluer ainsi une attitude thérapeutique adaptée.

2. Méthodologie

Ici, 13 patients ont été rencontrés, il s'agit pour la plupart de patients rencontrés lors de mon stage de médecine générale chez le Dr Bronner à Strasbourg, directeur de cette thèse. Ces patients sont alcoolo-dépendants pour la plupart mais également majoritairement poly-dépendants, anciens ou actifs, ce qui permettra d'évaluer l'efficacité du baclofène sur les différentes dépendances rencontrées. Ils représentent la patientèle globale du Dr Bronner ayant reçu ou recevant toujours du baclofène, sans sélection préliminaire selon l'efficacité ou la tolérance du traitement.

Tous ces patients ayant souvent un lourd passé, et des échecs multiples de sevrage, ont tous donné leur accord à cette étude.

Pour une autre part des patients, il s'agit de sujets alcoolo-dépendants, mais également souvent poly-dépendants, suivis par le Dr Grangé, responsable de l'addictologie-alcoolologie au sein du pôle d'Hépatogastro-entérologie du Dr Denis à l'Hôpital Pasteur de Colmar. Là encore les patients ont donné leur accord, et n'ont pas fait l'objet d'une pré-sélection concernant l'efficacité ou la tolérance du traitement.

Il faut toutefois noter une variable entre ces patients :

- dans le cas des patients du Dr Bronner, aucun sevrage préalable à l'alcool n'est effectué, le baclofène est introduit puis maintenu, le patient réalisant lui-même un sevrage contemporain progressif en fonction de ses capacités et de l'évolution de son craving à l'alcool.

- dans le cas du Dr Grangé, alcoologue, le sevrage alcoolique reste classique, initié sous benzodiazépine, hydratation et vitaminothérapie, puis le baclofène est introduit dans un deuxième temps, après quelques jours de sevrage, comme traitement du maintien de l'abstinence.

Les entretiens sont donc réalisés individuellement, en face à face, et sont semi-dirigés, sans questions fermées, sans orienter le patient, mais seulement pour animer la discussion selon un guide pré-établi visant à balayer toutes les notions recherchées. En aucun cas les réponses du sujet ne sont biaisées, par une écoute empathique simple, favorisant un échange spontané.

Les entretiens sont enregistrés en direct sur dictaphone, également par notes écrites, et sont réalisés au domicile des patients après une prise de contact téléphonique, pour privilégier une situation naturelle.

Les entretiens seront retranscrits sous forme d'histoires cliniques. Les points importants seront réunis ensuite sous forme de tableau récapitulatif.

Les textes encadrés suivant certaines histoires cliniques sont les mises à jour permettant de connaître l'évolution du patient à distance de l'entretien.

3. Histoires cliniques

3.1 Mr A., 42 ans.

Mr A, a 42 ans, marié, un enfant. Issu d'une famille algérienne de 12 enfants, il détient un CAP de soudeur et travaille comme chauffeur poids lourd, patient du Dr Bronner.

Il débute l'Héroïne, par curiosité et entraînement de son entourage, pour son usage personnel et pour le « deal », une dépendance rapide s'établit avec une consommation associée de cocaïne, compensatoire lors des phases de « descente » de l'héroïne, décrivant une « rapide descente aux enfers » de 1995 à 2000. C'est alors que ce fait un relais sous Subutex® (buprénorphine) en injection 16 mg/j et dépendance alcoolique progressive, nécessitant un sevrage aux opiacés en hospitalisation et 2 cures de sevrage alcoolique, peu efficaces. Il décrit ses addictions successives comme des relais à chaque baisse d'appétence pour l'une ou l'autre. Alcoolique depuis plus d'un an, dans un contexte social et financier difficile, il décide de couper les liens avec son entourage à risque par un déménagement et débute alors le Baclofène lors d'une hospitalisation pour sevrage alcoolique classique sous traitements habituels selon un protocole d'introduction assez rapide pour atteindre 90mg de baclofène au 3^e jour : J1 : 1 cp 10mg x 3/j, J2 : 2 cp x 3/j, J3 : 3cp x 3/j. L'introduction est bien tolérée mais accompagnée d'une somnolence et d'un ralentissement psychomoteur subjectif associé.

Le patient décrit des tentations de consommation à la dose de 90 mg/j et des rechutes lors d'arrêt, même bref du traitement en cas de mauvaise observance.

La dose maximale est donc augmentée à 120 mg/j, au bout d'un mois, et le patient décrit alors enfin une indifférence totale à l'alcool, et la disparition de ses pulsions.

Il décrit même l'absence de plaisir voire du dégoût lors d'une consommation d'alcool « test » à plusieurs reprises.

Le patient se sent par ailleurs plus calme, concentré, permettant une reprise de sa vie sociale, et la réapparition de moments conviviaux mais il décrit tout de même la persistance d'un ralentissement psychomoteur général le ramenant proche de la léthargie en l'absence de stimulations extérieures. Cette transformation s'accompagne d'une amélioration thymique, avec réduction de son anxiété chronique et d'une amélioration conjointe de sa libido. Il rapporte néanmoins malgré la meilleure qualité de ses sensations sexuelles un certain « retard à l'éjaculation » mais rapporte des éjaculations nocturnes inexistantes auparavant. Il exprime

d'ailleurs une meilleure conscience et interaction avec son environnement, « je ressens mieux tout, les sensations sont augmentées », les sens exacerbés.

Sa consommation de Subutex® est restée stable, mais le patient envisage sa diminution dans un deuxième temps. Il ne rapporte pas d'autres modifications comportementales (notamment tabac et sommeil).

Sa consommation actuelle de baclofène est de 90mg/j à laquelle il associe une dose de « secours » en cas de tentation accrue de 10mg/j, lui permettant un meilleur « éveil ».

Dans ce contexte en amélioration le patient pense reprendre rapidement son activité de chauffeur poids lourd interrompue pour alcool dépendance.

Le patient associe volontiers son sevrage à l'efficacité du Baclofène conjuguée au soutien de son entourage.

3.2 Mme B., 45 ans

Mme B., a 45 ans, vit en concubinage (avec Mr C., 54 ans), 1 enfant, patiente du Dr Bronner.

Elle présente un lourd passé de toxicomanie avec dépendance à l'héroïne, qu'elle remplacera plus tard par une dépendance à la cocaïne pour « question financière », dépendance toujours d'actualité surtout festive (consommation de 4 g le WE). Elle développe une dépendance à l'alcool depuis seulement quelques mois (environ 2 ans) qu'elle explique par l'ennui.

En effet Mme B. est sans activité puisque en invalidité pour des troubles trophiques et vasculaires consécutifs aux injections d'opiacés, associé à une séropositivité VIH sous trithérapie et VHC. Elle déclare avoir consommé régulièrement environ une bouteille de Rhum tous les 2 jours, associée à des grogs et verres de vin quotidiens.

Un traitement par baclofène lui est donc proposé et introduit à domicile il y a 6 mois avec augmentation très rapide des doses pour atteindre 90mg/j en 3 jours (sur adaptation personnelle de la posologie), mais avec une bonne tolérance, pour atteindre plus progressivement la dose maximale de 160mg/j.

La tolérance est en effet très bonne, aucune somnolence n'est ressentie, toutefois la patiente rapporte une modification du goût avec amertume, associée à une hyposialorrhée et quelques céphalées, qui la conduiront à baisser et stabiliser la dose à 100 mg/jour, dose actuelle.

(Répartition dans la journée : 3-3-4 cp)

Elle dispose néanmoins d'une « dose secours » de 60mg en cas de majoration de ses tentations. Ainsi, sous 160mg/j elle décrit un détachement total de l'alcool, pouvant oublier le verre qui lui a été servi ainsi qu'une indifférence à la cocaïne, « ça coupe l'envie ». Une dose inférieure à 160mg/j ne suffit pas à supprimer le craving pour la cocaïne, mais est suffisante pour l'alcool. Elle dit ainsi participer à des soirées où la consommation de cocaïne de ses convives la laisse indifférente et s'abstient.

Lors de consommations d'alcool ou opiacés elle ressent alors moins de sensations « ce qui lui gâche son plaisir ». Ainsi en maintenant une dose plus basse de 100mg/j, elle se sent libre d'adapter sa consommation, limitant une consommation excessive mais autorisant un certain plaisir lors d'une prise d'alcool ou d'opiacés.

Elle admet cependant une majoration de sa consommation depuis l'annonce récente de son néoplasme pulmonaire métastaté. Elle dit consommer un grog quotidien mais se déclare non dépendante avec une consommation contrôlée.

Mme B. ne présente pas réellement de caractère anxieux, ainsi aucune modification de l'humeur n'est ressentie mais la patiente dit se sentir plus « tonique ».

Ses consommations de tabac, de benzodiazépines et de subutex® (buprénorphine) sont restées identiques. Une diminution du subutex® lui paraît plus aisée, mais elle n'en ressent pas la volonté. (Consommation actuelle de 4 à 8 mg/j).

A noter dans les effets indésirables, la patiente décrit une diminution de sa libido, mais qu'elle associe volontiers à une baisse de l'humeur, dans ce contexte de découverte toute récente de son néo. Néanmoins la qualité du sommeil s'est améliorée, nécessitant tout de même le maintien de ses hypnotiques.

Ainsi la patiente est satisfaite de ce traitement qu'elle utilise plus comme modérateur permettant un contrôle de ses consommations.

Mme B. est décédée 1 mois après l'entretien d'un cancer pulmonaire métastaté.

3.3 Mr C., 54 ans

Mr C., a 54 ans, vit avec Mme B. (cas précédent), soudeur métallier, patient du Dr Bronner. Il présente un passé toxicomane chargé avec consommation d'Héroïne, accrue lors d'une incarcération, puis sevrée, avec relais par une consommation de cocaïne « festive » toujours active qu'il dit parfaitement maîtriser. Ses dépendances alcooliques et à la cocaïne débutent dans un contexte psychologique fragile, avec anxiété majeure, insomnies persistantes associées à ce qu'il rapproche lui-même d'un trouble de stress post-traumatique suite à sa participation militaire lors de la Guerre du Liban et notamment lors du massacre de Sabra et Chatila.

Mr C. précise que sa dépendance alcoolique a commencé dans un deuxième temps lors de la prescription d'anxiolytiques sur son contexte d'insomnie, recherchant l'effet paradoxal de « défonce » lors de leur association à une prise d'alcool.

Ainsi sa consommation est presque exclusivement concentrée sur la soirée associant 3 bouteilles de vin en quelques heures associées à du Noctran® (clorazébate dipotassique, acépromazine, acéprométazine), à la recherche d'un sommeil profond rapide sans réminiscences.

Dans ce contexte le Baclofène lui a été proposé il y a environ 5 mois et introduit très lentement à domicile jusqu'à 30mg/j en 3 prises au bout d'une semaine (posologies gérées par sa compagne).

Pourtant un effet imprévu survient : il décrit une agressivité accrue, devenant « hargneux, méchant », persistance de ses insomnies et anxiété, et sans diminution de ses consommations d'alcool et de cocaïne avec même au contraire une majoration de ses prises d'alcool « pour se calmer » puisqu'il devenait « ingérable ».

Ainsi le baclofène est interrompu rapidement au bout d'une semaine avec retour rapide à l'état antérieur en 48 heures.

Actuellement sa consommation d'alcool est légèrement réduite, environ 1 bouteille de vin par jour (il veut pouvoir s'occuper de sa femme en cas de problème), avec poursuite des anxiolytiques, du subutex® (buprénorphine) à la même dose (8 mg/j), et de la cocaïne de manière festive.

7 mois après l'entretien, Mr C. qui a perdu sa compagne quelques mois auparavant, a réorganisé sa vie en rejoignant fille et petit-fils dont il s'occupe quand sa fille part travailler. Cette nouvelle situation lui a permis de baisser considérablement sa consommation d'alcool et de repartir sur de nouvelles bases.

3.4 Mr D., 37 ans

Mr D., a 37 ans, vit seul, sans enfant, à la recherche d'un emploi. Il présente un passé d'héroïnomanie sevré, non substitué, avec consommation toujours active mais seulement occasionnelle de cocaïne et cannabis, et un tabagisme évalué à 15 paquets-année.

Mr D. révèle une alcoolodépendance sévère, ancienne, débutée à l'âge de 12-13ans, dans un contexte familial très difficile avec un père éthylique chronique également. Sont associés des troubles de l'humeur avec syndrome dépressif fluctuant, suivi en psychiatrie, et une anxiété majeure avec insomnies, ainsi que des troubles du comportement comme l'existence d'achats compulsifs.

Il réalise de nombreuses cures de sevrages en hospitalisation et en institution, sous traitement classique de benzodiazépines/vitaminothérapie/hydratation, toutes vouées à l'échec dès sa sortie (toutes cures confondues il en réalise environ 15).

Lors de son dernier sevrage en institution il y a 6 mois, le baclofène lui est proposé et introduit selon un protocole assez lent (J1 : 1 cp x 2/j, J3 : 2 cp x 2/j, J6 : 80 mg/j) pour atteindre 80mg/j

répartis en 3 prises au bout d'une semaine. La dose de 80 mg/j est maintenue constante jusqu'à présent (répartie en 3cp/2cp/3cp de 10mg), sans y associer de « dose de secours ».

L'introduction est bien tolérée, il signale une légère somnolence non handicapante, transitoire.

A cette posologie il se dit spontanément « plus ouvert, plus calme », avec diminution de son anxiété et indirectement amélioration de sa tendance dépressive ancienne. Il poursuit néanmoins ses traitements anxiolytiques et antidépresseurs.

Quant à l'alcool, il signale une nette diminution du craving, mais partielle, avec persistance des tentations. Il admet alors maintenir une consommation modérée d'alcool qu'il dit maîtriser selon ses envies mais sans retomber dans la dépendance, et se sent « libéré ». Mais la crainte d'une rechute est bien présente et il envisage de lui-même une augmentation des posologies du baclofène.

Dans ce contexte en amélioration franche, il dit retrouver une vie sociale plus active et débute même une récente relation amoureuse.

Il signale une amélioration de ses performances sexuelles et de sa libido qu'il associe plus à son amélioration générale avec toutefois des troubles nouveaux de l'éjaculation (parfois précoces ou parfois difficile à obtenir). Les insomnies persistent avec posologies inchangées d'anxiolytiques. Sa consommation de cocaïne et de cannabis, déjà assez modérée, est restée stable mais son tabagisme est réduit de moitié assez spontanément sans effort véritable.

Devant cette efficacité, avec bonne tolérance sans somnolence, le patient est satisfait et dit rester maître de ses consommations mais augmente donc sa posologie de baclofène « pour en finir ».

3.5 Mr E., 43 ans

Mr E., 43 ans, est marié, a 2 enfants, électronicien-informaticien à la recherche d'un emploi, patient du Dr Bronner. Son expérience du baclofène se rapprochera de celle du Dr Ameisen.

Il présente un lourd passé d'alcoololo-dépendant, qui débute à l'âge de 14 ans comme réel traitement d'une anxiété chronique qui l'handicape dans sa vie sociale et professionnelle, allant

jusqu'à la consommation d'un litre de Pastis pur sur quelques heures seulement. Il s'y associe des épisodes de dépendances transitoires aux benzodiazépines, introduites pour l'anxiété et pour sa dépendance alcoolique. Il signale d'ailleurs un vagabondage médical à cette époque et des épisodes de convulsions lors de manque, ou d'apnée du sommeil lors de forts dosages. Il n'a ni dépendance aux opiacés ni au cannabis ni tabagique.

De nombreux traitements ont été tenté dont l'Acamprosate et la Naltrexone, très peu efficaces, associés aux benzodiazépines dont il est devenu dépendant, sans autre réel intérêt. D'autres méthodes se révéleront inefficaces : cures multiples pour sevrage « classique » dont un épisode d'hospitalisation à la demande d'un tiers (perçue comme une trahison), psychothérapies multiples, traitements antidépresseurs et neuroleptiques divers, homéopathie, hypnothérapie. Dans ce contexte d'échecs répétitifs, le patient reste toutefois volontaire et désire essayer le Baclofène, rendu attractif par sa médiatisation. Ainsi par des recherches sur Internet le patient découvre l'existence de ce traitement et trouvera par l'intermédiaire du forum Alcool et Baclofène, l'adresse d'un médecin à l'écoute et prescripteur de cette molécule hors AMM. Le Baclofène est donc introduit à domicile, il y a 5 mois selon un protocole classique d'augmentation progressive pour atteindre 60mg/j en une semaine jusqu'à atteindre la dose élevée de 270mg/j.

A partir de 80 mg/j, le patient ressent déjà un effet de « détente et de relaxation » du traitement, avec une certaine action anxiolytique qui améliore son état général, inhibant ce qu'il appelle une « agitation interne permanente », mais encore sans efficacité suffisante sur son craving.

A 270mg/j, dose maintenue un certain temps, le craving est très nettement amélioré mais le patient est encore soumis à des tentations de consommation, notamment lors des fêtes de fin d'année nécessitant des doses supplémentaires de baclofène.

La posologie est donc majorée à 300mg/j (environ 3mg/kg dans son cas), dose maximale et qu'il maintient actuellement depuis 2 semaines environ, répartie sur la journée en 7-7-7 comprimés de 10mg avec 3 interdoses de 3 cp, cette fois sans « dose secours » nécessaire.

C'est alors que le patient décrit un tournant, un « déclic » : il dit se sentir « totalement indifférent à l'alcool, mais surtout sans aucun effort » et reste totalement abstinent.

Il réalisera ainsi de lui-même un test risqué, déconseillé par son médecin : achat d'une bouteille de rhum et prise d'un verre chaque jour pendant quelques jours, « quasiment de force » : il se sentira alors « simplement indifférent, sans effort », sans tentation de reprendre une consommation régulière, et arrêtera simplement sa consommation.

Il rapporte par ailleurs une nette diminution de son anxiété, une humeur « stabilisée », se sent « plus posé, apaisé, relaxé », permettant la reprise d'une vie sociale plus riche, le retour de motivations diverses. Il précise aussi la diminution de sa « tension nerveuse » somatisée sous forme d' « impatiences dans les jambes », disparues.

Associée à son anxiété invalidante, le patient décrit une phobie du téléphone qui s'en verra également grandement améliorée.

Il signale une amélioration de la qualité de son sommeil, une augmentation de la libido avec amélioration de ses performances sexuelles, une amélioration de sa « conscience du monde réel, et de ses sens », il y associe même un état permettant le retour à une alimentation plus équilibrée avec nette perte de poids.

Le patient ne décrit pas d'effets secondaires gênants jusqu'à présent, mais regrette néanmoins une certaine somnolence ressentie dès l'introduction, dose dépendante, peu invalidante. Un traitement par Olmifon® (adrafinil) est tout de même introduit depuis 2 semaines à 2 cp/j permettant une légère amélioration. Par ailleurs la dose de 300mg/j était initialement répartie en 3 prises de 100mg chacune (soit 3 x 10 comprimés de 10mg), mais une somnolence excessive sera ressentie dans l'après-midi. Une meilleure répartition avec interdoses de 3 cp (7-3-7-3-7-3) lui permettra de retrouver un niveau de vigilance correct.

Mr E., se dit évidemment très heureux du baclofène, qu'il dit être le premier traitement réellement efficace, il « se sent normal », et annonce que sa « vie en dents de scie est désormais

stabilisée ». Son abstinence et les mêmes posologie restent d'actualités, à terme le patient déclare tout de même vouloir arrêter tout traitement si tout va bien.

Mai 2011, 3 mois après l'entretien, Mr E. se porte bien, il n'a plus aucune envie d'alcool, pèse 112kg, fait attention à ce qu'il mange, supporte bien le baclofène. Il est passé par un maximum de 300mg/j et baisse actuellement de 10 mg/semaine avec une tolérance parfaite.
A ce jour la prescription est de 260mg/j.

3.6 Mme F., 50 ans

Mme F. a 50 ans, elle est mariée, a deux enfants et elle est responsable d'un centre équestre, patiente du Dr Grangé.

Son alcoolo-dépendance débute il y a plus d'une dizaine d'années dans un contexte de syndrome anxio-dépressif majeur ancien avec crises d'angoisse fréquentes, associé à des difficultés familiales (notamment une conjugopathie) et financières. Elle présente également un tabagisme actif à 40 paquets-année environ, ainsi qu'une dépendance modérée aux benzodiazépines dans un second temps. Elle ne consomme pas d'opiacés.

Elle ne trouve aucun bénéfice à de nombreux sevrages hospitaliers classiques, avec rechutes systématiques. Elle fait notamment 2 cures en hôpital ainsi qu'une post-cure de 1 mois dans un établissement spécialisé du Sud, et poursuit depuis plusieurs années une psychanalyse avec une psychiatre.

Le baclofène lui est proposé par son alcoologue (Dr Grangé à Pasteur), et est introduit secondairement à un nouveau sevrage classique sous benzodiazépines il y a 2 ans selon un protocole d'introduction rapide pour atteindre progressivement une posologie quotidienne maximale de 180mg. Cette posologie sera ensuite adaptée et stabilisée à 100mg/j, dose actuelle.

La dose est répartie sur la journée : 4cp le matin et 6cp le soir avec une dose secours de 2 comprimés de 10mg en cas de majoration des tentations de consommation. Le baclofène est associé à la poursuite de son traitement anti-dépresseur habituel (Seroplex® 10 = escitalopram). Elle en tirera un profond dégoût de l'alcool avec diminution nette de son craving, aucune indifférence réelle ne sera néanmoins ressentie. La patiente cessera totalement sa consommation d'alcool fort, motivée par ce dégoût important.

Cependant au cours de l'entretien, la patiente finira par citer un « traitement » à base de plantes médicinales, conseillé par des amies bienveillantes..., qu'elle consomme quotidiennement à bonne dose pour traiter son anxiété et un cancer des cordes vocales selon ses dires, la posologie est difficilement évaluable.

Après vérification, cet « Elixir du Suédois », se révélera en fait être une macération de plantes aux vertus supposées... dépuratives et tonifiantes titrant à 17.5° !!!! (Certains élixirs du suédois titrant même à 40° d'alcool !!!). Notons que la patiente ne perçoit aucun dégoût dans ce cas précis...

Bref, l'efficacité du baclofène reste très relative chez cette patiente qui affirme pourtant une « disparition de son envie de consommer de l'alcool »...

Par ailleurs, elle ne signale aucune diminution de son anxiété, mais au contraire une majoration minime de celle-ci depuis son sevrage alcoolique (ou plutôt sa diminution de consommation). Sa consommation de benzodiazépine (notamment Valium® 3x5mg = diazépam) reste en effet stable. De même sa consommation tabagique n'est pas modifiée (environ 30 cigarettes par jour). Aucune amélioration de la libido ou des performances sexuelles n'est notée dans ce contexte de conjugopathie ancienne.

Elle signale pourtant une bonne amélioration en qualité et quantité de son sommeil permettant une diminution de sa consommation de Zolpidem®.

Concernant les effets indésirables éventuels, la patiente ne note pas de somnolence mais décrit ce qu'elle appelle des « manifestations d'alcool sec », mimant les effets d'une ivresse modérée sans

consommation d'alcool associée (légère euphorie et sensations vertigineuses), sensations majorées en cas d'angoisse associée.

Mme F. reste satisfaite de l'effet relatif du baclofène qu'elle poursuit depuis 2 ans lui permettant une consommation mesurée d'alcool, elle tient néanmoins à signaler le caractère utopique du livre du Dr Ameisen.

3.7 Mr G., 61 ans

Mr G., 61 ans, est marié, a 2 grands enfants, et est retraité du secteur commercial, avec un haut niveau socio-économique, patient du Dr Grangé.

Son addiction à l'alcool débute vers l'âge de 30 ans, d'origine d'abord sociale avec une consommation dans le cadre professionnel, associée à un contexte anxieux modéré ressenti notamment dans la sphère privée, jusqu'à une consommation quotidienne évaluée à 15 unités d'alcool.

Il réalise de très nombreuses cures en hôpital ou établissements spécialisés dans diverses régions, toutes vouées à l'échec, notamment, selon le patient, à cause du sujet de l'alcool qui y est abordé continuellement et limitant donc son détachement vis-à-vis du produit. Différentes benzodiazépines et l'Aotal® (acamprosate) ont également été tentés sans succès, associés à un suivi psychologique. Depuis 3 ans un traitement au long cours comprenant Propranolol (pour des varices oesophagiennes), Seresta® (oxazépan) (jusqu'à 120 mg/j) et Vitaminothérapie B1-B6 est introduit.

En Février 2010 lors d'une cure de sevrage traditionnelle sous Benzo./Vitaminothérapie à Altenberg, le Baclofène est introduit sur proposition de son alcoologue selon un protocole de majoration rapide des posologies pour atteindre 90mg/j (répartis en 3-3-3 cp/j) au bout d'une semaine.

L'effet ressenti est immédiat à partir de 90 mg/j mais partiel avec poursuite d'une consommation d'alcool plus modérée, estimant que la molécule seule ne suffit pas à une diminution totale du

craving. A l'introduction le patient ressent une somnolence légère transitoire avec quelques vertiges ainsi que des paresthésies des extrémités disparaissant peu à peu, effets indésirables peu gênants selon Mr G.

L'annonce fin 2010 du décès d'un ami proche des suites d'un alcoolisme chronique, associée à l'annonce de la découverte d'une cirrhose stade I avec varices oesophagiennes entraînent un « déclic » tant attendu par le patient qui décide alors de mettre fin à son addiction définitivement.

L'association du baclofène à 120mg/j (dose maximale administrée), sans dose bolus, et sa volonté permettent une disparition totale du craving, une indifférence totale à l'alcool selon le patient qui admet toutefois rester méfiant et craindre une rechute, se refusant donc toute nouvelle prise d'alcool.

Lors de l'entretien, Mr G. est totalement abstinent depuis 20 semaines et 3 jours avec « augmentation de sa joie de vivre », reprise « des envies et motivations », amélioration de sa vie sociale, ressenties également par son entourage. De même, le patient signale une diminution de son irritabilité et de son anxiété/angoisse.

Sa consommation tabagique reste stable (10,4 cigarettes/j en moyenne selon les calculs du patient). De même ses troubles anciens du sommeil et de l'érection restent inchangés.

Sa consommation de Seresta® est en nette réduction.

Le patient ne présente pas d'autre addiction ou trouble du comportement.

Compte tenu de sa cirrhose alcoolique, une surveillance biologique rapprochée révèle une nette amélioration de son bilan hépatique (UI/L) :

	Février 2010	Septembre 2010	Janvier 2011
γ GT	981	762	101
ALAT	99	51	19
ASAT	674	51	15

Le patient est donc satisfait du baclofène, dont l'efficacité est claire selon lui mais refuse le caractère utopique de la molécule annoncé par le Dr Ameisen, estimant que la volonté reste indispensable. Par ailleurs, actuellement sous 40 mg/j (2cp-2cp-0cp), le patient se sentant toujours libéré de l'emprise de l'alcool, désire poursuivre une diminution de la posologie du baclofène dans les semaines à venir craignant le remplacement d'une addiction par une autre, et espère une interruption totale de son traitement (hors propranolol).

3.8 Mme H., 52 ans

Mme H., 52 ans, est mariée, a 4 enfants à charge, et travaille comme aide maternelle dans une école, patiente du Dr Grangé.

La consommation alcoolique débute chez cette patiente en 1992 dans un contexte d'épisode anxio-dépressif sévère alimenté par une conjugopathie, une anxiété/angoisse ancienne, notamment la « peur d'être seule et non reconnue ».

Sa consommation d'alcool qu'elle décrit comme traitement anti-dépresseur s'élève à 2-3 bouteilles d'alcool par jour (75cl vin x 3/j ou autre).

Elle signale que sa « maladie », comme elle tient à la nommer, ne sera diagnostiquée par son généraliste qu'en 2000, date de début d'une prise en charge.

Suite à une cure en CHU en Janvier 2000, la patiente restera abstinente 3 ans sous Aotal® (acamprosate) et Seresta® (oxazépam) avant de rechuter, toujours dans un contexte de conjugopathie et d'entourage à risque.

La rechute sera difficile puisque Mme H. sera licenciée pour épisodes d'alcoolisation sur son lieu de travail, mais surtout, la garde de ses enfants lui sera retirée suite à la prononciation de son divorce.

A partir de 2005, la patiente « se reconstruit », avec un nouveau conjoint, une nouvelle cure à l'hôpital suivi de 3 mois de post-cure à Poitiers en centre spécialisé, sous Aotal®,

benzodiazépines, suivi psychologique, avant de rechuter une nouvelle fois en 2008 sur crise d'angoisse persistante.

Le traitement par Baclofène lui est alors proposé par son alcoologue et introduit suite à un sevrage traditionnel au CHU selon un protocole de majoration classique rapide pour atteindre la dose maximale de 80 mg/j en 1 semaine (répartis en 2cp-2cp-2cp-2cp).

La dose est secondairement stabilisée à 50mg/j (répartis en 1cp-1cp-1cp-2cp), avec une dose bolus de 20 mg en cas de poussée de craving.

La patiente est alors totalement abstinente depuis 2008, date d'introduction du baclofène.

Mme H. signale toutefois une nouvelle hospitalisation « préventive » en Octobre 2010 à Pasteur sans avoir repris sa consommation d'alcool, mais par peur d'une rechute.

Elle indique une très nette diminution du craving, avec une quasi indifférence à l'alcool, et même un dégoût de l'alcool. Elle se sent « plus stable, plus réfléchie, plus calme ».

La patiente estime que l'efficacité ressentie du baclofène est supérieure à l'Aotal® tant sur la dépendance alcoolique que sur le bien-être général par un effet plus stabilisant, l'effet de l'Aotal® étant « éphémère » selon elle.

Toutefois elle ne ressent que peu d'amélioration concernant son anxiété/angoisse ou relations sociales sous baclofène, estimant être plus aidée par la psychothérapie et l'oxazépam (Seresta®) qu'elle continue en parallèle à dose équivalente (Seresta® 10mg : 1 à 3 cp/j selon l'anxiété) et dont elle se sent dépendante, sans diminution possible des doses pour le moment.

Sommeil et libido sont améliorés tant en quantité qu'en qualité, ce qu'elle assimile à l'arrêt de l'alcool mais également au baclofène lui-même.

Aucune autre dépendance ou trouble comportemental n'est à signaler.

Concernant les effets indésirables, la patiente décrit des acouphènes ou « sensation d'oreilles bouchées », ainsi que quelques vertiges (sans véritable somnolence associée) toujours d'actualités mais transitoires (environ 10 min.) lors de la prise du médicament, mais qu'elle met volontiers en balance avec l'« amélioration de son bien-être général ».

Craignant une nouvelle dépendance médicamenteuse, la patiente refuse de majorer la posologie mais ressent pourtant un risque permanent de rechute nécessitant un effort continu plutôt dicté par une anxiété persistante que par une réelle envie de consommer, puisqu'elle rappelle la disparition de son craving. Elle décrit même un effet de seuil, de plateau, ou dose minimale efficace au-dessous de laquelle elle ne peut descendre sans avoir immédiatement une réapparition de son craving. Mme H. reste donc totalement abstinente depuis 4 ans sous 50mg/j de baclofène.

3.9 Mr I., 40 ans

Mr I., 40 ans, est marié, a 2 enfants et travaille comme éducateur spécialisé. Il pratique la peinture et la musique, patient du Dr Bronner.

Sa dépendance alcoolique débute il y a une dizaine d'années dans un contexte d'anxiété/angoisse chronique, et peur de l'échec présents depuis l'adolescence, associés plus tard à des impatiences gênantes des membres inférieurs. Une addiction ancienne au tabac sevrée laisse place rapidement à l'alcool qu'il utilise pour « se sentir bien », avec une consommation quasi exclusive en soirée après une journée de travail, sobre, soit l'ingestion de 2-3 litres de Bière forte entre 16h. et 18h. Ce tableau souvent retrouvé rappelle assez celui du Dr Ameisen où l'alcool est utilisé comme traitement anxiolytique, « du bien-être », et non comme outil d'autodestruction.

Les effets délétères de l'alcool sur sa vie sociale et surtout familiale nécessitent une prise en charge avec introduction de l'Aotal® (acamprosate) en 2007, maintenu pendant 1 an environ, jusqu'à une première rechute, associé à un suivi psychiatrique et une psychothérapie analytique. Puis 2 sevrages classiques sous benzodiazépines/vitaminothérapie à la clinique Ste Anne : échecs. Le suivi psychologique sera interrompu devant cette sensation d'inefficacité.

En janvier 2010, après lecture du « Dernier Verre » du Dr Ameisen, et en accord avec son médecin traitant, le baclofène est introduit selon un protocole classique autogéré, débutant par 1/2cp x3/j jusqu'à la dose de 90 mg/j après 2 semaines (répartis en 3cp-3cp-3cp).

L'introduction s'accompagne d'une légère somnolence avec quelques vertiges bien tolérés, et la sensation d'une odeur de sang, transitoires. Mr I. note également l'apparition ou la nette aggravation d'une pollakiurie diurne parfois invalidante, qui persiste toujours.

Dès 90 mg/j le patient décrit une diminution du craving mais seulement partielle, et une disparition totale des impatiences des membres inférieurs.

Après réduction spontanée des effets indésirables, la posologie est donc majorée à 150 mg/j avec une prise plus importante de la mi-journée décalée vers 14-15h. en prévision de son pic habituel de craving situé vers 16-17h. (soit une répartition en 5cp-5 à 7cp-5cp) : diminution nette du craving, mais « persistance de quelques envies sans crise franche, la consommation devient gérable ». Le patient décrit à cette dose un apaisement, une réduction de l'anxiété sous-jacente, une amélioration de son bien-être et de sa vie sociale et familiale. La consommation est contrôlée, et devient raisonnable sans poussée de craving mais une part résiduelle de craving et de culpabilité associée reste bien présente, nécessitant un effort d'abstinence.

Cependant Mr I. admet ne pas vouloir cesser toute consommation, et désire « garder une marge » de consommation permettant une alcoolisation occasionnelle pour « pouvoir s'échapper ». Ainsi l'idée d'une majoration de posologie du baclofène, permettant éventuellement une abstinence totale ne paraît pas être d'actualité, le patient admettant qu'il « ne se sent pas prêt ».

Le patient ne présente pas d'autre addiction (médicamenteuse, tabagique ou autre), mais présente des troubles du comportement type achats compulsifs sans amélioration franche sous baclofène.

Aucune modification du sommeil ou de la libido n'est à noter.

Mr I. décrit une sorte d'accoutumance au baclofène, et ressent une recrudescence actuelle de son craving malgré des doses actuelles assez élevées de baclofène, qu'il perçoit moins efficace qu'à son introduction. De même, il signale une sorte de dépendance psychologique au produit, et en possède sur lui en permanence, craignant une poussée inattendue de craving.

Dans ce contexte de syndrome anxio-dépressif sous-jacent avec ébauche de bipolarité, après 1 an ½ de traitement, le patient a retrouvé un bien-être physique/psychique perdu et une

consommation contrôlée d'alcool, mais présente toutefois un rapport à l'alcool restant borderline.

Le patient note que le « baclofène améliore mieux le mal-être que l'alcool » mais sans la sensation d'ivresse parfois recherchée. Une majoration des posologies est néanmoins envisagée à moyen terme.

Mr I, ayant été vu récemment, il n'y a pas de modification à signaler.
--

3.10 Mr J., 24 ans

Mr J., 24 ans, est célibataire, vit chez ses parents et travaille comme serveur dans un bar-restaurant, patient du Dr Bronner.

Ce jeune homme présente une polydépendance opioïdes/alcool d'installation progressive assez jeune. Le sujet est d'abord concentré vers la consommation de cannabis vers l'âge de 13 ans environ dans un contexte festif entre amis puis dérivant vers la consommation d'Ecstasy/Cocaïne et autres hallucinogènes (LSD/Kétamine/Mescaline/Cactus) lors de soirées Free Party, motivée également par un mal être général à l'adolescence.

A ces consommations plus ou moins régulières s'ajoutera depuis 6 ans une dépendance à l'Héroïne (sous forme fumée/humée/injectée) associée à une dépendance alcoolique.

En septembre 2010, Mr J. est interné en hôpital psychiatrique pour sevrage sous traitement symptomatique et Tercian® (cyamémazine). Ce séjour se révélera être un échec avec rechute et aggravation de l'addiction.

Sa consommation d'héroïne intense, jusqu'à 4 gr quotidiennement, le conduira à des déboires avec la justice : une activité de dealer et un braquage à main armée l'emmèneront devant les tribunaux où il acceptera un contrat pour obligation de soins lui permettant d'éviter l'incarcération, avec mise à l'épreuve durant 2 ans et port d'un bracelet électronique.

Le baclofène lui est alors proposé, et introduit depuis 2 mois, selon le protocole classique à domicile : 1/2cpx3/j à l'initiation jusqu'à 6cpx3/j soit 180mg/j après 10 jours environ (dose

actuelle) avec diminution progressive du craving. Une dose supérieure maximale de 210mg/j a été interrompue pour somnolence/vertiges gênants, avec diminution et stabilisation à 180 mg/j associés à 20mg supplémentaires en cas de besoin.

Lors de l'initiation, avec des doses inférieures ou égales à 180 mg/j, aucun effet indésirable n'est ressenti. Mr J. décrit à cette dose l'apparition d'une indifférence totale à l'alcool, une abstinence totale.

Concernant l'héroïne, un traitement substitutif par Subutex® (buprénorphine) est également introduit depuis 2 mois conjointement au baclofène. Le patient décrit là aussi une indifférence totale, avec absence totale de consommation d'héroïne depuis l'introduction du traitement, permettant même une décroissance rapide du Subutex® : 8mg durant les 2 premières semaines, puis 6mg, puis 4mg actuellement. Le patient désire même passer rapidement à 2 mg. Mr J. décrit une efficacité très rapide du baclofène dose-dépendante là encore, avec un syndrome de sevrage ressenti durant les 3 premiers jours suivant l'arrêt de l'héroïne, et une reprise immédiate du craving en cas d'oubli du baclofène.

Il signale ainsi une amélioration franche de son sommeil et de sa libido plutôt liée à l'interruption de l'héroïne en elle-même.

Il faut associer au baclofène, l'intérêt non négligeable d'une stabilisation générale avec retour au foyer parental et reprise d'une activité sportive et salariée. En effet le patient est serveur dans un bar/restaurant, il rapporte que cette activité occupe totalement son attention, et que le contact permanent de l'alcool n'entraîne aucune majoration de craving.

Cependant il faut noter une très forte majoration de sa consommation tabagique comme compensatrice, avec augmentation associée du craving au tabac (1 paquet/j).

De même il ne décrit aucun effet du baclofène concernant Cocaïne ou LSD, aucune diminution du craving, et admet accepter volontiers une prise pour le plaisir « de la défonce », « de ne rien comprendre ».

Enchanté par l'efficacité du baclofène concernant l'alcool et l'héroïne, Mr J. reste pour le moment totalement abstinent et désire poursuivre le traitement devant ces résultats très encourageants malgré une inefficacité totale sur tabac et Cocaïne/LSD. En fin d'entretien, le père du jeune homme viendra discrètement me confirmer en effet la poursuite d'une consommation de psychotropes encore la veille au soir...

2 mois après l'entretien, Mr J. hésite entre prise de baclofène et arrêt. Il reste dans une situation ambiguë alternant périodes de faible consommation d'héroïne avec baclofène et arrêt de baclofène avec consommation plus importante d'héroïne, tout en se demandant si le baclofène est réellement efficace.

3.11 Mr K., 60 ans

Mr K., 60 ans, est célibataire, vit seul en logement social, au chômage, guitariste de profession, patient du Dr Bronner.

Ce patient présente un parcours atypique : ayant fait des études de comptabilité, il devient finalement instituteur avant de se reconvertir dans l'animation socio-culturelle, qu'il quittera pour vivre de sa passion, la musique, devenant alors guitariste de profession.

En effet depuis sa jeunesse, le patient décrit une incapacité à se soumettre aux règles, aux contraintes, sous-tendue par un syndrome anxio-dépressif majeur et une peur de l'ennui, il décrit par ailleurs une désespérance profonde, une lassitude de l'échec et se sent en décalage avec la société (Cependant Mr K. refuse cette « étiquette », et dit ne pas se sentir triste du tout).

Ainsi débute un alcoolisme chronique à l'âge de 30 ans dans un contexte festif, social favorisé par son environnement artistique, et un caractère borderline.

Il estime avoir besoin d'être alcoolisé pour créer, composer et ne se sent vivre que lorsqu'il joue de la musique.

Après une tentative de sevrage alcoolique spontanée, à domicile, il y a une quinzaine d'années et qu'il maintient 6 mois, le patient rechute. De même, 2 cures de sevrage à l'hôpital de Haguenau, sous protocoles classiques Benzodiazépines/Vitaminothérapie, il y a 3 et 7 ans seront vouées à l'échec immédiat dès son retour à domicile. Le patient interrompra alors tout suivi psychologique et addictologique.

Le patient explique sa nécessité de consommation de « 3 biberons » (=bouteilles de 75 cl) de vin rouge quotidiennement pour se sentir bien et pouvoir composer.

Ainsi l'entretien, dans un appartement presque totalement vide où trône seulement une guitare, tourne rapidement à un monologue intellectualisé où le patient exprime une certaine aigreur, une fuite matérielle, une absence totale de plaisir de vivre hors de ses périodes de composition musicale, alcoolisées. Exprimant une certaine fierté à ne pas présenter d'anomalie biologique à son bilan hépatique, il cite des phrases telles : « si je suis en bonne santé, je ne sais pas quoi en faire », « je ne veux plus m'occuper de ma vie puisque sans plaisir ».

Dans ce contexte difficile, le baclofène lui est proposé par son médecin traitant et introduit de façon progressive il y a 1 an.

Cependant le traitement prend immédiatement une mauvaise direction pour une utilisation détournée: le patient refuse finalement toute idée de sevrage à l'alcool, seul moyen d'avoir du plaisir, il exprime son « envie d'être shooté », avec recherche de l'ivresse, et préfère maintenir les ivresses mais de façon plus contrôlée. Il utilise alors le baclofène à la recherche de confort et comme substitut du Valium® (diazépam) entre 2 alcoolisations pour minimiser les effets de sevrage : nausées/vomissements, tremblements, crampes.

Mr K. prend ainsi irrégulièrement le baclofène à raison de 20mg/j environ 2-3 fois par semaine, bénéficiant alors d'une détente musculaire, d'une sensation de bien-être presque euphorisante, type « alcool sec », sans effets indésirables perçus (le patient précise par ailleurs préférer ce traitement au Valium puisqu'il ne présente pas de contre-indication ou précaution d'emploi vis-à-vis de l'alcool).

Mr K. décrit une légère amélioration de son sommeil notamment en qualité, mais aucune action sur sa consommation tabagique ni sur sa libido.

Cette utilisation détournée sans action désirée sur le craving, permet donc néanmoins une amélioration du bien-être général même à petite dose mais dont l'utilisation se rapproche d'une nouvelle dépendance psychique.

3.12 Mr L., 42 ans

Mr L., 42 ans, vit en union libre, sans enfant, travaille dans le domaine informatique, et présente un lourd passé de polytoxicomanie, patient du Dr Bronner.

Sa toxicomanie débute vers l'âge de 17 ans par une consommation festive de cannabis associée à l'alcool et au tabac, puis dérive vers une dépendance à l'héroïne lors d'une phase punk/anarchiste avec une consommation en IV précoce, exclusive. La consommation s'intensifie rapidement et s'associe à la cocaïne, plus occasionnelle, aux dérivés pharmaceutiques opioïdes (Néocodion®-Codethyline...), puis s'associe plus tard à une dépendance aux benzodiazépines (Rohypnol®, Tranxène®, Lexomil®...). Il débute une prise en charge de sa dépendance à l'héroïne par une substitution sous Temgesic® (buprénorphine), sous Moscontin® (les deux en injections IV), puis sous Methadone®. Au décours de cette longue période il connaîtra 2 épisodes proches de l'overdose, des complications dermatologiques suite aux injections multiples, ainsi qu'une tentative de suicide médicamenteuse.

Après arrêt du tabac, et des benzodiazépines, il poursuit sa substitution sous Subutex®, d'abord en sublingual, puis sous forme de shoot IV qu'il associera à une consommation croissante d'alcool pour minimiser le phénomène de « descente ». Cette dépendance à l'alcool s'intensifie, et la consommation se concentre sur la soirée hors des horaires de travail (Picon Bière).

C'est en 2010, que Mr L., apprend l'existence du baclofène par l'intermédiaire des médias et de son médecin le Dr Bronner. Mr L. débute alors le baclofène, sans conviction, en Février 2010, selon un protocole habituel : ½ cp x 3/j jusqu'à 3 cp x 3/j en 9 jours soit 90mg/j.

Le patient ressent alors une diminution partielle du craving à l'alcool ainsi qu'une diminution du plaisir lié à la consommation d'alcool, et exprime un effet euphorisant transitoire à l'initiation du baclofène. La posologie est majorée à 120mg/j, accentuant les effets indésirables ressentis dès l'introduction : somnolence invalidante, modification transitoire du goût, quelques mouvements choréïques avec dysesthésies, ainsi que des acouphènes avec « sensation de tension dans les oreilles ». Le patient décrit même une impression croissante d'hypoacousie sous baclofène.

Ainsi Mr L., précise même devoir attendre ses périodes de congés pour envisager une majoration des posologies et donc obtenir une abstinence totale du fait d'une somnolence diurne invalidante.

Parallèlement, il expose une disparition du craving à l'alcool, un arrêt des shoots de Subutex® qu'il poursuit par une consommation orale d'abord à 16mg/j répartie en 2 fois par jour, puis 8 mg en une seule prise quotidienne per os actuellement. Il présente ainsi une abstinence totale à l'alcool et une diminution de moitié de sa consommation de Subutex® sans utilisation détournée.

Cette belle efficacité sur plusieurs mois, ainsi que la somnolence persistante, le pousse à diminuer la posologie de baclofène à 60mg/j, puis à arrêter totalement le traitement...il rechute alors fin 2010.

Le baclofène est donc réintroduit jusqu'à la dose efficace précédente : 120mg/j, puis stabilisé à 50 mg/j actuellement compte tenu des effets indésirables (50mg répartis en 1cp1/2 – 1cp1/2 – 2cp), sans dose « secours » en cas de majoration du craving. Sous cette dose, que le patient désire maintenir, le craving est diminué permettant une consommation occasionnelle et maîtrisée d'alcool, ainsi qu'une part de « dégoût à l'alcool », le maintien du Subutex® à mi-dose (8mg/j) sans reprise des shoots, et l'absence de somnolence invalidante (à noter une sensation modérée d'hypoacousie persistante).

Mr L. ne décrit pas de modification de son sommeil mais signale une diminution de sa libido et une diminution du plaisir sexuel.

Le patient ne décrit pas d'autre modification si ce n'est une amélioration générale de son bien être, une stabilisation générale, il désire donc maintenir ce traitement dont les posologies restent

limitées par une somnolence gênante à forte dose et estime avoir trouvé la « dose seuil » permettant une bonne balance efficacité/effets indésirables.

3.13 Mr M., 35 ans

Mr M., 35 ans, est célibataire, sans enfant, et actuellement au chômage, patient du Dr Bronner. Ce patient, à l'inverse des autres, ne présente pas de dépendance alcoolique mais une dépendance exclusive aux opiacés. Son passé toxicomane débute à l'âge de 16 ans par une consommation de cannabis, puis d'Héroïne à l'âge de 17 ans qu'il utilise précocement en injection intraveineuse. Sa consommation d'héroïne qui se majore progressivement (500mg quotidiennement) est assimilée par Mr M. à des déceptions amoureuses multiples, et un environnement à risque lors d'un séjour prolongé à Londres. A son retour en France, il substitue cette dépendance par une consommation de Skenan® (Sulfate de morphine), sous forme de shoot IV exclusivement (jusqu'à 2000mg/j !), et qu'il poursuit depuis 10 ans maintenant, dans un contexte psychologique complexe avec syndrome anxio-dépressif évident, avec perte importante de l'estime de soi, perte de l'élan vital, rumination. Par ailleurs Mr M. présente des troubles du comportement alimentaire sans effort vomitif de type « Binge Eating » depuis quelques années avec prise de poids contemporaine.

C'est en Septembre 2010, que le baclofène lui est proposé par son médecin traitant, dans ce contexte compulsif Opiacé + Alimentaire. L'initiation à domicile est autogérée, avec une augmentation très rapide, assez anarchique, jusqu'à 210 mg/j après 1 mois soit 7cp x 3 /j (dose maximale). Le patient décrit alors une « agitation » majorée, paradoxalement associée à une somnolence modérée, mais associée à une « diminution des compulsions ». Devant ce mal-être accentué, Mr M. diminue la posologie à 90 mg/j (soit 3cp x3/j) et déclare alors une disparition presque totale des épisodes de Binge Eating, notamment nocturnes, une diminution nette de sa consommation de Skenan® et du nombre d'injections quotidiennes.

Son poids s'en voit alors stabilisé : Mr M. retrouve son poids de forme en perdant 35 kg depuis l'introduction du baclofène et stabilise ses troubles alimentaires !

Toujours de façon anarchique, les posologies seront successivement majorées ou minorées selon le craving ou l'intensité des effets indésirables, allant brutalement de 90mg/j à 150mg/j puis 210mg/j avant de revenir à 160mg/j actuellement répartis en 6cp – 5cp – 5cp.

Ainsi lors des phases de dose maximales (210mg/j), le patient décrit des troubles digestifs (alternance diarrhée/constipation, spasmes douloureux), une somnolence modérée.

Lors des baisses brutales de posologie, voir une interruption brutale du traitement, le patient subira des crises d'angoisse violentes, une sensation de manque intense. Il décrit ainsi une réapparition immédiate de ses « pulsions et de son anxiété » à l'arrêt du traitement. De même il signale une raideur articulaire nocturne avec douleurs musculaires parfois insomniantes qu'il assimile à un phénomène de manque nocturne transitoire, disparaissant peu à peu à la reprise matinale du traitement. Mr M. estime donc que le baclofène entraîne un phénomène de dépendance et de manque, associé selon lui à une demi-vie courte de la molécule expliquant un délai d'action plus long à la première prise matinale, tandis que les doses d'entretien durant la journée seront d'action plus précoce.

Mr M., actuellement à 160mg/j de baclofène, décrit donc une diminution franche de sa consommation de Skenan® (2000mg/j → 500mg/j) avec diminution associée du nombre d'injection dans la journée (10 inj./j → 5 inj./j), une nette diminution des épisodes de Binge Eating, une diminution très nette de son anxiété avec retour d'un optimisme et d'un élan vital, avec réapparition de projets dont la reprise d'une activité professionnelle (fait qu'il pensait inimaginable il y a quelques mois), reprise d'une vie sociale (totalement interrompue), reprise d'une activité sportive. Le patient exprime un « changement de sa conception des choses », et dit dorénavant considérer nourriture et Skenan® comme des récompenses, des plaisirs qu'il peut s'accorder de façon maîtrisée, « raisonnée » et non plus comme des compulsions.

Aucun changement n'est signalé concernant sommeil et libido.

Paradoxalement, il signale cependant l'apparition d'une tendance modérée aux achats compulsifs, qu'il dit être raisonnable.

Ce patient complexe, présentant des troubles psychiques persistants, admet avoir retrouvé une « stabilisation générale » grâce au baclofène qui lui « remet sa vie d'équerre », et désire maintenir une posologie stable, conscient de son comportement « extrême » vis-à-vis de la molécule.

3.14 Tableau récapitulatif des entretiens qualitatifs

Les principales données des entretiens sont regroupées sous la forme des tableaux suivants :

Patients	Mr A., 42 ans	Mme B., 45 ans
Durée du ttt	3 mois	6 mois
Initiation Baclofène	Lors sevrage hospitalier, Rapide : J1 : 1 cp 10mg x 3/j, J2 : 2 cp x 3/j, J3 : 3cp x 3/j	A domicile, Rapide : J1 3 cp le matin, J2 : 3cp x 2/j, J3 : 3cp x 3/j
Dose Max	120 mg /j	160 mg /j
Dose actuelle	90 mg /j + 10mg si besoin	100 mg /j + 60 mg si besoin
Péripéties parcours	Réapparition immédiate des pulsions lors d'un arrêt transitoire avec reprise de la conso.	Modification du goût (sensation d'amertume)
Effet sur l'Alcool	Indifférence totale en 1 mois, disparition des pulsions. Absence de plaisir / dégoût lors d'une conso. d'alcool	Disparition des pulsions, persistance d'une conso. modérée, maîtrisée
Bien être / Modifications psychologiques	plus calme, concentré, mais sensation de ralentissement global	pas de changement franc, plus tonique
Etat Général	Asthénie à l'initiation et lors dose max	Amélioration tonicité, pas de somnolence
Modification de l'Anxiété	Diminution de l'anxiété, du syndrome dépressif	Pas de notion d'anxiété
Sommeil	Pas de changement	Amélioration qualité
Activité sexuelle	Amélioration des sensations mais apparition de retard à l'éjaculation	Diminution de la libido
Tabac	pas d'effet	Conso. stable
Cannabis	pas de conso.	Conso. stable, occasionnelle
Cocaïne	Pas de conso.	Diminution de pulsion, conso. occasionnelle
Autres Opiacés	Pas de conso.	160 mg/j nécessaire pour éliminer pulsion de cocaïne
Substitution	Subutex 16 mg, dose stable, diminution envisagée sous Baclo., dans une 2° temps seulement	Subutex 4-8 mg, dose stable mais sensation diminution plus facile
Injection	Pas d'inj.	Arrêt ancien des inj.
Benzodiazépines	pas de conso.	stable
Autres compulsions	pas de compulsion alimentaire ni d'achat	pas d'autre compulsion
Biologie	Amélioration du bilan hépatique	pas d'anomalie bio
Histoire des dépendances	Ethylique depuis 1 an sur contexte d'anxiété, en substitution des opiacés	Conso. OH depuis 2 ans + Opioides sur contexte d'ennui/solitude/sd. dépressif
Anciennes conso. / Sevrage	1 hospit. pour sevrage opiacés, 2 hospit pour sevrage OH - Conso Héroïne/Cocaïne pdt 5 ans	Conso. cannabis occasionnelle, conso. cocaïne IV "festive", conso. héroïne sevrée

Patients	Mr C., 54 ans	Mr D., 37 ans
Durée du ttt	Essai d'une semaine il y a 5 mois	6 mois
Initiation Baclofène	A domicile, assez lente : J1 1 cp x3 /j jusqu'à 3 x 3 cp/j sur 7 jours	Lors sevrage en institution, lente : J1 : 1 cp x 2/j, J3 : 2 cp x 2/j, J6 : 80 mg/j
Dose Max	90 mg /j	80 mg /j (actuel)
Dose actuelle		80 mg /j
Péripéties parcours	Echec : agressivité accrue, modification du comportement	néant
Effet sur l'Alcool	Tendance à l'augmentation des conso. !!	Tentation persistante à 80 mg/j, persistance conso. modérée
Bien être / Modifications psychologiques		plus calme, plus ouvert
Etat Général	Tbles de l'humeur	Asthénie légère à l'initiation, transitoire
Modification de l'Anxiété		Diminution de l'anxiété, du sd dépressif
Sommeil	Pas de changement	Insomnie persistante
Activité sexuelle		Amélioration des performances mais apparition de trouble de l'éjaculation
Tabac		Diminution de moitié
Cannabis		conso. Occasionnelle
Cocaïne	Conso. occasionnelle	Pas de conso.
Autres Opiacés		Pas de conso.
Substitution	Subutex 8 - 12 mg	néant
Injection	Arrêt ancien des inj.	Arrêt ancien des inj.
Benzodiazépines		stable
Autres compulsions	pas d'autre compulsion	Tendance persistante aux achats compulsifs
Biologie	pas d'anomalie bio	inconnue
Histoire des dépendances	Conso. OH depuis 10 ans + Opioides sur contexte dépressif, et notion post-traumatique, insomnie	Ancienne conso. d'héroïne sevrée et occasionnelle cocaïne + cannabis
Anciennes conso. / Sevrage		Ethylisme sévère depuis l'âge de 13 ans, père éthylique, cures multiples inefficaces, conso. d'héroïne sevrée

Patients	Mr E., 43 ans	Mme F., 50 ans
Durée du ttt	5 mois	2 ans
Initiation Baclofène	A domicile, protocole standard (60mg sur 7j)	Suite à un sevrage hospitalier classique, introduction rapide
Dose Max	300 mg/j (actuel)	180 mg/j
Dose actuelle	300 mg/j	100 mg/j
Péripéties parcours	Persistance des tentations à 270mg : passage à 300 mg, amélioration des différents sens	Conso. persistante d'OH mais déguisée (sous forme de traitement homéopathique)
Effet sur l'Alcool	Indifférence totale, sans effort	Dégoût de l'alcool, diminution du craving (pas d'indifférence)
Bien être / Modifications psychologiques	plus calme, apaisé, reprise d'une vie sociale, meilleure conscience du monde environnant	pas d'amélioration du bien-être général
Etat Général	Somnolence modérée	persistance anxiété
Modification de l'Anxiété	Diminution de l'anxiété, des phobies	persistance anxiété, voire majoration depuis sevrage OH
Sommeil	Amélioration en qualité+quantité	Amélioration en qualité+quantité
Activité sexuelle	Amélioration libido, amélioration performances et plaisir	Pas de changement (conjugopathie)
Tabac	pas de conso.	pas de changement
Cannabis	pas de conso.	pas de conso.
Cocaïne	pas de conso.	pas de conso.
Autres Opiacés	pas de conso.	pas de conso.
Substitution	Néant	néant
Injection	pas d'inj.	pas d'inj.
Benzodiazépines	diminution de la conso.	stable
Autres compulsions	pas d'autre compulsions	pas d'autre compulsions
Biologie	Inconnue	inconnue
Histoire des dépendances	Ethylisme depuis 30 ans sur contexte d'anxiété	Ethylisme depuis 10 ans sur contexte d'anxiété, crises d'angoisse, sd. dépressif
Anciennes conso. / Sevrage	Cures, benzo., psychothérapies, hypnothérapie, Acamprosate et Naltrexone inefficaces	Cures/rechutes multiples, psychanalyse

Patients	Mr G., 61 ans	Mme H., 52 ans
Durée du ttt	1 an	3 ans
Initiation Baclofène	Suite à un sevrage hospitalier classique, introduction très rapide (120mg sur 7j)	Suite à un sevrage hospitalier classique, protocole classique (60mg sur 7j)
Dose Max	120 mg/j	80 mg/j
Dose actuelle	40 mg/j	50 mg/j
Péripiétés parcours	Abstinence totale seulement secondaire après plusieurs semaines de ttt	Hospitalisation en addicto. sans reprise d'OH mais sur majoration anxiété et risque de rechute
Effet sur l'Alcool	Diminution du craving, maintien de l'abstinence, pas d'indifférence totale	Abstinence totale depuis introduction, disparition du craving mais peur de la rechute
Bien être / Modifications psychologiques	amélioration du bien-être, de la joie de vivre, des relations, plus calme	plus calme, rassurée mais pas de changement de la vie sociale, se sent "stabilisée"
Etat Général	amélioration générale, phénomène de vertiges, paresthésies, somnolence légère aux fortes doses	Phénomène de vertiges, troubles de l'audition, asthénie soudaine et transitoire
Modification de l'Anxiété	diminution de l'anxiété/angoisse	diminution minime anxiété
Sommeil	Tbles du sommeil persistants	Amélioration en qualité+quantité
Activité sexuelle	Pas de changement (troubles anciens)	Amélioration libido, et qualité des rapports
Tabac	Stable, diminution minime	pas de conso.
Cannabis	pas de conso.	pas de conso.
Cocaïne	pas de conso.	pas de conso.
Autres Opiacés	pas de conso.	pas de conso.
Substitution	Néant	néant
Injection	pas d'inj.	pas d'inj.
Benzodiazépines	diminution de la conso. minime	stable
Autres compulsions	pas d'autre compulsions	pas d'autre compulsions
Biologie	nette amélioration du bilan hépatique	inconnue
Histoire des dépendances	Ethylisme "mondain" depuis 30 ans, avec anxiété sous-jacente	Ethylisme depuis 19 ans sur sd. dépressif et conjugopathie, anxiété majeure et crises d'angoisse
Anciennes conso. / Sevrage	Cures/Rechutes/Benzo/Suivis psy. multiples	Cures/psychothérapies/Benz/Aotal peu efficaces

Patients	Mr I., 40 ans	Mr J., 24 ans
Durée du ttt	1 an ½	2 mois
Initiation Baclofène	A domicile, augmentation lente autogérée (90mg sur 2 sem)	A domicile, augmentation autogérée très rapide (180mg sur 7j)
Dose Max	150 mg/j (actuel)	230 mg/j
Dose actuelle	150 mg/j	180 mg/j + 20 mg si besoin
Péripéties parcours	Envies persistantes mais refus d'une majoration de posologie pour permettre des alcoolisations	Introduction sur obligation judiciaire de traitement
Effet sur l'Alcool	Diminution partielle du craving, consommation d'alcool contrôlée	Abstinence, indifférence totale à l'alcool
Bien être / Modifications psychologiques	Diminution de l'anxiété, retour à une vie sociale et familiale normale, mais culpabilité persistante	amélioration du bien-être
Etat Général	Somnolence/vertiges transitoires. Pollakiurie persistante. Disparition des impatiences	Somnolence/Vertiges à 230 mg/j
Modification de l'Anxiété	Diminution de l'anxiété, du syndrome dépressif	Pas de réelle anxiété sous-jacente
Sommeil	Pas de changement	Amélioration indirecte
Activité sexuelle	Pas de changement	Amélioration indirecte
Tabac	Pas de conso.	Forte augmentation de la conso.
Cannabis	Pas de conso.	Très occasionnelle
Cocaïne	Pas de conso.	Conso. festive persistante
Autres Opiacés	Pas de conso.	Arrêt de l'Héroïne
Substitution	Néant	Subutex depuis 2 mois en décroissance (8 puis 4 mg actuellement)
Injection	pas d'inj.	Arrêt des injections
Benzodiazépines	Néant	néant
Autres compulsions	persistance des achats compulsifs	persistance du craving pour cocaïne et LSD
Biologie	pas d'anomalie bio	pas d'anomalie bio
Histoire des dépendances	Ethylisme depuis 10 ans sur contexte d'anxiété, sd. anxio-dépressif voire bipolaire	Polydépendance initialement festive (Cannabis/cocaïne/héroïne/ecstasy/LSD/Mescaline...), alcoolisme secondaire
Anciennes conso. / Sevrage	Cures/Benzo./Suivi Psychiatrique/Psychothérapie/Aotal inefficaces	Séjour en Hop. Psychiatrique/rechute puis obligation judiciaire de ttt sinon incarcération

Patients	Mr K., 60 ans	Mr L., 42 ans
Durée du ttt	1 an	1 an 1/2
Initiation Baclofène	A domicile, augmentation très modérée, anarchique, autogérée pour utilisation détournée	A domicile, selon protocole habituel (90mg sur 9 j)
Dose Max	30 mg/j	120 mg/j
Dose actuelle	Conso. irrégulière de 20mg/j	50 mg/j
Péripéties parcours	Prise du ttt seulement si besoin selon l'activité sociale prévue	Rechute lors d'une diminution des doses, posologies limitées par somnolence
Effet sur l'Alcool	Pas d'action sur le craving, utilisé pour le "confort" en substitut des benzo.	Bonne diminution du craving avec poursuite d'une consommation contrôlée, dégoût modéré
Bien être / Modifications psychologiques	permet une "détente", évite sensation de sevrage entre 2 alcoolisations	stabilisation générale, amélioration de l'anxiété
Etat Général	léger vertige type "shoot" recherché	Effet euphorisant à l'initiation puis somnolence, dysesthésies, acouphènes/hypoacousie
Modification de l'Anxiété	pas de changement	diminution sd. anxio-dépressif
Sommeil	légère amélioration qualité	pas de changement
Activité sexuelle	Pas de changement	Diminution libido et plaisir
Tabac	Stable	arrêt antérieur
Cannabis	pas de conso.	pas de conso. (ancienne)
Cocaïne	pas de conso.	pas de conso. (ancienne)
Autres Opiacés	pas de conso.	pas de conso. (ancienne)
Substitution	Néant	Subutex depuis environ 20 ans, diminution de moitié sous baclofène (16mg→8mg)
Injection	pas d'inj.	Arrêt des inj. de Subutex
Benzodiazépines	diminution de la conso.	néant
Autres compulsions	pas d'autre compulsions	pas d'autre compulsions
Biologie	Inconnue	inconnue
Histoire des dépendances	Alcoolisme depuis 30 ans d'abord festif/social, avec but "artistique" sur contexte d'angoisse/anxiété	Polytoxicomanie depuis l'âge de 18 ans, secondairement associée à l'alcool depuis 20 ans
Anciennes conso. / Sevrage	Cures/Rechutes/Benzo./Suivi Psy mais refus du sevrage	Echecs multiples de substitutions aux opiacés/sevrages multiples à domicile pour tabac-benzo-alcool-opiacés

Patients	Mr M., 35 ans
Durée du ttt	9 mois
Initiation Baclofène	A domicile, augmentation autogérée très rapide avec modifications rapides/fréquentes
Dose Max	210 mg/j (après 1 mois slmt)
Dose actuelle	160 mg/j
Péripéties parcours	Modifications anarchiques des posologies avec crises d'angoisse lors de diminutions trop rapides
Effet sur l'Alcool	pas de conso. d'alcool
Bien être / Modifications psychologiques	amélioration globale de l'humeur, reprise d'une vie sociale, stabilisation
Etat Général	Somnolence/Tb. digestifs aux doses max. et crampes musculaires/angoisse à l'arrêt
Modification de l'Anxiété	diminution du sd. anxio-dépressif, stabilisation du poids
Sommeil	Douleurs musculaires/articulaires nocturnes
Activité sexuelle	pas de changement
Tabac	diminution/stabilisation de conso.
Cannabis	pas de conso. (ancienne)
Cocaïne	pas de conso. (ancienne)
Autres Opiacés	Héroïne substituée par Skenan exclusivement en IV
Substitution	Diminution du Skenan sous baclofène (2000mg→500mg /j en IV)
Injection	Diminution des inj.
Benzodiazépines	néant
Autres compulsions	Disparition du Binge Eating mais tendance aux achats compulsifs
Biologie	inconnue
Histoire des dépendances	Dépendance à l'Héroïne depuis l'âge de 17 ans, relais par Skenan en shoot exclusif depuis 10 ans
Anciennes conso. / Sevrage	Conso. variable sans sevrage réel

4. Discussion

Actuellement, aucun médicament ne traite efficacement la pathologie alcoolique à long terme. Il est donc intéressant d'élargir l'arsenal thérapeutique dans le domaine de l'alcoolodépendance et de n'écarter aucune possibilité de nouveau traitement compte tenu du nombre important de rechutes au cours de la première année d'abstinence, même en présence d'un traitement du maintien de l'abstinence.

4.1 Intérêts

L'intérêt de cette étude purement qualitative, descriptive était de se mettre au plus proche du patient pour observer son ressenti face au baclofène, d'analyser le profil de chaque patient ainsi que sa réponse et son attitude face au traitement selon l'addiction concernée.

Certaines caractéristiques fréquemment retrouvées émergent de cette étude :

- **Diminution du craving** : il est évidemment le facteur le plus important. Une très grande majorité des patients interrogés exprime en effet une nette diminution de leur craving, permettant parfois même une totale indifférence à l'alcool. Cet effet paraît également encourageant sur les opiacés, malgré des avis plus divergents.

Certains cas seront en effet spectaculaires, quand on tient compte de leur passé souvent difficile, semés de rechutes malgré de réelles motivations et traitements variés ou soutien psychologique.

A part, le cas de Mr C. qui n'aura pas bien toléré le baclofène, et Mr K. recherchant seulement une utilisation détournée du traitement, tous décrivent une diminution variable mais franche de leur craving allant de l'indifférence totale (Mr A., Mr E.) à une diminution permettant une

abstinence totale mais nécessitant un certain effort de volonté (Mr D., Mr G., Mr J., Mme H.) ou une consommation contrôlée (Mme B., Mme F., Mr I., Mr L., Mr M.).

Cette effet anti-craving est bien illustré quand certains patients dubitatifs réalisent des tests risqués sur l'efficacité du baclofène : en effet, par des consommations forcées d'alcool, Mr A. et Mr E. désirent observer s'il survient une rechute de leur dépendance, sans succès...De même, un arrêt précoce du traitement fera céder Mr A., qui le reprendra donc aussitôt.

Ainsi tous ces entretiens sont assez troublants, parfois poignants : les patients décrivent une efficacité réelle qui leur a permis un changement de mode de vie, de comportement, parfois même une introspection profonde après des années d'échec. Tous comparent spontanément l'efficacité du baclofène à la médiocrité de nombreux autres traitements et s'étonnent des lenteurs de l'industrie pharmaceutiques et des instances sanitaires dans le développement du baclofène et de son extension d'AMM.

- **Consommation contrôlée** : lorsque le craving n'est que partiellement réduit, les patients lui reconnaissent tout de même la possibilité d'une consommation plus contrôlée, raisonnée, permettant une activité sociale plus stable, en résistant à ce qui paraît être des « poussées de craving » favorisées par le contexte psychique temporaire du patient, ou par son environnement. Ainsi un nouveau concept pourrait être émis : l'abstinence totale ne serait pas nécessaire pour traiter tous les troubles alcooliques.

Nous avons vu que les cas de Mme B., Mme F., Mr I., Mr L., Mr M. ont transformé leur addiction en une consommation contrôlée. Certains aiment en effet pouvoir se permettre une alcoolisation aigue « légère » occasionnelle ou une « défonce » sous opiacés pour le plaisir d'être désinhibé, pour libérer leur esprit de contraintes ou idées oppressantes souvent dans des contextes de syndrome anxio-dépressif persistant sous-jacents. Et ceci toujours dans une perspective « raisonnable », évitant une dépendance au produit quel qu'il soit. Cette conduite qui peut paraître à risque, permet pourtant au long terme une consommation largement moindre,

moins nocive pour l'organisme, une prise de distance par rapport à l'élément addictogène, tout en conservant les « effets positifs » recherchés de la substance. Mr M. admet par exemple poursuivre une consommation d'opiacés occasionnelle pour son plaisir, comme « récompense » à son changement global et ne conçoit plus la substance comme un besoin, une soumission mais comme « un petit plaisir qu'il peut s'offrir de temps à autre » selon ses mots.

- **Effet anxiolytique, effet stabilisateur, détente musculaire** : l'aspect anxiolytique du baclofène est l'aspect associé le plus fréquemment retrouvé. En effet tous les patients répondeurs expriment un apaisement, une stabilisation de l'humeur, voir même un effet anti-dépresseur pour certains. Ce mieux-être s'accompagne généralement d'une détente musculaire, effet connu et attendu puisque faisant l'objet de l'AMM actuelle.

Mr E., dont le cas rappelle celui du Dr Ameisen, présente une grande amélioration de son anxiété sous-jacente et une disparition totale des contractures musculaires qui semblent en découler. En fait tous décrivent une efficacité sur leur anxiété, caractéristique souvent retrouvée dans ce contexte de dépendance (Notons que Mme B. ne décrit pas d'anxiété selon elle, et que Mme F. signale un effet anxiolytique plus efficace avec l'alcool).

Une majorité des patients, Mr A., Mr E. et Mme H. sont ceux qui l'expriment le plus clairement, décrivent une stabilisation globale, limitant les modifications franches de leur humeur, quasiment « lithium like », avec un meilleur contrôle des émotions, de leur concentration.

Une des preuves de cet effet anxiolytique est la diminution de posologie des benzodiazépines sous baclofène chez certains patients (Mr E., Mr G., et Mr K.).

On peut d'ailleurs se poser la question de la part de l'effet anxiolytique dans l'efficacité du baclofène.

- **Profil des patients** : L'aspect anxiolytique de la molécule permet de dessiner un profil type de patient qui répondront le mieux au traitement. En effet tous les « bons répondeurs » présentent

une anxiété majeure, souvent ancienne et invalidante depuis l'enfance, parfois accompagnée de crises d'angoisse. Cette anxiété, souvent source de l'addiction elle-même, que ce soit à l'alcool ou autre, est évidemment une des clés du traitement de l'alcoolodépendance. Ainsi, les patients les plus anxieux, ont tendance à être les mieux soulagés par le baclofène, avec un meilleur effet associé sur le craving. Nous pourrions même aller plus loin en disant que les patients moins réceptifs sont finalement ceux qui présentent une anxiété mais associée à un syndrome dépressif plus sévère non contrôlé, voir d'autres troubles psychiatriques tels qu'un trouble bipolaire probable. Ainsi des patients tels que Mme F., Mr K., Mr I. ou Mr M. présentent un contexte psychiatrique plus complexe, une gestion du baclofène un peu détournée, et nécessiteraient certainement une prise en charge psychologique supplémentaire, qu'ils refusent parfois.

- Effet dose-dépendant, effet seuil, notion de plateau et de posologie minimale efficace : tous décrivent un effet progressif du baclofène sur leur craving, proportionnel à la posologie. De plus l'efficacité augmente jusqu'à obtenir un effet maximal, permettant la disparition de tout craving, et « l'indifférence totale » au produit addictogène comme l'expriment certains patients. On retrouve souvent également la nécessité de passer à une dose maximale pour ressentir un « dé clic » avant de pouvoir redescendre doucement à la dose minimale efficace : une dose inférieure entraînant une reprise du craving, et une dose supérieure aucun effet positif supplémentaire, voire une majoration des effets indésirables. Ainsi cette dose minimale efficace, souvent maintenue au long cours, est régulièrement inférieure à la dose « dé clic » laissant imaginer une normalisation des circuits neuronaux.

Cette posologie minimale efficace est totalement variable d'un patient à l'autre, et il est difficile de statuer sur d'éventuelles corrélations entre posologie et poids/sexe/sévérité de la dépendance, bien que le poids soit probablement un facteur important.

De même, il me paraît paradoxal de limiter les études à des posologies maximales à ne pas dépasser tant l'adaptation de la posologie reste complexe et individuelle pour obtenir une

efficacité réelle (les doses efficaces restent souvent supérieures à 200 mg/j), il en est de même pour les effets indésirables.

Ainsi Mr E., aujourd'hui totalement abstinent malgré une dépendance très sévère et ancienne, oscille entre 260 et 320mg de baclofène quotidiennement pour obtenir une indifférence totale à l'alcool, il présente l'amélioration la plus spectaculaire de tous. On est bien loin des 80mg préconisés! Notons que si l'on tient compte du poids du patient (120kg), la posologie revient à 2.5 mg/kg environ, soit une posologie plus « raisonnable », inférieure à celle employée par le Dr Ameisen (3.6 mg/kg max), ou à celle utilisée dans certaines études chez l'animal (parfois 10 mg/kg). Au contraire, chez Mr G., une posologie de 40 mg/j soit 0.5 mg/kg chez ce patient, suffiront à maintenir une abstinence à l'alcool (néanmoins avec un certain effort de volonté).

- Effets secondaires souvent minimes et transitoires (sommolence, vertiges, pollakiurie, modification du goût, acouphènes, paresthésies) : la grande majorité des patients décrit l'apparition d'effets indésirables à l'initiation du traitement ou pour des doses très élevées, type somnolence/vertiges, mais le plus souvent transitoires et bénins. Notons par ailleurs qu'il est difficile d'établir une règle concernant les troubles du sommeil ou l'activité sexuelle.

L'initiation du traitement et les variations de posologies doivent donc se faire progressivement pour minimiser au mieux le risque d'effets indésirables qui paraît reposer également sur une sensibilité individuelle à la molécule. En effet certains comme Mr I., présentent des effets indésirables malgré une augmentation lente et progressive, quand d'autres patients tel que Mr J. auront une très bonne tolérance malgré une augmentation très rapide, et ceci pour un poids comparable.

En cas de persistance, la simple diminution de posologie (chez Mr L. par exemple), ou l'association d'autre traitement (ex : Olmifon® chez Mr E.), se révéleront être efficaces et suffisants. Ainsi les patients exposent un très bon rapport efficacité/effets indésirables.

Comme nous l'avons dit précédemment, la gestion des effets indésirables, toujours bénins ici, restent de toute façon dominée par les motivations et choix de chacun.

Notons toutefois l'effet paradoxal du baclofène chez Mr C. avec majoration de son agressivité, nécessitant l'arrêt du traitement qui permettra un retour rapide à la normale.

L'acamprosate et la naltrexone sont des traitements dont l'AMM recommande une durée de prescription de un an et 3 mois respectivement, à l'efficacité et la tolérance discutables.

Pourtant, lorsque ceux-ci sont efficaces, leur interruption entraîne une rechute souvent rapide, confirmant que l'alcool-dépendance reste une pathologie chronique nécessitant un traitement efficace, et maintenu sur de plus longues durées.

Il serait donc important de proposer une aide efficace au maintien de l'abstinence sur le long cours, bien tolérée et sans contre-indication invalidante (notamment hépatique) en accompagnement d'un soutien psychothérapeutique restant bien sûr indispensable.

- Effets plus variables mais encourageants sur opiacés et autres troubles du comportement :

les patients dépendants à l'héroïne ou cocaïne admettent une nette efficacité du baclofène, mais avec une variabilité plus importante que dans la dépendance alcoolique.

La diminution de la cocaïne chez Mme B., de l'héroïne chez Mr J., du Subutex® chez Mr L., du Skenan® chez Mr M. et Mr J. sont très encourageants.

De plus, notons un signe particulièrement significatif : l'arrêt des injections IV (d'héroïne et cocaïne chez Mr J., de Subutex® chez Mr L.) ou la diminution franche (4 fois moins) des injections IV de Skenan® chez Mr M. L'injection doit en effet être considérée comme un critère important de dépendance sévère.

Le baclofène fait l'objet d'études cliniques testant également son efficacité sur les comportements compulsifs et dans la réduction du craving notamment à la cocaïne avec des résultats très encourageants quant à la baisse de l'appétence à la drogue (118, 119).

Le GABA, neuromédiateur inhibiteur capable de moduler l'activité des neurones dopaminergiques du système mésocorticolimbique, agirait comme nous l'avons vu sur les effets addictogènes de l'alcool ou tout autre substance psycho-active comme la cocaïne par suppression des effets renforçateurs. (100, 120)

Des tests réalisés en laboratoire sur des rongeurs montrent que le baclofène atténuerait également l'auto-administration d'héroïne et de cocaïne. (121, 122)

De même, certains troubles du comportement sont améliorés, au moins en partie : notamment phobie du téléphone et achats compulsifs chez Mr I., troubles alimentaires chez Mr M.

Ces résultats suscitent un espoir important pour les patients, et il devient, dorénavant, urgent de mener une étude clinique de grande ampleur afin d'estimer l'efficacité réelle de ce médicament dans l'addiction et d'envisager un renouvellement d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

4.2 Limites

Il s'agit ici d'une **étude descriptive**, qualitative et qui s'accompagne donc de certains biais inhérents à ce type d'étude. Néanmoins il ne s'agissait pas ici d'exposer des statistiques sur l'efficacité du baclofène ou sa tolérance, mais bien de décrire, dans le contexte de la médecine générale, le ressenti même des patients, de transmettre une émotion, un avis, et non un simple chiffre qui reste l'apanage de grandes études en double aveugle contre placebo, évidemment indispensables mais réalisables en pratique par l'industrie pharmaceutique elle-même puisque nécessitant de lourds moyens en financements, en temps, et en patients pour être significatives. Cette étude de médecine générale s'adresse donc à des patients de médecine générale, ainsi la population étudiée en ressort assez restreinte et très variée, et non répartie selon quelques critères mais au contraire au « tout-venant »: âge, sexe, milieux sociaux, état de santé général, addictions diverses présentées, profils psychologiques, durée d'administration du baclofène, ce qui en fait également son intérêt. Tout patient interrogé a donc été sélectionné pour le simple fait d'avoir été

ou d'être encore traité par baclofène, sans distinction de réussite ou d'échec du traitement. Ces **biais de sélection ou de mesure** ainsi que le **faible échantillon** observé sont donc inhérents à l'étude, mais finalement peu gênants compte tenu de l'objectif de ce travail purement descriptif. Des études quantitatives au long cours, à grande échelle, en double aveugle contre placebo manquent cruellement pour espérer un élargissement de l'AMM du baclofène et objectiver une efficacité réelle et une bonne tolérance. Mais le manque d'intérêt financier des firmes pharmaceutiques retarde les avancées dans le domaine.

Cette étude peut néanmoins présenter d'autres limites :

- un certain **biais médiatique** intervient ici : en effet une partie des patients interrogés dont la curiosité et l'espoir ont été attisés par les médias et notamment par la sortie du livre du Dr Ameisen « Le Dernier Verre » (91), ont fait eux-mêmes la démarche de rechercher le produit baclofène, de rechercher un médecin prescripteur voulant bien délivrer le baclofène hors AMM. Ainsi de nombreux forums Internet apparaissent, alimentés également par le « bouche à oreilles », parfois avec un certain biais d'information.

Les patients se retrouvent alors acteurs de leurs dépendances et de leurs traitements, ce qui privilégie les patients motivés, volontaires, et accentue l'effet placebo de la molécule.

De plus il faut remarquer que le baclofène intervient souvent comme traitement « de la dernière chance » après de nombreux échecs, et concentre ainsi tout l'espoir de guérison des patients.

Bien que nécessaire et bénéfique pour le patient, l'efficacité même de la molécule en est donc un peu travestie.

- on peut distinguer un autre « **biais motivationnel** » pour la gestion des effets indésirables : nous avons vu que l'utilisation du baclofène était souvent soumise à une balance efficacité/effets indésirables individuelle, que chaque patient peut ajuster selon ses motivations réelles. Ainsi les effets indésirables seront toujours mieux supportés et minimisés par les patients très motivés, qui

mettront de côté l'aspect négatif éventuel pour ne mettre en exergue que le bénéfice direct de leur diminution de craving. Au contraire, un patient désirant peut être conserver une consommation maîtrisée et régulière d'alcool, ou autre élément addictogène, pourra faire le choix d'une posologie plus faible de baclofène et donc une gestion plus fine de son craving, il avancera souvent dans ce cas une place plus gênante des effets indésirables l'obligeant à une posologie modérée. Citons par exemple le cas de Mr J., qui oscille encore entre ces 2 attitudes concernant les opiacés et dont les motivations ne sont pas clairement définies.

- de même notons un **effet potentiellement détourné** du baclofène : le dogme du « zéro alcool » nécessaire lors d'une alcoolo-dépendance n'est plus universel, et certains patients retrouvent une consommation contrôlée mais persistante sous baclofène. Ces patients ne sont donc pas abstinents, et bien que beaucoup plus modérés les effets secondaires et risques de l'alcool (ou autre substance) persistent.

Reste à définir s'il s'agit d'un réel inconvénient ou plutôt une nouvelle solution de prise en charge par simple réduction du risque, ce qui paraît être une grande avancée dans le domaine de l'addictologie.

Cependant, il existe également certains cas comme Mr K. qui ont une utilisation détournée du baclofène pour leur simple confort entre 2 alcoolisations aiguës (remède de la « gueule de bois » selon ses termes), avec persistance d'une consommation excessive d'alcool (ici persistance d'une consommation de 3 litres de vin par jour). Notons que ce cas reste isolé.

- l'effet du baclofène reste **très discutable concernant le tabac**, aucun patient ne décrit une amélioration franche de sa consommation. De même, bien que plus encourageant, les résultats sont variables au sujet de la dépendance aux opiacés. Toutefois il en ressort une modification des consommations, avec parfois de beaux succès.

- les **modalités de prescription** restent assez floues : nous avons vu que l'introduction se devait d'être progressive pour minimiser les effets indésirables telles que la somnolence, cependant la dose efficace reste individuelle et il paraît difficile de définir une dose-poids universelle, notamment par l'éventuelle influence du poids, du sexe, de la sévérité de la dépendance...ce qui doit être précisé.

De plus les **modalités d'arrêt** du traitement n'ont pas été abordées ici, compte tenu du suivi assez court de ces patients. Notons que Mme H., et Mr L. sont les deux patients ayant bénéficié du traitement le plus prolongé, respectivement 3 ans et 1 an ½, mais présente une consommation persistante de 50 mg/j. Certes la dose est plus modérée qu'à l'introduction, et fait partie des posologies les plus faibles observées au cours de ces entretiens, néanmoins on se rend compte que le baclofène reste indispensable à ces patients. L'arrêt du baclofène leur paraît inimaginable pour le moment, craignant une reprise de leur craving et donc un risque probable de rechute. Rappelons que le Dr Ameisen lui-même poursuit la prise de baclofène depuis maintenant 6 ans, toujours avec des posologies variables selon son craving et la présence ou non de facteurs de risque environnant.

Vient alors une question appropriée : le traitement par baclofène ne revient-il pas à remplacer une addiction par une autre dépendance ? Cependant aucun cas de dépendance réelle n'a été décrit dans la littérature, et le baclofène agit sur les mécanismes de la récompense et non par substitution.

Conclusion

Depuis la publication du livre « Le Dernier Verre » d'Olivier Ameisen en 2008, la prescription de baclofène dans une optique de réduction du craving (besoin irrésistible de consommer) chez le patient en consommation abusive d'alcool s'est développée en France.

Dès 2009, la communauté scientifique et l'AFSSAPS ont souhaité la mise en place d'une étude précisant l'intérêt et les modalités thérapeutiques du baclofène. A ce jour, en mai 2011, aucune étude n'a été démarrée, plusieurs sont en préparation.

En Alsace, plusieurs médecins prescrivent du baclofène et le service d'addictologie de l'Hôpital Pasteur de Colmar traite une file active importante de patients.

Il nous a donc paru opportun de décrire en détail l'utilisation du baclofène comme traitement anti-craving chez quelques patients afin de mettre en évidence l'intérêt et les limites du baclofène, en insistant sur le ressenti des patients.

Après une mise au point sur la littérature et l'utilisation actuelle du baclofène, nous relatons l'expérience personnelle de 13 patients à travers des entretiens individuels, et un tableau récapitulatif.

L'analyse des cas confirme l'effet anti-craving, l'élargissement de l'efficacité au-delà de l'alcool, l'effet anxiolytique, une satisfaction importante des patients, la nécessité d'une gestion personnalisée du traitement difficile à mettre en évidence dans des études statistiquement significatives.

L'autogestion du traitement est la règle avec une balance bénéfice/risque personnalisée pour une consommation plus ou moins importante, mais régulée. Cette régulation peut conduire à l'abstinence totale mais aussi à l'arrêt du traitement pour une reprise ou une augmentation temporaire de la consommation.

La durée restreinte de l'observation ne permet pas de conclure sur les conditions de fin de traitement par baclofène.

Les effets secondaires sont nombreux et tolérés plus ou moins bien en fonction des objectifs personnels du patient, qui le conduiront parfois à interrompre le traitement.

Ces quelques cas montrent un rapport bénéfice/risque favorable, mais posent également de nombreuses questions : définition des indications, définition précise d'une stratégie de prescription, influence du sexe, du poids ou de la consommation initiale d'alcool sur l'efficacité du baclofène, gestion des effets secondaires gênants (essentiellement somnolence), modalités d'arrêt du traitement.

L'absence d'AMM n'est pas un obstacle majeur à sa prescription mais si l'usage du baclofène est aussi intéressant que le suggère notre analyse de cas, sa mise en place serait souhaitable rapidement.

Ce travail a été effectué sans aucun conflit d'intérêt avec les laboratoires pharmaceutiques.

VU
Strasbourg, le.....28/05/11.....
Le président du Jury de Thèse
(Signature)

Professeur Michel DOFFOEL

VU et approuvé
Strasbourg, le.....01 JUIN 2011.....
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg
(Signature)

Professeur Jean SIBILIA



Annexes



Le 7 juin 2010

Président fondateur
Dr Pierre Fouquet†

Présidents d'honneur
Pr Jean Adès
Pr Maurice Bazot
Pr Martine Daoust
Pr Jean-Dominique Favre
Pr François Paille

Trésorier honoraire
Pr Jacques Weill

Conseil d'administration

Président
Pr Michel Lejoyeux

Vice-présidents
Dr Paul Kiritzé-Topor
Dr Didier Playoust

Secrétaire générale
Dr Claudine Gillet
Secrétaire général adjoint
Dr Yannick Le Blévec

Trésorière
Dr Dorothee Lécallier
Trésorier adjoint
Dr Benoît Fleury

Administrateurs
Dr Amine Benyamina
Dr Georges Brousse
Mme Micheline Claudon
Pr Jean-Bernard Daepfen
Dr Thierry Danel
Dr Christian Digonnet
Pr Jean-Dominique Favre
Dr Isabelle Gabriel
Dr Eric Hispard
Dr Philippe Michaud
Pr François Paille
Dr Jacques Yguel

Chargé de mission auprès de la présidence
Pr Michel Reynaud

Représentants auprès de
la Fédération Française d'Addictologie
Dr Benoît Fleury
Dr Claudine Gillet
Pr Michel Lejoyeux
Dr Didier Playoust

Secrétariat général et siège social
c/o Princeps Editions
64, avenue du Général de Gaulle
F-92130 Issy-les-Moulineaux
Tél. : 33 (0) 1 46 38 24 14
Fax : 33 (0) 1 40 95 72 15
princeps.gdumas@orange.fr

Numéro de formateur 11 92 08693 92
Numéro SIRET 321 569 956 000 30

Les traitements médicamenteux d'aide au maintien de l'abstinence (baclofène et autres molécules)

La Société Française d'Alcoologie prend acte d'une évolution des comportements de prescription et des attentes des patients vis-à-vis des traitements médicamenteux d'aide au maintien de l'abstinence (baclofène et autres molécules).

Nombre de patients sont traités par des molécules disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Un nombre croissant de patients est traité par des médicaments (baclofène et autres molécules) ne disposant pas d'une AMM dans cette indication.

La Société Française d'Alcoologie rappelle :

- 1 - qu'en aucun cas le traitement de l'addiction à l'alcool ne peut se limiter à la prescription d'un médicament. Il doit toujours s'agir d'une prise en charge intégrée associant approche relationnelle, psychothérapique et traitement de l'addiction,
- 2 - qu'en première intention les molécules disposant d'une AMM dans le domaine doivent être utilisées, toujours en association à une prise en charge relationnelle,
- 3 - que la mission principale de la Société Française d'Alcoologie est, dans l'intérêt des patients, d'identifier et promouvoir des pratiques alcoologiques validées.

Elle anime un **Groupe de travail sur les traitements d'aide au maintien de l'abstinence** au sujet des molécules ne disposant pas d'une autorisation administrative de prescription (baclofène et autres molécules) dans cette indication. Ce groupe réalise :

- un observatoire des prescriptions et des études en cours,
- un recueil des effets positifs et négatifs des différents produits,
- une information sur les aspects administratifs des prescriptions de médicaments hors AMM dans cette indication et des aspects éthiques de ces prescriptions,
- et initiera, avant fin 2010, les démarches nécessaires auprès des autorités de santé pour mettre en place des recherches cliniques et pharmacologiques complémentaires et des recommandations sur ces prescriptions.

LE BACLOFENE

Cet ancien médicament commercialisé depuis 1974 dans les contractures spastiques d'origine neurologique fait l'objet, depuis quelques années, de controverses concernant son utilisation dans le traitement de certaines conduites addictives, notamment dans l'alcoolisme.

La Société Française d'Alcoologie a voulu apporter sa contribution au débat.

Elle a créé un groupe de travail* pour faire le point sur ce sujet.

Ce groupe a réalisé :

- une synthèse des connaissances scientifiques.
- un document rappelant les règles de prescription des médicaments en particulier lorsqu'ils sont prescrits hors AMM comme c'est le cas actuellement pour cette molécule chez les patients présentant un mésusage d'alcool.
- à partir de l'expérience de certains prescripteurs, une fiche technique susceptible de guider les médecins qui souhaitent prescrire cette molécule à leurs patients, dans les meilleures conditions au vu des connaissances actuelles et de leurs limites.

Synthèse des études publiées

Ont été publiés :

9 études cliniques

- . 3 études non contrôlées ont porté sur 36 patients, traités par 30 mg de baclofène.
 - . 2 suivis de cohorte ont inclus 184 patients ayant bénéficié de doses très variables de 20 à 330 mg de baclofène. Environ 1 patient sur 2 a ainsi pu arrêter ou contrôler sa consommation, indépendamment des patients qui n'ont pu être analysés (perdus de vue, sorties d'essai).
 - . 3 études contrôlées ont analysé 192 patients. Au total, seulement 102 patients ont été traités par baclofène. Elles ont utilisé une dose de 30 mg/j. Leur durée est courte, de 4 à 12 semaines.
- Dans la 2ème étude d'Addolorato, publiée en 2007, le taux de rechute chez des patients alcoolo-dépendants cirrhotiques a été nettement plus élevé dans le groupe placebo. Ces résultats n'ont pas été confirmés par Garbutt (2010).
- . Quant à l'étude chez des consommateurs excessifs non dépendants, elle a montré une assez bonne tolérance, y compris en présence d'alcool, mais n'a pas mis en évidence d'effet sur le craving.

On dispose encore de 3 cas cliniques qui ont utilisé des posologies beaucoup plus importantes (jusqu'à 270 mg) et ont rapporté des résultats parfois spectaculaires.

La tolérance est globalement assez bonne. L'augmentation des doses provoque, comme attendu, principalement des effets sédatifs marqués qui nécessitent une diminution de posologie pour être compatible avec une activité habituelle, ainsi qu'une fatigue.

Les données scientifiques ne permettent donc pas de conclure définitivement quant à l'efficacité du baclofène sur le mésusage d'alcool, en particulier sur la prévention de la rechute.

Si la tolérance semble avoir été globalement satisfaisante, des études sur de plus grandes populations sont là encore nécessaires pour préciser le rapport bénéfice/risque.

Enfin, il n'est pas possible de savoir s'il existe des profils de patients répondeurs à ce traitement.

La conclusion que l'on peut en tirer est qu'il existe sur le baclofène des données tant scientifiques, publiées dans la littérature internationale, que provenant de l'expérience clinique faisant évoquer un effet positif de cette molécule sur la rechute chez les patients alcoolo-dépendants après sevrage et, de façon plus générale, un effet sur la consommation excessive d'alcool.

Cependant ces études portent sur de petits nombres de patients et sont hétérogènes. Presque toutes les études sont affectées de biais méthodologiques qui atténuent la portée des conclusions.

Pour l'Afssaps, « il n'est pas possible de faire des recommandations sur l'utilisation du baclofène chez l'alcoololo-dépendant dans la mesure où les données ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer son efficacité, de définir une dose efficace, bien tolérée et une durée de traitement »

La seule façon de sortir de la situation actuelle est de mettre en place très rapidement :

- des essais cliniques de qualité scientifique incontestable, s'appuyant sur les recommandations européennes et américaines en matière d'essais thérapeutiques dans le domaine des addictions, qui permettront de préciser en particulier :

- o l'efficacité du baclofène sur l'évolution de la consommation d'alcool
- o sa tolérance,
- o l'intervalle de posologie ayant le meilleur rapport bénéfice / risque,
- o les éventuels profils de patients répondeurs.

- Parallèlement, un corpus de connaissances pragmatiques issues de la pratique des prescripteurs actuels pourrait être constitué pour en préciser l'utilisation dans « la vraie vie ».

Pour toutes ces raisons, la Société Française d'Alcoologie souhaite qu'une étude contrôlée contre placebo vienne, le plus rapidement possible, valider ou non la place et l'utilisation de ce médicament.

Elle rappelle également que la prescription d'un traitement médicamenteux, tout spécialement dans les conduites addictives, doit toujours s'inscrire dans une prise en charge globale et qu'un traitement médicamenteux ne peut être la seule intervention addictologique.

Du fait de l'existence de nombreuses prescriptions anticipant les résultats des études contrôlées, elle insiste sur les quelques principes généraux de surveillance des traitements sans pour autant valider en routine et en l'absence de données indiscutables l'utilisation du baclofène chez les patients alcoololo-dépendants. Sa prescription ne peut, en l'état actuel des connaissances, intervenir qu'après échec des traitements validés et se faire au cas par cas, après avoir bien pesé, pour chaque patient, le rapport bénéfice/risque.

Groupe de travail : F. Paille (responsable), J.D. Favre, B. Fleury, J. Yguel, P. Kiritze-Topor, M. Lejoyeux



Juin 2011

Point d'information

Utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance

L'utilisation hors AMM du baclofène (Lioresal® et génériques) dans le traitement de l'alcool-dépendance conduit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) à porter à la connaissance du public les données disponibles relatives à cet usage. En effet, le bénéfice du baclofène dans l'alcool-dépendance n'est pas démontré à ce jour et les données de sécurité d'emploi dans cette indication, où les doses utilisées sont le plus souvent supérieures à celles évaluées et autorisées, sont limitées. Aussi, dans l'attente des résultats d'une étude clinique dont elle soutient la mise en place, un suivi national renforcé de pharmacovigilance a été instauré et l'Afssaps met en garde contre une utilisation du baclofène chez les patients alcool-dépendants.

Le baclofène est un relaxant musculaire d'action centrale, autorisé depuis 1975 dans le traitement des contractures musculaires involontaires (spasticité) d'origine cérébrale ou survenant au cours d'affections neurologiques telles que la sclérose en plaques ou certaines maladies de la moelle épinière.

Dans cette indication, le schéma posologique recommandé chez l'adulte est de débuter par 15 mg par jour de baclofène par voie orale en 2 à 3 prises et d'augmenter progressivement les doses jusqu'à obtention de la dose quotidienne qui se situe entre 30 et 75 mg par jour. En milieu hospitalier, des posologies journalières de 100 à 120 mg peuvent être atteintes. Si l'objectif thérapeutique n'est pas obtenu après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales, la poursuite du traitement doit être reconsidérée. À l'arrêt du traitement, la dose doit être diminuée progressivement en raison du risque de survenue d'un syndrome de sevrage lors d'un arrêt brutal.

L'augmentation des prescriptions de baclofène depuis la médiatisation de son usage hors AMM dans le traitement de l'alcool-dépendance a conduit l'Afssaps à réunir un groupe d'experts en février 2009 puis en février 2011, afin de faire un état des lieux des données d'efficacité et de sécurité d'emploi disponibles.

Ainsi, à l'issue de ces deux réunions d'experts, l'Afssaps souhaite attirer votre attention sur les points suivants :

1. Le bénéfice du baclofène dans l'alcool-dépendance n'est pas démontré à ce jour

L'analogie structurale du baclofène avec l'acide γ -aminobutyrique (GABA), neurotransmetteur dont le rôle serait important dans les addictions, a amené des praticiens à émettre l'hypothèse que le baclofène pourrait être efficace dans la prise en charge de l'alcool-dépendance.

Des données issues d'études observationnelles suggèrent un intérêt du baclofène dans la prise en charge médicamenteuse de certains patients dépendants à l'alcool, avec une posologie variable et le plus souvent largement supérieure aux doses habituellement utilisées dans les spasticités. Cependant, la méthodologie de ces études ne permet pas de conclure sur l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance.

Les études cliniques comparatives en double insu *versus* placebo actuellement disponibles sont de courte durée (4 à 12 semaines), avec peu de patients, n'ont évalué qu'une posologie de 30 mg par jour (Addolorato 2002, Addolorato 2007, Garbutt 2010) et ne permettent pas de conclure.

Aussi, il n'est pas possible à ce jour de statuer sur l'efficacité de ce médicament et d'établir des recommandations dans le traitement de l'alcool-dépendance.

2. Les données de sécurité d'emploi dans l'alcool-dépendance sont limitées

A ce jour, les informations disponibles ne permettent pas de rassurer sur le profil de sécurité d'emploi du baclofène chez les patients alcool-dépendants. Il existe peu de données sur la sécurité d'emploi du baclofène à des doses supérieures à celles de l'AMM, en association avec l'alcool ou en association avec un autre médicament chez les patients alcool-dépendants. Les données de pharmacovigilance sont essentiellement françaises et limitées en raison d'une forte sous-notification des effets indésirables survenant dans cette utilisation hors AMM. Aussi, l'Afssaps a mis en place un suivi national renforcé de pharmacovigilance en mars 2011 et incite les professionnels de santé et les patients à déclarer, au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent, les effets indésirables constatés chez les patients traités par baclofène, particulièrement dans le cadre d'une alcool-dépendance ([lien vers liste des CRPV](#)).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la somnolence, l'état confusionnel et les nausées, survenant le plus souvent en début de traitement et disparaissant spontanément ou après diminution des doses.

De plus, les effets indésirables suivants sont spécifiquement prévisibles chez les patients alcool-dépendants : l'abaissement du seuil épileptogène (principalement lié à la concomitance de l'instauration du traitement et de l'arrêt de l'alcool), l'hyponatrémie particulièrement chez le patient cirrhotique, le syndrome sérotoninergique, l'hémorragie digestive, les atteintes hépatiques et le risque de sédation majoré dans le cas d'une prise simultanée d'alcool.

L'Afssaps souhaite rappeler que, conformément au RCP (résumé des caractéristiques du produit) en vigueur, le baclofène doit être utilisé avec précaution chez les patients insuffisants hépatiques ou insuffisants rénaux, ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal, de troubles rénaux, de troubles psychotiques, d'états confusionnels, de dépression, d'affection vasculaire cérébrale ou d'insuffisance respiratoire.

Par ailleurs, la prise concomitante de baclofène avec certains médicaments nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade en raison du risque de majoration des effets indésirables, notamment avec les antihypertenseurs, les antidépresseurs imipraminiques, les dépresseurs du système nerveux central et la lévodopa.

3. Il est nécessaire de disposer d'une étude clinique bien conduite

Compte tenu des incertitudes évoquées plus haut, une étude clinique de qualité scientifique incontestable est nécessaire pour pouvoir évaluer sur le rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance.

Aussi, après avoir été sollicitée sur la pertinence d'un protocole d'étude clinique dont le promoteur serait l'AP-HP, l'Afssaps soutient sa réalisation auprès des autorités compétentes afin qu'elle démarre au plus vite. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du baclofène à la posologie de 90 mg/j *versus* placebo dans l'aide au maintien de l'abstinence de patients alcool-dépendants sevrés bénéficiant par ailleurs d'une prise en charge psycho-sociale.

L'Afssaps rappelle l'existence de médicaments autorisés dans le traitement de l'alcool-dépendance, et met en garde quant à l'utilisation hors AMM du baclofène dans cette indication.

La prescription d'un traitement médicamenteux doit nécessairement s'inscrire dans le cadre une prise en charge globale de l'alcool-dépendance.

Bibliographie

- 1- Fernandez L., Catteeuw M. Addictions: étymologie, histoire, définitions et Théories. In: Clinique des addictions, Théories, Evaluation, Prévention et Soins. Edition: Armand Colin, août 2005, pp 19-32
- 2- Reynaud M., Parquet P-J, Lagrue G. Pourquoi parler de pratiques addictives ? In : Les pratiques addictives. Edition Odile Jacob, février 2000a, pp 31-37
- 3- Varescon I. Définitions. In: Psychopathologie des conduites addictives - Alcoolisme et Toxicomanies. Edition: Berlin Sup, mars 2005, pp 13-57
- 4- Guibert S., Perault L., Richard D. Définitions et classifications de l'alcoolisme. In: Reynaud Michel. Traité d'Addictologie. Edition Médecine-Sciences Flammarion, novembre 2006, pp 308-310
- 5- Kiritzé-Topor P., Benard J.Y. Annexes. In: Le malade alcoolique. Edition Masson, octobre 2001d, pp 201-203
- 6- Adès J., Lejoyeux M. Les classifications de l'alcoolisme: principes et éléments des nosographies actuelles. In:Alcoolisme et Psychiatrie Données actuelles et perspectives. Edition Masson, décembre 2002, pp 44-53
- 7- INPES, Comité français d'éducation pour la santé
<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/435.pdf>. La santé en chiffres: alcool
- 8- L'état de santé de la population en France – Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique – Rapport 2007 - www.sante.gouv.fr
- 9- OFDT, Séries Statistiques – Alcool - <http://www.ofdt.fr>
- 10- Schwan R. Vulnérabilité. In: Les conduites d'alcoolisations: du repérage précoce au réseau de prise en charge. Edition John Libbey Eurotext, Octobre 2003c, pp 16-17
- 11- Ollat H. Les facteurs neurobiologiques de l'alcoolodépendance, In: Ades Jean, Lejoyeux Michel. Alcoolisme et Psychiatrie. Données actuelles et perspectives. Edition Masson, décembre 2002, pp 7
- 12- Paille F. La dépendance à l'alcool: pathogénie et clinique. In: Les conduites d'alcoolisation: du repérage précoce au réseau de prise en charge. Edition John Libbey Eurotext, octobre 2003, pp 61-62
- 13- Reynaud M. Quelques éléments pour une approche commune des addictions. In : Traité d'addictologie. Edition: Médecine-Science Flammarion, 2006 p 7-9
- 14- Reynaud M., Parquet P-J. La voie biologique commune des pratiques addictives. In: Reynaud M, Parquet P-J, Lagrue G. Les pratiques addictives. Edition: Odile Jacob, février 2000b, pp 56-59
- 15- Paille F. Comment devient-on physiquement dépendant de l'alcool ? La revue du praticien – Octobre 2006 ; Tome 10 ; 16-21
- 16- Landry Y., Gies JP. Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique. Ed. Dunod, 2003.

- 17- Ikomidou C., Bittigau P., Koch C., Genz K., Hoerster F., Felderhoff-Mueser U., et al. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem. Pharmacol.* 2001 ; 15, 62, 401-405
- 18- Trovero F., Pirot S., Tassin J.P., Facy F. In: *Drogues et toxicomanies, Neurobiologie, Epidémiologie.* Edition: INSERM, octobre 1993, pp 12-14
- 19- Kiritzé-Topor P. Annexe. In : *Aider les alcooliques et ceux qui les entourent.* Edition Masson, mars 2005a, pp 218-223
- 20- Kiritzé-Topor P. L'alcool-drogue ou ce que l'homme fait de l'alcool. In: *Aider les alcooliques et ceux qui les entourent.* Edition Masson, mars 2005b, pp 201-203
- 21- Verheul R., Van Den Brink W., Geerlings P., A Three Pathway Psychobiological Model Of Craving For Alcohol, *Alcohol & Alcoholism* Vol. 34, N°2, pp. 197-222, 1999
- 22- Heinz A., Beck A., Grüsser S.M., Grace A., Wrase J. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol.* 2009 January; 14(1): 108–118.
- 23- Olds J, Milner PM, Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brains. *J Comp Physiol Psychol.* 1954; 47:419-427
- 24- Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol.* 1980; 14:69-97
- 25- Rueff B., Maladies liées à la consommation d'alcool. In: *GODEAU Pierre, HERSON Serge, Piette Jean-Charles. Traité de Médecine.* Edition: Médecine-Sciences Flammarion, février 2004, pp 2664-2665
- 26- Velea D. Classification et présentation des substances psychoactives. Présentation des substances psychoactives. In: *Toxicomanie et conduites addictives.* Edition: Heure de France, Janvier 2005, pp 114-115
- 27- Rueff B. Pour aider au diagnostic. In: *Les malades de l'alcool.* Edition: John Libbey Eurotext, mai 1996c, pp 137-145
- 28- Kiritzé-Topor P., Benard J-Y. Repérage médical. In: *Le Malade Alcoolique.* Edition: Masson Edition, octobre 2001b, pp 50-57
- 29- INSERM, Effets de l'alcool sur le système nerveux. In: *Alcool, Effets sur la santé.* Edition : INSERM, septembre 2001c, pp 101-107
- 30- Brust J. C.M. Aspects neurologiques de l'addiction. In: *Aspects neurologiques de l'addiction.* Edition: Elsevier Masson, septembre 2007, pp 411-429
- 31- Dally S., Conduites d'alcoolisation et complications neurologiques. In: *Traité d'addictologie.* Edition: Médecines-Sciences Flammarion, novembre 2006, pp 351-352
- 32- Batel P. Encéphalopathie de Gayet-Wernicke et Syndrome de Korsakoff. In: *Godeau Pierre, Herson Serge, Piette Jean-Charles. Traité de Médecine. Tome II .* Edition Médecine Sciences Flammarion, février 2004, pp 2671-2673
- 33- Rueff B. L'Alcoolisation chronique: les maladies somatiques. In : *Les Malades de l'alcool.* Edition : John Libbey Eurotext, mai 1996a, pp 73-113
- 34- Pariente A. Stéatoses hépatiques. In : *Carbonnel Franck, Pariente Alexandra. Pathologie digestive pour le praticien.* Edition: Elsevier, juillet 2003, pp 4-0364

- 35- Marteau Ph, Pol S, Lavergne-Slove A. Hépatopathies alcooliques non cirrhotiques. In : Jian R et Coll. Hépatogastro-entérologie. Edition : Ellipses, janvier 2001a, pp 399-403
- 36- INSERM, Effets de l'alcool sur le système cardiovasculaire. In: Alcool, Effets sur la santé. Edition INSERM. Dépôt légal : septembre 2001b, pp 175-192
- 37- Nalpas B. L'alcoolisation et ses dommages induits. Réduction des risques. In: Les conduites d'alcoolisation: du repérage au réseau de prise en charge. Edition: John Libbey Eurotext, octobre 2003a, pp 49-51
- 38- Marteau Ph, Pol S, Lavergne-Slove A. Tumeurs du foie. In: Jian R et Coll. Hépatogastro-entérologie. Edition: Ellipses, Janvier 2001b, pp 386-388
- 39- Levy-Soussan P. Conduites alcooliques. In: Psychiatrie. Edition: Collection Med-Line, octobre 2000, pp 231-233
- 40- Lejoyeux M., Adès J. Dépression et Psychiatrie. In: Bailly D, Venisse JL. Addictions et Psychiatrie. Edition Masson, octobre 1999, pp 53-56
- 41- Craplet M., Mésusage d'alcool et comorbidités psychiatriques. In: Les conduites d'alcoolisation: du repérage précoce au réseau de prise en charge. Edition: John Libbey Eurotext, octobre 2003, pp72-73
- 42- Prescrire, Les formes sévères de syndrome de sevrage alcoolique. In: La Revue Prescrire, Septembre 2006, tome 26, n°275, pp 595-598
- 43- Danel T., Bondu C. Les traitements du sevrage alcoolique. In: Adès Jean, Lejoyeux Michel. Alcoolisme et psychiatrie: Données actuelles et perspectives. Edition Masson, décembre 2002, pp 224-231
- 44- Paré C., Fortier J., Le traitement du syndrome de sevrage de l'alcool, Pharmactuel Vol. 40 N° 1 Janvier - Février 2007
- 45- Rigaud A. Principes de prise en charge d'un sujet en difficulté avec l'alcool. In : Traité d'addictologie. Edition: Médecine-Science Flammarion, 2006, p 354-355
- 46- Paille F. Nosographie, repérage et diagnostic des troubles d'alcoolisation. In : La Revue du Praticien, 31 mai 2006b, Tome 56, n°10, pp 1064
- 47- Kiritzé-Topor P. Le repérage des consommateurs à problèmes et la réduction des dommages: Stratégie et Méthodes. In: Les conduites d'alcoolisation: du repérage précoce au réseau de prise en charge. Edition: John Libbey Eurotext, octobre 2003, pp 53-55
- 48- Ansseau M, Besson J, Lejoyeux M, Pinto E, Landry U, Cornes M, et al. A French translation of the obsessive-compulsive drinking scale for craving in alcoholdependent patients: a validation study in Belgium, France, and Switzerland. Eur Addict Res. 2000 Jun; 6(2):51-6
- 49- Beraud J., Marcelli D., Venisse J-L., Reynaud M. Les facteurs psycho-sociaux de risque, de gravité, de protection. In: Usage nocif de substances psychoactives, La documentation française, mars 2002, pp 110-112
- 50- Conférence de consensus: Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant, 17 mars 1999, Maison de la Chimie-Paris

- 51- Playoust D. Objectifs et stratégies de l'accompagnement: le projet thérapeutique. In: Les conduites d'alcoolisations: du repérage précoce au réseau de prise en charge .Edition : John Libbey Eurotext, octobre 2003, pp 64-65
- 52- Reynaud M. Les trois pôles d'un réseau de soins addictologiques: présentation générale. In: Les conduites d'alcoolisation: du repérage précoce au réseau de prise en charge. Edition: John Libbey Eurotext, octobre 2003, pp 79
- 53- Guedj-Bourdiau M-J. Traitements et prescriptions. In: Urgences psychiatriques. Edition: Elsevier Masson, avril 2008, pp 544-545
- 54- Paille F. Les traitements médicamenteux du sevrage alcoolique et de l'aide au maintien de l'abstinence. In: Traité d'addictologie. Edition: Médecine-Science Flammarion, 2006a; pp 367
- 55- Danel T. Les outils thérapeutiques: les médicaments. In: Les conduites d'alcoolisation: du repérage précoce au réseau de prise en charge. Edition: John Libbey Eurotext, octobre 2003, pp 66-67
- 56- INSERM, Consommation d'alcool et statut nutritionnel. In: Alcool, Effets sur la santé. Edition INSERM, septembre 2001a, pp 259-260
- 57- Batel P., Balester-Mouret S. Maintien de l'abstinence après sevrage. In: La Revue du praticien, 31 mai 2006, tome 56, n°10, pp 1101
- 58- Mason BJ, Ownby RL. Acamprosate for the treatment of alcohol dependence: a review of double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Spectr.* 2000 Feb; 5(2):58-69
- 59- Mann K, Lehert P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004 Jan; 28(1):51-63.
- 60- Nalpas B. Naltrexone et alcoolodépendance: efficacité et stratégies thérapeutiques. In : *Le courrier des addictions* (5), n°1, janvier/février/mars 2003b, pp 9-10
- 61- Kaplan HI, Sadock BJ. Psychotrope In: *Médicaments en psychiatrie.* Edition: Pradel Paris, novembre 1997, pp 188-189
- 62- Srisurapanont M., Jarusuraisin N. Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005 Jun;8(2):267-80.
- 63- Kiefer F, Wiedemann K. Combined therapy: what does acamprosate and naltrexone combination tell us? *Alcohol Alcohol.* 2004 Nov-Dec; 39(6):542-7
- 64- Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, Derman RM, Emrick CD, Iber FL, James KE, Lacoursiere RB, Lee KK, Lowenstam I, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. *JAMA.* 1986 Sep 19;256(11):1449-55.
- 65- Rapport du Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health : Disulfiram for Alcohol Dependence : Clinical Effectiveness and Safety. 19 avril 2010
- 66- Arbaizar B, Diersen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Llorca J. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010 Jan; 38(1):8-12
- 67- Kranzler HR, Wesson DR, Billot L; Naltrexone Depot for Treatment of Alcohol Dependence: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial, Drug Abuse Sciences Naltrexone Depot Study Group. *Alcoholism Clin Exp Res* 2004; 28 : 1051-9.

- 68- Maccioni P, Colombo G, Carai MA. Blockade of the cannabinoid CB1 receptor and alcohol dependence: preclinical evidence and preliminary clinical data. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010 Mar; 9(1):55-9
- 69- Johnson BA, Roache JD, Javors MA, DiClemente CC, Cloninger CR, Prihoda TJ et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 Aug 23-30;284(8):963-71
- 70- Kenna GA, Zywiak WH, McGeary JE, Leggio L, McGeary C, Wang S et al. A within-group design of nontreatment seeking 5-HTTLPR genotyped alcohol-dependent subjects receiving ondansetron and sertraline. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Feb;33(2):315-23
- 71- Ostermann G., Les psychothérapies. In: Les conduites d'alcoolisation: du repérage précoce au réseau de prise en charge. Edition: John Libbey Eurotext, octobre 2003, pp 68-71
- 72 - Leggio L, Kenna A, Swift RM. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABA-ergic medications. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* . 2008;32: 11 06-1117.
- 73- Johnson BA, Swift RM, Addolorato G, Ciraulo DA, Myrick H. Safety and efficacy of gabaergic medications for treating alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005; 29: 248-254
- 74- Garbutt JC. The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. *Journal of substance abuse treatment*. 2009; 36: S15-S23.
- 75- Drake RG et al. Baclofen treatment for chronic posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1177-1181.
- 76- Breslow MF et al. Role of gamma-aminobutyric acid in antipanic drug efficacy. *Am J Psychiatry* 1989 ; 146 : 353-356.
- 77- Knapp DJ et al. Baclofen blocks expression and sensitization of anxiety-like behavior in an animal model of repeated stress and ethanol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 582-595.)
- 78- Daoust M., Saligaut C, Lhuintre JP, Moore N, Flipo JL, Boismare F GABA transmission, but not benzodiazepine receptor stimulation, modulates ethanol intake by rats. *Alcohol*. 1987;4:469- 472.
- 79- Colombo G, Agabio R, Carai M.A, Lobina C, Pani M, Reali R, Addolorato G, Gessa GL, Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I. Preclinical evidence. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 2000; 24 (1): 58-66 .
- 80-Smith B.R, Robidoux J, Amit Z. GABAergic involvement in the acquisition of voluntary ethanol intake in laboratory rats. *Alcohol Alcohol*. 1992; 27 (3):227-231.
- 81- Smith B.R, Boyle A.E, Amit Z. The effects of the GABA(B) agonist baclofen on the temporal and structural characteristics of ethanol intake. *Alcohol*. 1999; 17 (3):231-240.
- 82- Maria E. Quintanilla, E. Perez, L. Tampier. Baclofen reduces ethanol intake in high-alcohol drinking University of Chile bibulous rats. *Addiction Biology*. 2008; 13:326-336.
- 83- Brendan M. Walker, George F. Koob. The γ -Aminobutyric Acid -B receptor agonist baclofen attenuates responding for ethanol in ethanol-dependent rats. *Alcoholism: Clin. and Exp. Res*. 2007; 31(1): 11-18.
- 84- Macioni P., Serra S., Vacca G. et al. Baclofen-induced reduction of alcohol reinforcement in alcohol-preferring rats. *Alcohol*. 2005; 36: 161-168.

- 85- Anstrom KK, Cromwell HC, Markowski T, Woodward DJ. Effect of baclofen on alcohol and sucrose self-administration in rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2003; 27: 900- 908.
- 86- Colombo G., Vacca G., Serra S., Brunetti G et al. Baclofen suppresses motivation to consume alcohol in rats. *Psychopharmacology*. 2003; 167: 221-224.
- 87- Maccioni P, Pes D, Orru' A, Froestl W, GessaGL, CaraiMAM, Colombo G. Reducing effect of the positive allosteric modulator of the GABA-B receptor, GS39783, on alcohol self-administration in alcohol-preferring rats. *Psychopharmacology*. 2007; 193: 171-178.
- 88- Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Colombo G., Gessa G.L., Gasbarrini G . Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake : II -Preliminary clinical evidence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2000; 24:67-71.
- 89- Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bemardi M, Janiri L. et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: A preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* .2002; 37:504-508.
- 90- Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen : a self-case report of a physician. *Alcohol & Alcoholism*. 2005; 40:147-150.
- 91- Ameisen O., *Le Dernier Verre*, Editions Denoël, Octobre 2008
- 92- Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osbourne M, et al. Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004; 28: 1517 -23.
- 93- Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high dose baclofen. *Alcohol & Alcoholism*.2006; 42: 158-160.
- 94- Agabio R., Marras P., Addolorato G., Carpiniello B., Luigi G. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient: A case report. 2007; 27:319-320.
- 95- Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study versus diazepam . *Am J Med*. 2006; 119: 13-18.
- 96- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A. et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependant patients with liver cirrhosis: randomized, double-blind controlled study. *Lancet* .2007; 370: 1915-1922.
- 97- Ameisen O, De Beaurepaire R. Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai ouvert. *Annales médico-psychologiques* 168 (2010) 159-162
- 98- Alexandre-Dubroeuq C., Thèse de Doctorat en Médecine, « Alcool et Baclofène : étude prospective sur 132 patients suivis pendant un an en ambulatoire », soutenue le 14/04/11, Faculté Paris Descartes
- 99- Ling W, Shoptaw S, Majewska D. Baclofen as a cocaine anti-craving medication: a preliminary clinical study. *Neuropsychopharmacology*. 1998 May; 18(5):403-4.
- 100- Shoptaw S, Yang X, Rotheram-Fuller EJ, Hsieh YC, Kintaudi PC, CharuvastraVC, Ling W. Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: Preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. *J Clin Psychiatry* 64:1440 –1448

- 101- Kahn R, Biswas K, Childress A et al. Multi-center trial of baclofen for abstinence initiation in severe cocaine-dependent individuals. *Drug Alcohol Depend.* 2009 July 1; 103(1-2): 59–64.
- 102- HAS - Service des bonnes pratiques professionnelles. Prise en charge des consommateurs de cocaïne. Février 2010
- 103- Di Ciano P, Everitt B. The GABA_B Receptor Agonist Baclofen Attenuates Cocaine and Heroin-Seeking Behavior by Rats. *Neuropsychopharmacology* (2003) 28, 510–518
- 104- Spano M.S, Fattore L, Fratta W, Fadda P. The GABA_B receptor agonist baclofen prevents heroin-induced reinstatement of heroin-seeking behavior in rats. *Neuropharmacology* 52 (2007) 1555-1562
- 105- Nanjappa SB, Shivappa M, Chand PK, Murthy P, Benegal V. Baclofen in cannabis dependence syndrome. *Biol Psychiatry.* 2010 Aug 1;68(3):e9-10.
- 106- Franklin T, Harper D, Kampman K, Kildea S, Jens W, Lynch K et al. The GABA_B agonist baclofen reduces cigarette consumption in a preliminary double-blind placebo-controlled smoking reduction study. *Drug Alcohol Depend.* 2009 July 1; 103(1-2): 30–36.
- 107- Broft AI, Spanos A, Corwin RL, Mayer L, Steinglass J, Devlin MJ et al. Baclofen for binge eating: an open-label trial. *Int J Eat Disord.* 2007 Dec;40(8):687-91.
- 108- James C. Garbutt, Alexei B. Kampov-Polevoy, Robert Gallop, Linda Kalka-Juhl, and Barbara A. Flannery Efficacy and Safety of Baclofen for Alcohol Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Alcohol Clin Exp Res*, Vol 34, No 11, 2010: pp 1849–1857
- 109- Ameisen O. Gamma-HydroxyButyrate (GHB), Deficiency in Alcohol Dependence? *Alcohol & Alcoholism* Vol. 42, No. 5, p. 506, 2007
- 110- Agabio R, Colombo G, Loche A, Lobina C, Pani L, Reali R, et al. Gammahydroxybutyric acid reducing effect on ethanol intake: evidence in favour of a substitution mechanism. *Alcohol Alcohol* 1998 33: 74-465.
- 111- Gessa GL, Agabio R, Carai M, Lobina C, Pani M, Reali R, et al. Mechanism of the anti- alcohol effect of gamma hydroxybutyric acid (GHB). *Alcohol* 2000; 20:6-271.
- 112- Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Stefanini GF, Gasbarrini G. Gammahydroxybutyric acid efficacy, potential abuse, and dependence in the treatment of alcohol addiction. *Alcohol.* 2000; 20:22-217.
- 113- Sciences et Avenir, Le Phénomène Baclofène, Mars 2011, pages 8-14
- 114- Paris Match, Baclofène : la molécule qui guérit l'alcoolisme, 24/02-02/03/11, pages 37-40
- 115- Paoletti O. La prescription hors AMM. *Neurologie.* Février 2003; 6: 46-49.
- 116- Rolland B., Deheul S., Danel T., Bordet R., Cottencin O., Un dispositif de prescriptions hors-AMM : exemple du baclofène, Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique *Thérapie* 2010 Novembre-Décembre; 65 (6): 511–518
- 117- Baclofène et Alcoolodépendance, Réunion AFFSAPS 18/02/11
- 118- Gorelick DA, Gardner EL, Xi ZX. Agents in development for the management of cocaine abuse. *Drugs.* 2004 ; 64(14) :73- 1547 .

119- Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev.* 1998; 28:309-369.

120- Cousins MS, Roberts DCS, De Wit H. GABA-b receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug and Alcohol Depend.* 2002, 65 (3): 209-220.

121- Everitt BJ, Belin D, Economidou D, et al. Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008; 363: 3125-3135.

122- Aknondzadeh S, Ahmadi-Abhari SA, Assadi SM, et al. Double-blind randomized controlled trial of baclofen vs clonidine in the treatment of opiates withdrawal. *J Clin Pharm Ther.* 2000; 25:347-353.

RESUME :

L'alcool-dépendance est une maladie complexe caractérisée par le craving : besoin irrésistible de consommer, qui pousse le patient à une utilisation non raisonnée de la substance, quelle que soit sa dépendance. Jusqu'à présent, aucun traitement du maintien de l'abstinence n'a fait preuve d'une réelle efficacité. Le baclofène, myorelaxant reconnu depuis 1974, est testé depuis peu comme traitement anti-craving pour son action centrale agoniste du récepteur GABA-b au niveau du système de récompense DA-MLC (Dopaminergique-Mésolimbocortical).

C'est au travers de 13 entretiens qualitatifs auprès de patients alcool-dépendants ou poly-dépendants, en médecine générale, que nous observons une réelle efficacité du baclofène sur le craving à l'alcool, mais également un élargissement de son efficacité sur d'autres cravings : notamment aux opiacés. Nous remarquons aussi l'importance d'une gestion personnalisée des posologies, permettant une maîtrise individuelle de la balance efficacité/effets indésirables tels que somnolence.

Les études quantitatives, statistiquement significatives, sont inexistantes et restent nécessaires à un élargissement de l'AMM.

Rubrique de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : BACLOFENE, CRAVING, ALCOOL, DEPENDANCE, MEDECINE GENERALE

Président : Monsieur le Professeur Michel DOFFOEL
Assesseurs : Monsieur le Docteur Claude BRONNER
Monsieur le Professeur Laurent MONASSIER
Monsieur le Professeur Emmanuel ANDRES
Monsieur le Professeur Jacques CINQUALBRE

Adresse de l'auteur : Olivier SANGLADE
5 rue des Mineurs
67000 Strasbourg