

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 21 juin 2024
Par Mme LEROY Pauline**

**La place du baclofène dans le traitement de
l'alcoolodépendance**

Membres du jury :

Président : Decaudin Bertrand, Professeur des universités, Praticien hospitalier PU-PH, Faculté de pharmacie UR3S, CHU de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Derebasi Nuray, Pharmacien d'officine titulaire, Montigny-en-Ostrevent

Assesseur(s) : Cuvelier Elodie, Pharmacien MCU-PH, Faculté de pharmacie UR3S, CHU de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27

M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87

Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87

Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À Monsieur Decaudin,

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse. Recevez ici le témoignage de mon profond respect.

À Madame Derebasi,

Un grand merci pour m'avoir accompagnée, conseillée lors de la rédaction de cette thèse. Merci également pour ta confiance et le temps que tu m'as accordé.

À Madame Cuvelier Élodie,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, merci pour votre disponibilité.

À mes parents, ma sœur, mon presque beau-frère, Solal et Élie,

Merci pour votre patience, vos conseils, vos encouragements, tout au long de ces années.

À mon mari,

Merci d'être à mes côtés, merci pour ton soutien infailible.

À mes beaux-parents,

Merci de m'avoir accueillie dans votre famille comme une fille, merci pour vos encouragements.

À Magalie,

Sans toi, je n'aurai jamais validé la P1 donc merci d'être mon amie depuis la seconde, merci de faire partie de ma famille avec Louis-Etienne et Armand. Merci pour vos conseils, merci pour les sourires d'Armand.

À Kevin, Laetitia et Erwan,

Merci pour votre amitié et vos conseils

À Sabrina et Isabelle,

Merci pour votre soutien, merci d'être des préparatrices sur qui je peux compter.

Table des matières

Remerciements	10
Table des figures	14
Table des tableaux	15
Table des annexes	16
Liste des abréviations	17
Introduction	18
I. Une maladie : l'alcoolodépendance	19
A. Épidémiologie et définitions	19
1. Épidémiologie	19
a) Consommation des français	19
b) Conséquences sanitaires	21
c) Le marché de l'alcool	22
2. Définitions de la société française d'alcoologie	23
3. Unité de consommation d'alcool et valeurs seuils validées par l'OMS	24
a) Unité de consommation d'alcool	24
b) Valeurs seuils retenues par l'OMS et Santé Publique France	25
B. Alcoolodépendance	26
1. Diagnostiquer la maladie	27
a) Difficultés du repérage précoce	27
b) Questionnaires évaluant la consommation d'alcool	28
(1) Questionnaire FACE	28
(2) Questionnaire AUDIT	28
(3) Questionnaire MAST et MATSs	28
(4) Questionnaire CAGE	29
(5) Questionnaire OCDS	29
(6) Échelle ETIAM	29
c) Recherche des marqueurs biochimiques de la consommation d'alcool	29
(1) Gamma-glutamyl-transferase : GGT	30
(2) Le VGM	31
(3) Transferrine désialylée CDT (carbohydrate déficient transferrin)	31
(4) Transaminase	32
d) Diagnostiquer une dépendance physique	32
(1) Physiopathologie de la dépendance à l'alcool	32
(2) Les formes mineures de dépendance physique	32
(3) Les formes sévères de dépendance physique	33
(4) Échelle d'évaluation du syndrome de sevrage :	34
e) Traitement médicamenteux du sevrage	34
(1) Les benzodiazépines	35
(2) Traitements associés	35
2. Prise en charge de l'alcoolodépendance	36
a) Prise en charge thérapeutique	36
(1) Roue de Prochaska et Diclemente	36
(2) Thérapie BRENDA	37
b) Traitement médicamenteux, maintien de l'abstinence	38
(1) Acamprosate, AOTAL®	39
(2) Naltrexone, REVIA®	39
(3) Disulfirame, ESPERAL®	39
(4) Nalméfène, SELINCRO®	40
II. Le baclofène	41

A. La découverte	41
1. Phéniбут	41
2. Baclofène	42
3. Découvertes des différents récepteurs	43
a) La découverte des récepteurs GABA par Hill et Bowery	43
b) Récepteur GABAA	43
c) Récepteur GABAB	44
B. Synthèse et propriétés chimiques, pharmacologiques du baclofène.....	44
1. Synthèse	44
a) Première voie de synthèse :	45
b) Deuxième voie de synthèse :	45
c) Troisième voie de synthèse :	45
d) Quatrième voie de synthèse :	45
e) Voie alternative :	46
2. Propriétés chimiques	46
3. Mécanisme d'action dans le traitement de l'alcoolodépendance.....	46
4. Métabolisme et pharmacocinétique	47
a) Voie orale.....	47
b) Voie intrathécale.....	47
5. Effets indésirables.....	48
C. De l'utilisation hors AMM à l'arrivée du BACLOCUR®	48
1. De 1974 à 2008.....	48
2. 2008 : publication de Le dernier verre d'Olivier Ameisen et prescription hors AMM.....	50
3. RTU de 2014 à 2021.....	52
D. Études concernant le baclofène.....	54
1. Étude ALPADIR.....	54
a) Méthode	54
b) Administration du traitement.....	54
c) Critères d'évaluation.....	55
d) Résultats.....	56
e) Analyse en sous-groupe	57
2. Étude BACLAD.....	57
a) Critères d'inclusion	57
b) Critères d'exclusion.....	57
c) Cohorte de patients	58
d) Administration	58
e) Examens réalisés lors du suivi.....	59
f) Critères d'évaluation.....	59
g) Résultats.....	60
h) Effets indésirables.....	60
i) Conclusion de l'étude.....	60
3. Étude Bacloville.....	60
4. BACLOCUR®	61
a) Rapport du CSST.....	61
b) Rapport de la commission mixte ad hoc.....	62
III. Comparaison des traitements de l'alcoolodépendance avec le baclofène et nouveaux traitements en perspective.....	64
A. Comparaison des médicaments utilisés lors de l'alcoolodépendance avec le baclofène.....	64
1. Évolution des prescriptions	64
2. Comparaison de l'acamprosate, la naltrexone et le baclofène	64
a) Cohorte de patients	64
b) Administration des traitements.....	65
c) Visites de suivi.....	65
d) Résultats.....	65
e) Conclusions de l'étude.....	66
B. Traitements à l'étude.....	67

1.	Médicaments ayant une AMM pour une indication autre que l'alcoolodépendance.....	67
a)	Oxybate de sodium	67
b)	Topiramate.....	67
c)	Gabapentine.....	68
d)	Varenicline	69
e)	Aripiprazole.....	69
f)	Ondansetron	70
g)	Mifepristone	71
h)	Prazosine et doxazosine.....	71
i)	N-acétylcystéine.....	72
j)	Ibudilast	72
2.	Médicaments en développement.....	73
a)	ABT-436.....	73
b)	GET73.....	74
c)	PF-5190457	74
d)	Les modulateurs allostériques positifs du récepteur GABAB.....	75
(1)	ASP8062	76
(2)	KK92A	76
	Conclusion.....	78
	Bibliographie	79
	Annexes	85

Table des figures

Figure 1: Usages quotidiens en population adulte en 2017 selon les régions.....	20
Figure 2: Nombre de séjours suivant les différentes catégories de diagnostics principaux mentionnant l'alcool dans leur intitulé.....	21
Figure 3: Pyramide de Skinner	23
Figure 4: Conséquences cliniques selon les niveaux et les modalités d'une consommation aiguë d'alcool.....	26
Figure 5: Stratégies thérapeutiques utilisées dans l'alcoolodépendance	36
Figure 6: Roue de Prochaska et Diclemente	37
Figure 7: Découverte du phénibut et du baclofène	41
Figure 8: Structure du récepteur GABAB.....	44
Figure 9: Les quatre voies de synthèse du baclofène, Kerberle et al.....	45
Figure 10: Voie alternative de synthèse du baclofène, Jagtap et al.	46
Figure 11: Obtention du R-Baclofène à partir du mélange racémique.....	46
Figure 12: Algorithme de sélection du motif de prescription du baclofène chez les patients ayant débuté un traitement de baclofène entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2013	51
Figure 13: Evolution du nombre de personnes débutants un traitement de baclofène entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2013 en fonction du motif de consommation, par trimestre	52
Figure 14: Répartition des patients lors de l'étude.....	56

Table des tableaux

Tableau 1: Usages d'alcool en France métropolitaine en 2017, selon le sexe, parmi les 18-75 ans	19
Tableau 2: Nombre de séjours hospitaliers selon les catégories principales de diagnostics liés à l'alcool (2019-2022)	21
Tableau 3: Quantité d'alcool mis à la consommation entre 2019 et 2021 (litres d'alcool pur par habitant)	22
Tableau 4: Caractéristiques comparées des marqueurs biologiques de la consommation d'alcool.....	30
Tableau 5: Echelle de Cushman.....	34
Tableau 6: Calendrier de la phase de titration	59
Tableau 7: Nombre de bénéficiaires d'un traitement qui peut être utilisé pour l'aide au sevrage d'alcool, par type de médicaments (2019-2022)	64

Table des annexes

Annexe 1: Questionnaire FACE.....	85
Annexe 2: Questionnaire AUDIT.....	86
Annexe 3: Test MAST.....	87
Annexe 4: Test CAGE.....	89
Annexe 5: Questionnaire OCDS.....	89
Annexe 6: Échelle ETIAM.....	91
Annexe 7: Échelle CIWA-AR.....	92

Liste des abréviations

AFFSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALAT : Alanine aminotransférase
ALD : Affection longue durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique acid
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASAT : Aspartate aminotransférase
AUDIT : Alcohol Use Disorders Test
AWARE : Advance Warning of Relapse Questionnaire
CAGE : Cut Annoying Guilty Eyes wide open
CDA : Consommation déclarée d'alcool
CDT : carbohydate déficient transferrin
CGI-S : Clinical Global Impressions
CIM-10 : Classification Internationale des Maladies
CIWA : Clinical Institute Withdrawal Assessment Scale for Alcohol Revised
Cnamts : Caisse Nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CRH : corticotropin-releasing hormone
CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
EEG : Électroencéphalogramme
EMA : Agence européenne des médicaments
ETIAM : Échelle Temporelle d'Intensité de l'Appétence Moyenne
FACE : Formule pour Apprécier la Consommation en Entretien
FDA : Food and Drug Administration
GABA : acide γ -aminobutyrique
GABA-PAM : modulateurs allostériques positifs du récepteur GABA_B
GHB : gammahydroxybutyrate
GGT : gamma- glutamate transpeptidase
HAS : Haute Autorité de Santé
HDD : High Drinking Day
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
MAST : Michigan Alcoholism Screening Test
MATs : Michigan Alcoholism Screening Test short
NMDA : n-méthyl-d-aspartate
OCDS : Obsessive Compulsive Drinking Scale
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
SNC : Système Nerveux Central
SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie
TAC : consommation totale d'alcool
VGM : Volume Globulaire Moyen

Introduction

Dans un pays où la production de vin fait partie du patrimoine gastronomique, un engouement médiatique et populaire autour du baclofène pour le traitement de l'alcoolodépendance a eu lieu en 2008 grâce à la parution du livre « Le dernier verre » d'Olivier Ameisen. De nombreux patients étant en impasse thérapeutique pour le traitement de leur addiction à l'alcool, l'arrivée d'une nouvelle perspective thérapeutique était vivement attendue. Cette pression sociale a donc permis la réalisation de plusieurs essais cliniques et une RTU pour le baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance.

L'objectif de cette thèse est de faire, d'une part, le point sur les thérapies et traitements médicamenteux de l'alcoolodépendance ; puis, de retracer l'histoire du baclofène, de sa découverte à l'autorisation de mise sur le marché ; enfin, de voir ce que le baclofène apporte aujourd'hui et les recherches de nouveaux traitements.

I. Une maladie : l'alcoolodépendance

A. Épidémiologie et définitions

1. Épidémiologie

a) Consommation des français

Au niveau mondial, la consommation d'alcool est le premier facteur de mortalité prématuré ou d'incapacité chez les 15-49 ans. En France, il s'agit de la deuxième cause de mortalité évitable après le tabagisme. Malgré une baisse de la consommation d'alcool depuis 50 ans (10,5L en 2021, 11,7L d'alcool en moyenne par habitant en 2017, contre 26L en 1961), en 2015, la France était classée 43^{ème} sur les 53 pays de la région Europe de l'organisation mondiale de la santé. Notre pays reste dans le groupe des pays les plus consommateurs. (1)(2)

En France, sont estimées à 1,5 millions le nombre de personnes alcoolodépendantes et à 2,5 millions les consommateurs à risque pouvant encore contrôler leur consommation. En 2017 et 2021, le groupe baromètre de santé publique France effectue une enquête téléphonique sur la consommation d'alcool des français. Les résultats sont les suivants : en 2017, 86,5 % des sondés ont consommés de l'alcool dans l'année, 85% en 2021. En 2017, 21 % ont consommés jusqu'à un état d'ivresse, 10 % ont consommés quotidiennement de l'alcool et 5 % ont consommés 6 verres ou plus en une même occasion toutes les semaines. (Tableau 1)

Tableau 1: Usages d'alcool en France métropolitaine en 2017, selon le sexe, parmi les 18-75 ans

	Ensemble	Hommes	Femmes	Sex-ratio
Fréquence de consommation d'alcool au cours des 12 derniers mois				
Abstinent vie	5,4%	3,9%	6,9%	0,6
Abstinent année	8,1%	6,7%	9,4%	0,7
Moins d'une fois par mois	27,2%	17,7%	36,2%	0,5
Au moins une fois par mois mais moins d'une fois par semaine	19,3%	19,1%	19,5%	1,0
Une à trois fois par semaine	25,0%	29,8%	20,3%	1,5
Quatre à six fois par semaine	5,1%	7,6%	2,6%	2,9
Tous les jours	10,0%	15,2%	5,1%	3,0
Nombre de verres consommés un jour de consommation*	2,3	2,8	1,8	1,6
Nombre de jours de consommation d'alcool / an*	98	129	66	2,0
Fréquence des alcoolisations ponctuelles importantes**				
Au moins une fois au cours des 12 derniers mois	35,2%	49,6%	21,4%	2,3
Au moins une fois par mois	16,2%	25,2%	7,6%	3,3
Au moins une fois par semaine	4,6%	7,6%	1,6%	4,7
Ivresses**				
Au moins une fois au cours la vie	63,4%	78,5%	49,1%	1,6
Au moins une fois au cours des 12 derniers mois	20,7%	28,6%	13,2%	2,2
Au moins trois fois au cours des 12 derniers mois	9,7%	14,5%	5,1%	2,8
Au moins 10 fois au cours des 12 derniers mois	4,1%	6,5%	1,8%	3,6

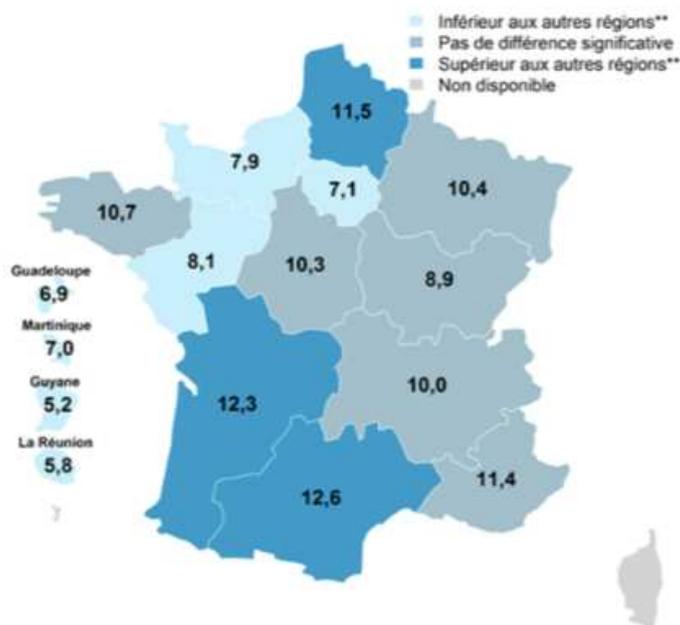
* Parmi les consommateurs d'alcool dans l'année.

** Les modalités ne sont pas exclusives : 35,2% des 18-75 ans ont connu une alcoolisation ponctuelle importante dans l'année, incluant les 16,2% qui en ont connu tous les mois.

Source : Baromètre de Santé publique France 2017.

Ces taux sont sensiblement identiques en 2021, excepté la proportion de buveurs quotidiens qui diminue de 2%.

Les régions ayant une consommation d'alcool moins élevées en 2017 sont l'Île de France (7,1%) la Normandie (7,9%) et les Pays de la Loire (8,1%) ainsi que l'ensemble des DROM. Par contre la consommation d'alcool quotidienne est plus élevée dans les régions suivantes : Hauts de France (11,5%), Nouvelle-Aquitaine (12,3%), Occitanie (12,6%). (Figure 1) (3)



Source : enquête Baromètre santé 2017 de Santé publique France

Figure 1: Usages quotidiens en population adulte en 2017 selon les régions

Dans les Hauts de France, en 2017, 11,5 % des adultes de 18 à 75 ans consommaient quotidiennement de l'alcool. Cette prévalence est plus élevée que la moyenne des autres régions métropolitaines (10,1%). Dans la région, 23,2 % des adultes de 18 à 30 ans consommaient de l'alcool de manière hebdomadaire, 6,7 % étaient des alcoolisations ponctuelles importantes c'est-à-dire six verres ou plus en une seule occasion. Toujours en 2017 dans la région, 22 363 passages aux urgences étaient en lien direct avec l'alcool, soit 1,86 % des passages aux urgences toutes causes confondues contre 1,38 % pour la moyenne nationale.

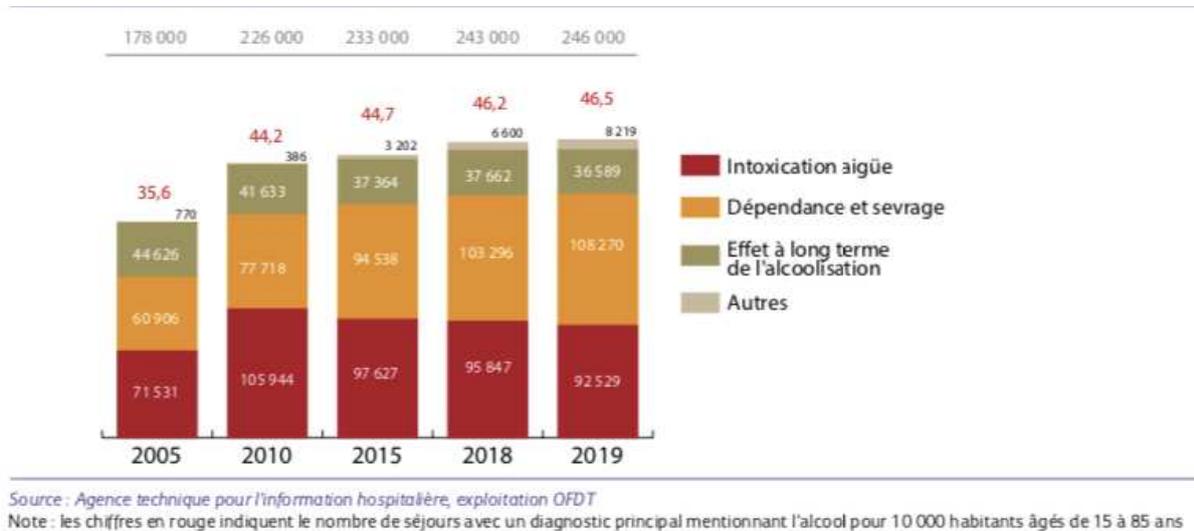
En 2021, une baisse significative de la consommation quotidienne d'alcool est constatée. En effet, 6,8 % des adultes de 18 à 75 ans ont déclarés consommer de l'alcool quotidiennement. Cependant en 2023 le nombre de passages aux urgences ayant un lien avec l'alcool est de 24000 contre 22363 en 2017.(2)

b) Conséquences sanitaires

En France, la consommation d'alcool est la deuxième cause de mortalité évitable, derrière le tabac avec 49000 décès annuels. Les causes de mortalité et de morbidité liées directement et indirectement à l'alcool sont les mêmes: pathologies cardiovasculaires, diabète, pathologies digestives, cancers, pathologies neuropsychiatriques, blessures intentionnelles et non intentionnelles. (4)

En moyenne, tous les jours, entre 1,5 % et 4,5 % des passages aux urgences sont en lien direct avec une consommation d'alcool. Les personnes âgées de 45 à 60 ans sont davantage concernées par ces passages aux urgences. Il s'agit en majorité d'intoxications éthyliques aiguës. Au fil des années, le nombre d'hospitalisation ayant un lien avec la consommation d'alcool augmente, 178000 en 2005 contre 246000 en 2019. (Figure 2)

Figure 2: Nombre de séjours suivant les différentes catégories de diagnostics principaux mentionnant l'alcool dans leur intitulé



Cependant, en 2021 et 2022, une légère baisse des hospitalisations en lien avec l'alcool est constatée (Tableau 2). Cette baisse est due à deux facteurs, la diminution des intoxications alcooliques aiguës et la diminution des maladies du foie liées à l'alcool, grâce à la baisse de consommation constatée depuis la fin des années 1960.

Tableau 2: Nombre de séjours hospitaliers selon les catégories principales de diagnostics liés à l'alcool (2019-2022)

Catégorie de diagnostics	2019	2021	2022	Évolution 2021-2022
Intoxication aiguë	92 529	79 265	69 838	- 11,89 %
Dépendance et sevrage	108 270	110 734	117 075	+ 5,73 %
Effets à long terme de l'alcoolisation	37 589	34 123	33 670	- 1,33 %
Autres	8 219	6 850	7 211	+ 5,27 %
Total	246 607	230 972	227 794	- 1,38 %

Source : données de l'Agence technique pour l'information hospitalière, exploitation OFDT

c) Le marché de l'alcool

Le chiffre d'affaires de la filière alcool représentait 22 milliards d'euros en 2013 dont 15 milliards d'euros pour la viticulture, 4,4 milliards pour les spiritueux, 2,5 milliards pour la bière. En 2015, les ménages français ont consacré 1,3 % de leur budget aux boissons alcoolisées.

Chaque année, la vente de boissons alcooliques rapporte à l'État, via la TVA, environ 3,2 milliards d'euros. Le coût pour l'État et l'assurance maladie pour la prise en charge des pathologies liées à l'alcool, les arrêts maladies, les actions de prévention était en 2010 de 118 milliards d'euros environ. L'alcool ne rapporte donc rien à l'État. Dans cette somme de 118 milliards d'euros, le syndrome d'alcoolisation fœtale et la prise en charge ambulatoire et hospitalière ne sont pas pris en compte. Le coût social de l'alcool pourrait donc encore être plus important.

En 2022, environ 6 millions d'hectolitres d'alcool pur ont été vendus en France. Ce volume d'alcool est divisé en 52 % en vins, 25 % en bières, 21 % en spiritueux et le reste (moins de 2 %) en autres boissons alcoolisées. En ce qui concerne la population française, le volume de ventes s'élève en moyenne à 10,76 litres d'alcool pur par an et par habitant âgé de 15 ans et plus (tableau 3), ce qui équivaut à 2,36 verres d'alcool standard par jour. Malgré une baisse de la consommation d'alcool des français, une augmentation des ventes d'alcool est constatée en 2022 en comparaison à l'année 2021. Cela est dû, en partie, à une augmentation de 11,3 % des ventes de bières. (5)

	2019	2021	2022	Évolution 2021-2022
Vins	6,44	5,74	5,66	- 1,4 %
Bières	2,52	2,40	2,67	+ 11,3 %
Spiritueux	2,30	2,26	2,28	+ 0,9 %
Total quantité alcool mis à la consommation	11,43	10,56	10,76	+ 1,9 %

Source : Insee, DGDDI, exploitation OFDT. En litre d'alcool pur par habitant âgé de 15 ans et plus.

Tableau 3: Quantité d'alcool mis à la consommation entre 2019 et 2021 (litres d'alcool pur par habitant)

2. Définitions de la société française d'alcoologie

On considère cinq catégories d'usage de l'alcool repris dans la pyramide de Skinner (figure 3) : (6)

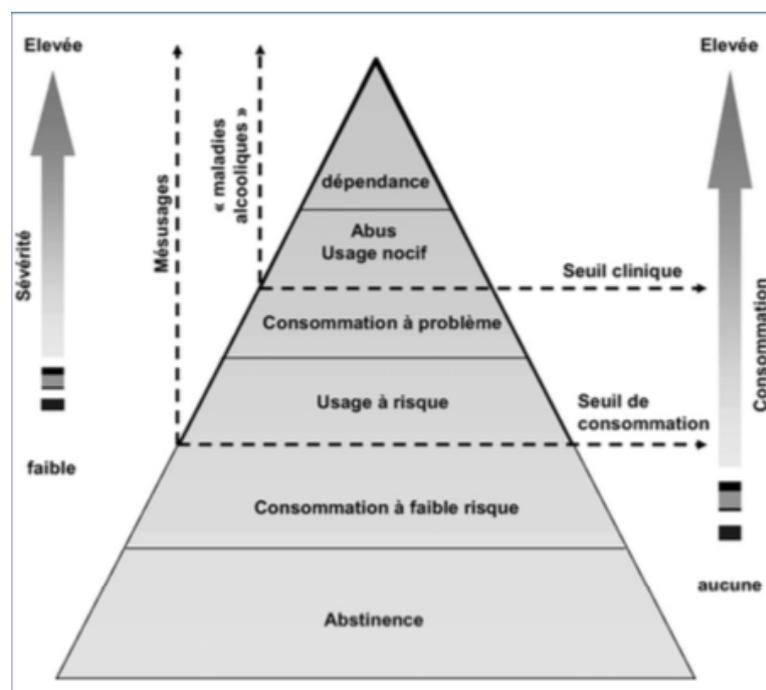
- Le non-usage
- L'usage simple
- Le mésusage qui comprend trois catégories : l'usage à risque, l'usage nocif, la dépendance.

Non-usage : toute conduite à l'égard des boissons alcooliques et/ou alcoolisées caractérisée par une absence de consommation. Le non-usage peut être :

- Primaire quand il s'agit d'un non-usage initial ou d'un choix durable, voire définitif,
- Secondaire quand il survient après une période de mésusage, alors désigné par le terme « abstinence ».

Usage simple : toute conduite d'alcoolisation ne posant pas de problème pour autant

Figure 3: Pyramide de Skinner



que la consommation reste modérée, c'est-à-dire inférieure ou égale aux seuils de dangerosité définis par l'OMS et prise en dehors de toute situation à risque individuel ou particulier. L'usage peut être occasionnel, intermittent, continu.

Mésusage : sous cette appellation sont réunis :

- L'usage à risque : toute conduite d'alcoolisation, ponctuelle ou régulière, où la consommation est supérieure aux seuils de dangerosité définis par l'OMS et non encore associée à un quelconque dommage d'ordre médical, psychique

ou social (dépendance incluse), mais susceptible d'en induire à court, moyen ou long terme. Cette catégorie inclut également les consommations égales ou même inférieures aux seuils de l'OMS lorsqu'elles sont associées à une situation à risque ou lorsqu'il existe un risque individuel particulier.

- L'usage nocif : toute conduite d'alcoolisation caractérisée par l'absence de dépendance à l'alcool et l'existence d'au moins un dommage d'ordre médical, psychique ou social induit par l'alcool, quels que soient la fréquence et le niveau de consommation.
- L'usage avec dépendance : toute conduite d'alcoolisation caractérisée par une perte de la maîtrise de sa consommation par le sujet. L'usage avec dépendance encore dénommé alcoolodépendance ou dépendance à l'alcool ne comporte pas dans sa définition de critère impliquant que la consommation soit quotidienne ou habituelle.

Le non-usage, l'usage simple et l'usage à risque représentent les formes d'usage asymptomatiques pour lesquelles il n'existe pas de conséquences manifestes de l'usage.

L'usage nocif et l'usage avec dépendance correspondent aux formes symptomatiques de l'usage et se traduisent par des conséquences visibles sur le plan social, psychologique ou médical.

Le terme alcoolodépendance correspond à deux maladies différentes : l'alcoolodépendance psychique et l'alcoolodépendance physique.

L'alcoolodépendance psychique, maladie psycho-comportementale, est constante et concerne tous les malades alcoolodépendants. Ses causes et mécanismes connus sont biologiques, psychologiques et sociales.

On distingue l'alcoolodépendance psychique primaire de loin la plus fréquente, et l'alcoolodépendance psychique secondaire à une maladie mentale (environ 10 % des alcoolodépendants).

L'alcoolodépendance physique, maladie bio-somatique, est inconstante et concerne environ la moitié des malades dépendants. Cette maladie est un état d'adaptation tel qu'apparaissent des troubles physiques lorsque la consommation d'éthanol est suspendue. Sa traduction clinique est le syndrome de sevrage alcoolique.

3. Unité de consommation d'alcool et valeurs seuils validées par l'OMS

a) Unité de consommation d'alcool

Le terme alcool est utilisé dans le langage courant pour désigner toutes boissons alcoolisées quel que soit le pourcentage d'alcool éthylique. Pour estimer les volumes

d'alcool consommés par un individu, il faut donc une mesure de référence. Cette mesure sera soit le volume d'alcool pur contenu dans une boisson, soit les verres standards ou unités standards contenant un volume déterminé d'alcool pur. Les épidémiologistes et les cliniciens mesurent une consommation individuelle : la consommation déclarée d'alcool CDA exprimée en verres ou unités standards par jour ou par semaine. (6)

En France, un verre correspond à la quantité d'alcool contenu dans une consommation telle qu'elle est servie dans les cafés, soit environ 10 grammes d'alcool, valeur retenue par l'OMS. Toutefois cette valeur varie d'un pays à l'autre (12,4 g aux États-Unis par exemple), 12g en Allemagne (étude Baclad)

b) Valeurs seuils retenues par l'OMS et Santé Publique France

Les valeurs seuils retenues par l'OMS et l'HAS ne sont pas similaires en tout point. Depuis 1980, des valeurs seuils concernant la consommation d'alcool ont été établis pour une consommation à moindre risque pour la santé physique et mentale. Les valeurs proposées par l'OMS sont les suivantes :

- ⇒ Pour un homme adulte : trois verres standard en moyenne par jour maximum et 21 verres par semaine.
- ⇒ Pour une femme adulte : deux verres standard en moyenne par jour maximum et 14 verres par semaine.

A cela s'ajoute une abstinence de 1 à 2 jours par semaine et pas plus de quatre verres standard par occasion. (7)

En 2017, suite aux données du baromètre 2017 de Santé publique France, les recommandations françaises ont été révisées. Les nouveaux repères pour une consommation à moindre risque sont de ne pas consommer plus de dix verres standards par semaine, de ne pas consommer plus de deux verres standards par jour et avec au moins deux jours d'abstinence dans la semaine. Suite à ces recommandations le slogan « Pour votre santé, l'alcool, c'est maximum deux verres par jour et pas tous les jours » est créé pour une bonne compréhension du grand public. (8)

Les dommages liés à l'alcool ne sont pas nécessairement la conséquence d'une alcoolodépendance. (Figure 4) En effet, lors d'un usage régulier, le risque d'accident est doublé. Pour un usage occasionnel, plus de quatre verres par occasion, le risque d'accident est multiplié par dix. Lors de binge drinking, une alcoolisation ponctuelle importante, le risque d'accident sera multiplié par quatre-vingt, et les effets cliniques peuvent aller de la perte de connaissance jusqu'au décès de la personne. Les effets de la consommation d'alcool, sans addiction, peuvent donc avoir des conséquences graves, d'où l'intérêt des valeurs seuils et d'informer la population des risques et dangers de toute consommation d'alcool.

Figure 4: Conséquences cliniques selon les niveaux et les modalités d'une consommation aiguë d'alcool.

MODALITÉS ET SEUILS D'ALCOOLISATION		ALCOOL (verres)	ALCOOL (g/L)	EFFETS CLINIQUES	ZONES AFFECTÉES	ACCIDENTS (risque)	ÉLIMINATION (durée, h)
alcooolisation ponctuelle importante ou épisode de forte consommation	binge drinking extrême ≥ 14/12 verres (H/F) en une occasion	22	4,5	- décès - altération des fonctions vitales - coma calme (hypotonie, hypothermie, hypotension, mydriase bilatérale peu réactive, dépression respiratoire)	Tout l'encéphale	X80	30
		15	3,0	- perte de conscience, stupeur	tronc cérébral		20
	binge drinking ≥ 7/6 verres (H/F) en 2h ; > 0,8 g/L	10	2,0	- vomissements, "blackout" (amnésie) - jugement, prise de décision affectés - altérations +++ (discours, mémoire, attention, coordination, équilibre, temps de réaction) - fluctuations émotionnelles, tristesse, colère, agressivité	cervelet	X35	13
		8	1,5	- altérations ++ (discours, mémoire, attention, coordination, équilibre), possible agressivité, - nausées, somnolence	cerveau antérieur	X10	10
	seuil à risque, usage occasionnel (> 4 verres par occasion)	5	1,0	- risque majoré de blessures (de soi ou des autres), comportements exagérés, désinhibition - moindre sensibilité à la douleur		X2	6-7
		4	0,8				5-6
seuil à risque, usage régulier (> 2 verres par jour, > 10 verres par semaine, > 5 jours par semaine)	3	0,5				3-4	
	2						
usage à faible risque	1	0,2	- possible somnolence - temps de réaction allongé - troubles visuels accentués - altérations + (discours, jugement, attention, mémoire, coordination, équilibre), sensation de chaleur	cortex cérébral		1-2	
	0,5	0,1	- plaisir, euphorie, moindre inhibition - troubles visuels, relaxation, bien être			< 1	

B. Alcoolodépendance

Le développement d'une alcoolodépendance repose sur l'altération de la régulation de deux systèmes cérébraux. Le premier est le système de récompense centré sur la libération de dopamine, notamment dans le noyau accumbens. Cette libération de dopamine est elle-même régulée par un grand nombre de neurotransmetteurs comme les systèmes opioergiques, gabaergiques, glutamatergiques et sérotoninergiques. La consommation chronique répétée d'alcool induit des perturbations du fonctionnement de ce système de récompense qui génère le craving, c'est-à-dire l'envie irrépressible de consommer de nouveau de l'alcool pour en retrouver les effets.

Le deuxième système est celui de la régulation de la réponse au stress. Ce système est centré sur le CRH qui induit la synthèse et la libération des hormones de gestion du stress, l'adrénaline et les glucocorticoïdes. Il intervient également dans le fonctionnement de l'amygdale étendue qui joue un rôle essentiel dans la régulation des émotions et crée un lien entre système de réponse au stress et système de récompense. La consommation chronique d'alcool induit une dysrégulation des circuits de réponse au stress et participe ainsi à la génération du craving. (9)

1. Diagnostiquer la maladie

Comme nous l'avons vu, l'usage à risque, première forme de mésusage, peut se prolonger pendant une longue période et sera asymptomatique. Le mésusage de l'alcool devra donc être repéré avant que le patient ne soit en usage nocif ou avec dépendance. Il faudra donc faire une recherche de mésusage lors des situations suivantes :

- examen de routine
- prescription d'un médicament connu pour interagir avec l'alcool
- passage au service d'accueil des urgences
- chez les femmes enceintes ou avec désir de grossesse
- chez les personnes à haut risque de boire en excès (fumeurs, adolescents, jeunes adultes)
- chez les personnes ayant des problèmes de santé pouvant être liés à la consommation excessive d'alcool : hypertension artérielle, arythmie cardiaque, maladie du foie, dépression, anxiété, insomnie, traumatismes
- chez les personnes ayant une pathologie chronique, résistante aux traitements.

a) Difficultés du repérage précoce

Certaines populations doivent faire l'objet d'une surveillance particulière en ce qui concerne le niveau de consommation d'alcool : femmes enceintes, adolescents, sujets atteints de troubles psychiatriques ou d'autres troubles de l'usage de substances, sujets âgés, sujets en situation de précarité.

Pour repérer un mésusage dans ces populations à risque, certains indicateurs peuvent être une piste pour le professionnel de santé :

Les indicateurs sociaux : problèmes avec le travail, situation financière, situation conjugale, problèmes relationnels, violence domestique...

Les indicateurs cliniques, plus fréquents mais moins spécifiques : troubles du sommeil, dépression, anxiété, hypertension, accidents répétés, dilatation capillaire du visage, yeux rouges, troubles gastro-intestinaux, troubles cognitifs...

Les indicateurs biologiques : se posent assez tardivement et ne peuvent pas suffire comme outil de repérage en routine.

La plupart du temps, le diagnostic de l'alcoolodépendance n'est facile que lorsqu'il est effectué à un stade tardif. Soupçonné précocement, le diagnostic est difficile à poser pour des raisons cliniques, relationnelles et sociales. En effet, la plupart du

temps, le patient ne présente aucun signe permettant de soupçonner une dépendance à l'alcool, il minimise sa consommation et affirme qu'il peut s'arrêter de boire quand il le souhaite. Mais si malgré ses déclarations, il n'arrive pas à diminuer sa consommation en dessous de la limite fixée avec son médecin, le patient est probablement dépendant.

De plus, suggérer à un patient un diagnostic d'alcoolodépendance est souvent perçu comme péjoratif. La crainte peut exister que le patient nie ce diagnostic et qu'il rompe le dialogue et sa relation avec son médecin. Pour autant, parler de dépendance comme une maladie est mieux perçu que de parler d'alcoolisme. Il faut rester à l'écoute du patient, l'aider sur les choix à faire pour diminuer sa consommation. (10)

b) Questionnaires évaluant la consommation d'alcool

Le professionnel de santé peut utiliser un questionnaire, permettant ainsi en une seule rencontre de classer les malades dans des cohortes « non dépendant », « dépendant » et selon le degré de dépendance.

(1) Questionnaire FACE

Le questionnaire FACE, Formule pour Apprécier la Consommation en Entretien, se compose de cinq questions. Selon les réponses, le patient cumule 0 à 4 points. Le patient peut être considéré comme alcoolodépendant si son score est supérieur ou égal à 9. Entre 5 et 8, le patient est non-dépendant. (Annexe 1)

(2) Questionnaire AUDIT

Ce questionnaire, Alcohol Use Disorders Test, est composé de 11 questions. L'interprétation est la suivante : (Annexe 2)

Score supérieur ou égal à 5 : consommation à risque

Score supérieur ou égal à 8 chez l'homme, 7 chez la femme : usage nocif

Score supérieur ou égal à 12 chez l'homme, 11 chez la femme : alcoolodépendance probable

(3) Questionnaire MAST et MATSs

Le test MAST Michigan Alcoholism Screening Test, a été créé en 1971. C'est un questionnaire d'auto-évaluation de vingt-quatre questions à réponse oui ou non. La réponse « OUI » aux questions 3,5,9 et 16 donne 1 point, les questions 8, 19 et 20 comptent pour 5 points et les autres questions pour 2 points. Le score total est de 53, à partir de 13 points, le patient présente un abus de la consommation d'alcool. (Annexe 3)

Le test MATSs est un test MAST court de treize questions. Le test MAST-G est un dérivé du test MAST pour les services de gériatrie. Cependant aucun de ces tests n'a eu de version française validée.

(4) Questionnaire CAGE

Le test CAGE Cut Annoying Guilty Eyes wide open est très bref, quatre questions, ce qui le rend simple à utiliser en consultation. Au moins deux réponses positives montrent l'existence d'une consommation excessive d'alcool. (Annexe 4)

(5) Questionnaire OCDS

Le questionnaire Obsessive Compulsive Drinking Scale comprend deux sous-échelles. (Annexe 5)(11)

Les questions 1 à 6 permettent de mesurer les pensées obsédantes de consommation. Le score le plus élevé entre les questions 1 et 2 est retenu. À celui-ci est ajouté les scores des questions 3 à 6. Le résultat maximum de cette échelle est de 20.

Les questions 7 à 14 quant à elles permettent d'évaluer les envies compulsives de consommation. Ici sont ajoutés les résultats les plus élevés entre les questions 7 et 8, 9 et 10, 13 et 14 et les résultats des questions 11 et 12.

Le score total s'obtient par l'addition des résultats des deux sous-échelles.

(6) Échelle ETIAM

Cette échelle permet d'estimer les variations de l'appétence à l'échelle de la semaine, en tenant compte des différents aspects de l'appétence (éléments de dépendance physique, psychique, comportementale...) et des moments de la journée qui s'y associent. Il est recommandé de la remplir à jour fixe, par exemple tous les dimanches. (Annexe 6)(12)

Le professionnel de santé dispose donc d'une multitude de questionnaires pour évaluer la consommation d'alcool de son patient. Ils pourront être proposés lors d'une visite de routine, si le patient s'interroge sur sa consommation. Les questionnaires offrent une bonne sensibilité, si le patient est honnête envers lui-même. Ils pourront aussi être utilisés après une éventuelle prise en charge, le patient pouvant ainsi constater l'évolution de sa consommation d'alcool.

c) Recherche des marqueurs biochimiques de la consommation d'alcool

La surconsommation chronique d'alcool peut être montrée par trois marqueurs principaux. Il s'agit du volume globulaire moyen (VGM), l'activité de la gamma-

glutamate transpeptidase (GGT), et la mesure de l'activité de la transferrine désialylée (CDT). (14)

Tableau 4: Caractéristiques comparées des marqueurs biologiques de la consommation d'alcool.

	Sensibilité	Spécificité	Faux positifs	Médicaments interférant avec le test
VGM	50 - 60 %	90 %	<ul style="list-style-type: none"> • Tabac • Grossesse • Réticulocytose de régénération • Carence en folates • Age 	<ul style="list-style-type: none"> • macrocytose et carence en folates - antifoliques (methotrexate, Bactrim[®]), anti-VIH (AZT, DDI), - cytotoxiques (mercaptopurine, 5FU...)
GGT	70 - 80 %	50 à 90 % (en l'absence d'hépatopathie)	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologie hépatobiliaire non-alcoolique • Diabète • Obésité • Dyslipidémie • Hypertthyroïdie • Pathologie pancréatique 	<ul style="list-style-type: none"> • inducteurs enzymatiques : barbituriques, AVK, oestro-progestatifs, halopéridol, imipramine, la plupart des anti convulsivants...
ASAT	20 - 30 %	faible		
CDT	30 à 70 %	89 à 100 %	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance hépatocellulaire secondaire à une cirrhose biliaire primitive, cirrhose auto-immune ou virale, hépatite chronique active, hépatopathie médicamenteuse, carcinome hépatocellulaire... (résultats variables) • Tabac, obésité, hypertension • Anomalies congénitales métaboliques de la glycosylation protéique • Sujets porteurs d'un variant génétique de la transferrine TFB ou D (< 1 %) • Cas rapportés de faux + chez des sujets ayant une hypoferritinémie et une hypotransferrinémie 	

(1) Gamma-glutamyl-transferase : GGT

La gamma-glutamyl-transferase est une enzyme glycoprotéique qui transfère les résidus gamma-glutamyl sur des acides aminés. Elle est présente dans les membranes cellulaires de nombreux organes dont le foie. Son activité sérique est le marqueur biologique de référence en routine car sa synthèse est augmentée pas la consommation excessive d'alcool. Elle semble plus facilement augmentée lorsque la consommation d'alcool est régulière. Dans ce cas, la GGT augmente au-delà de deux fois la valeur normale. Cependant, il existe une grande variabilité individuelle dans la réponse à l'alcoolisation. Selon les études, sa sensibilité va de 33 à 90 % selon le type de population concernée. Notamment chez les personnes de moins de 30 ans et les femmes, ce marqueur serait moins sensible.

De plus cette enzyme est élevée dans de nombreuses pathologies comme la plupart des hépatopathies, cholestases, obésité, diabète, hyperthyroïdie. La prise de médicaments inducteurs enzymatiques augmente également son taux sérique. Le manque de spécificité est donc un inconvénient majeur dans le diagnostic de l'alcoolodépendance. Le résultat devra donc toujours être mis en corrélation avec l'interrogatoire et un bilan biologique complet. (Tableau 4)

La demi-vie de la GGT est allongée en cas d'hépatopathie alcoolique, elle se normalise en 4 à 8 semaines. Le meilleur critère en faveur d'une origine alcoolique

sera donc sa diminution au cours du sevrage. En cas de reprise de l'alcool, l'élévation serait plus rapide.

(2) Le VGM

La macrocytose érythrocytaire, en cas de consommation excessive d'alcool, s'installe en plusieurs mois. Mais de nombreuses personnes ont un mésusage de l'alcool sans augmentation du VGM. De plus, l'augmentation du VGM peut avoir d'autres étiologies que la consommation chronique d'alcool dont les anémies par carence en vitamines B12 ou folates, les hépatopathies chroniques, l'hyperthyroïdie et certains médicaments (azathioprine). (Tableau 4) Le VGM, à cause de la longue durée de vie des hématies, diminue lentement après le sevrage. Le retour à la normale ne se fait qu'au bout de trois mois.

Le principal intérêt du VGM est qu'il est fréquemment mesuré lors d'un bilan sanguin de routine avec numération formule sanguine. Cela représente donc une opportunité de dépistage importante, ou tout au moins un début de discussion entre le patient et le médecin traitant.

(3) Transferrine désialylée CDT (carbohydate deficient transferrin)

La transferrine est une glycoprotéine présente dans le plasma synthétisée par le foie. Pour les patients souffrants d'alcoolisme chronique, la répartition des isoformes sialylées de la transferrine est modifiée. Les formes hypo ou désialylées sont augmentées contrairement aux formes tétra et pentasialylées, la concentration totale de transferrine reste normale. La consommation excessive de 50 à 80g d'alcool pur par jour entraîne une désialylation partielle des chaînes glucidiques et se traduit par une augmentation du pourcentage de transferrine désialylée (CDT) dans le sérum.

La demi-vie de la transferrine dans le sérum est de sept jours. La demi-vie de la transferrine désialylée est allongée, elle est comprise entre 14 et 17 jours.

Contrairement aux autres marqueurs d'alcoolisme, la CDT n'est pas influencée par certaines pathologies ou par la prise de médicaments inducteurs enzymatiques. C'est un marqueur d'alcoolodépendance plus spécifique et moins sensible que les GGT. En cas de difficultés de diagnostic et en présence de facteurs interférents dans l'interprétation des GGT, la CDT permet ainsi de vérifier l'imprégnation alcoolique.

La CDT est également un bon marqueur de désintoxication alcoolique. Après un sevrage, sa concentration sérique décroît dès les premiers jours et durant trois à cinq semaines. Sa normalisation dépend de l'état hépatique du patient.

Chez les patients en cure de désintoxication, la CDT permet d'identifier environ 76 % des rechutes, l'association avec les GGT permettrait de détecter 95 % des rechutes. (15)

(4) Transaminase

Les taux sériques des transaminases, aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT), augmentent dans les hépatopathies alcooliques. Mais leur sensibilité pour le diagnostic de l'alcoolodépendance est inférieure à celles des GGT et VGM. Un rapport ASAT/ALAT supérieur à deux est évocateur de cytolyse d'origine alcoolique, une inversion du rapport peut se constater au cours du sevrage, la demi-vie de l'ASAT étant plus courte que celle de l'ALAT.

Au total, le diagnostic de l'alcoolodépendance est une affaire de clinique. Il est suspecté, au fil du temps, après de nombreuses consultations. La difficulté est moins d'affirmer le diagnostic que d'aider le malade à en prendre conscience et à décider de se soigner.

- d) Diagnostiquer une dépendance physique
 - (1) Physiopathologie de la dépendance à l'alcool

Une consommation chronique d'alcool entraîne des mécanismes d'adaptation du système nerveux central notamment au niveau de la membrane des cellules et de la neurotransmission. L'alcool augmente la fluidité membranaire. Lors d'une consommation chronique, l'intégration d'acides gras induit une rigidité membranaire. Cela conduit à une régulation négative et à des modifications du récepteur GABA. Les récepteurs du N-méthyl-D-aspartate subissent des changements de conformation et une majoration de la régulation.

Lors de l'arrêt de la consommation d'alcool, les patients perdent l'effet inhibiteur du GABA en potentialisant les effets excitateurs du NMDA. Cela conduit à une hyperstimulation du système nerveux central. Un syndrome de sevrage peut survenir après l'arrêt brutal d'une consommation chronique d'alcool. Il est la conséquence de l'augmentation de l'activité du système catécholaminergique consécutive à une augmentation de l'activité excitatrice NMDA et à la diminution de l'activité inhibitrice GABA chez un patient ayant modifié ces deux systèmes progressivement lors de la consommation chronique d'alcool. (13)

- (2) Les formes mineures de dépendance physique

Les formes mineures de dépendance physique sont bien connues de certains malades. Elles surviennent dès le réveil ou dans la matinée, six à douze heures après la dernière consommation, souvent sous la forme de tremblements, d'une

moiteur de paumes, d'une angoisse. Ces symptômes régressent environ trente minutes après l'absorption de dix à vingt grammes d'alcool soit un à deux verres. Les patients savent faire la différence entre une consommation d'alcool matinale, culturelle et l'ébauche d'un syndrome de sevrage, ressenti comme un manque à satisfaire rapidement. Cette symptomatologie est un motif rare de consultation mais elle aide néanmoins à poser le diagnostic.

(3) Les formes sévères de dépendance physique

Les formes sévères de dépendance physique sont les crises convulsives de sevrage et le *delirium tremens*.

Le syndrome de sevrage alcoolique survient après l'arrêt de la consommation d'alcool chez un patient alcoolodépendant physique. Il peut se produire jusqu'à dix jours après l'arrêt. Lors du sevrage peuvent survenir plusieurs troubles de façon extrêmement variable (13 à 71 % selon les études) : (17)

- troubles subjectifs : anxiété, agitation, irritabilité, insomnies, cauchemars
- troubles neurovégétatifs : sueurs, tremblements, tachycardie, hypertension artérielle
- troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements

Dans les heures qui suivent, le tableau peut se compliquer avec signes confusionnels, hallucinations, convulsions, hyperthermie, *delirium tremens*.

Les crises convulsives de sevrage sont des crises généralisées. Elles sont présentes dans 20 à 40 % des cas et peuvent survenir dès la sixième heure de sevrage et jusqu'à quarante-huit heures. En cas d'antécédents de crise d'épilepsie, de dépendance physique importante et de codépendance aux benzodiazépines le risque de survenue de ces crises augmente. Elles sont uniques dans 40 % des cas, elles peuvent précéder ou s'associer à un *delirium tremens* chez un tiers des sujets. Dans tous les cas, les facteurs épileptogènes devront être recherchés comme par exemple : la consommation ou le sevrage de médicaments, de substances toxiques, une infection du système nerveux, une hypoglycémie, une hyponatrémie. (9)

Un stade de prédelirium peut être identifié si le patient reste conscient et a des hallucinations, troubles de la vision, audition et perception.

Le *delirium tremens* se caractérise par des troubles psychiatriques avec désorientation temporo-spatiale, confusion, délires, hallucinations non critiquées. À cela s'associe de l'anxiété, de l'agitation, des tremblements aux extrémités puis extensifs, de la dysarthrie, des troubles de l'équilibre et de la coordination et des signes généraux (fièvre, déshydratation, sueurs). (13)

(4) Échelle d'évaluation du syndrome de sevrage :

Le syndrome de sevrage alcoolique peut donc se compliquer avec la crise comitales généralisées et le delirium tremens, dont la mortalité n'est pas nulle. Pour prévenir ses complications il est nécessaire d'évaluer régulièrement la gravité des symptômes. Une vingtaine d'échelles ont été utilisées dans la littérature, dont la Clinical Institute Withdrawal Assessment Scale for Alcohol Revised CIWA proposée en 1989 par Sullivan. (Annexe 7) Cette échelle est recommandée dans le suivi du sevrage des patients dans les consensus américains. Elle comprend dix rubriques évaluant des signes type nausées, vomissements, tremblements, sueurs paroxystiques, anxiété, agitation, troubles tactiles, auditifs et visuels, céphalées, orientation, obnubilation. Le patient doit sur un auto-questionnaire classer une soixantaine d'items en vrai/faux. Cette échelle est donc peu applicable chez un patient obnubilé. (13)

Le score de Cushman sera préféré pour une utilisation en clinique (Tableau 5). Il est simple d'utilisation et praticable dans toutes les langues. (20) Cette échelle comprend sept items dont le pouls, la tension artérielle systolique, la fréquence respiratoire pour la partie clinique. Elle va permettre d'évaluer l'intensité de quatre symptômes : les tremblements, sueurs, l'agitation et les troubles sensoriels. La gravité du sevrage du patient peut être évaluée rapidement dans cette situation d'urgence. Un score supérieur à 12 et/ou la présence d'hallucinations indique un prédelirium tremens. Un score supérieur à 15 montre un delirium tremens. Si le patient est traité par des bêtabloquants le score est sous-évalué d'au moins un point.

Tableau 5: Echelle de Cushman

Caractéristiques	0 point	1 point	2 points	3 points
Fréquence cardiaque	< 80	81 à 100	101 à 120	> 120
Pression artérielle systolique				
18 à 30 ans	< 125	126-135	136-145	> 145
31 à 50 ans	< 135	136-145	146-155	> 155
> 50 ans	< 145	146-155	156-165	> 165
Fréquence respiratoire	< 16	16 à 25	26 à 35	> 35
Tremblements	0	Main	Membre supérieur	Généralisés
Sueurs	0	Paumes	Paumes et front	Généralisées
Agitation	0	Discrète	Généralisée et contrôlable	Généralisée et incontrôlable
Troubles sensoriels	0	Phonophobie Photophobie Prurit	Hallucinations critiquées	Hallucinations non critiqués

Score < 7 : état clinique contrôlé ; score 7 à 14 : sevrage modéré ; score > 14 : sevrage sévère.

e) Traitement médicamenteux du sevrage

De nombreux médicaments peuvent avoir une action sur les symptômes du sevrage, mais très peu agissent préventivement sur les crises convulsives et le *delirium tremens*. En 2006, une étude sur l'utilisation des benzodiazépines dans le sevrage alcoolique est publiée par la Cochrane Collaboration. Les benzodiazépines ont une action sur les symptômes du sevrage et une action préventive sur l'épilepsie et le *delirium tremens*.

(1) Les benzodiazépines

La place des benzodiazépines dans le traitement préventif et curatif du sevrage s'explique par leur mécanisme d'action. L'action agoniste de la benzodiazépine sur le récepteur GABA permet d'augmenter l'ouverture du canal chlore et la pénétration des ions chlore à travers le ionophore. L'augmentation de la polarisation membranaire diminue la probabilité de décharge du neurone. Cette action permet de contre-balancer l'effet de l'éthanol qui à l'inverse augmente l'inhibition GABAminergique.

Sont privilégiées les molécules à demi-vie longue comme le diazépam à raison de 20 à 40mg *per os* en ambulatoire. Le dosage peut être augmenté en fonction de la dépendance physique et de l'efficacité clinique, jusque 80mg par jour en milieu hospitalier en hors AMM. La demi-vie du diazépam de 25 à 50 heures et son court délai d'action permettent d'obtenir un sevrage doux, sans rebond.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire l'oxazépam est recommandé à raison de 100 à 200mg réparti sur la journée (hors AMM). (20)

L'utilisation des benzodiazépines ne devra pas excéder huit jours, hors comorbidités psychiatriques, en raison du risque de dépendance chez le patient alcoolodépendant. Une décroissance des doses de 10mg tous les deux jours, à partir du deuxième ou troisième jour de traitement, permettra un arrêt en sept à huit jours.

(2) Traitements associés

- Hydratation :

2 à 3L *per os* chez le sujet conscient, en fonction des signes cliniques de déshydratation

- La thiamine (vitamine B1) :

La prescription de vitamine B1 est indispensable car le patient alcoolodépendant souffre de forte carence. La reprise de la nutrition lors du sevrage et parfois la nécessité d'une perfusion de sérum glucosé mobilise les réserves de thiamine pour le métabolisme des hydrates de carbone. L'aggravation brutale de la carence peut provoquer l'apparition d'un syndrome de Wernicke-Korsakoff. Ce syndrome est une encéphalopathie qui peut provoquer une perte d'équilibre, une instabilité à la marche, des problèmes de mouvements oculaires, une confusion et une somnolence. Le syndrome de Korsakoff peut provoquer une perte sévère de la mémoire des événements récents. La posologie de vitamines B1 sera de 500 à 1000mg pendant une à deux semaines. (19)

- La pyridoxine (vitamine B6) :

Peut être aussi prescrite à 500mg par jour, la vitamine PP sera associé comme cofacteur.

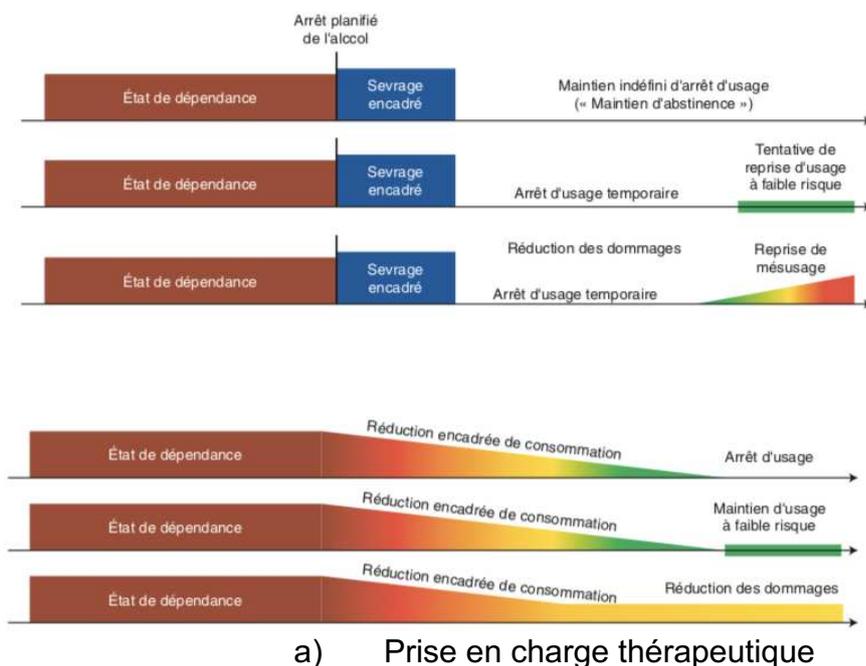
- Les neuroleptiques

N'ayant pas d'action neuroprotectrice comme les benzodiazépines, ils n'ont pas leur place dans le traitement du sevrage. La rispéridone peut néanmoins être prescrite de façon ponctuelle en cas de symptomatologie délirante entre 2 et 4 mg le soir. (21)

2. Prise en charge de l'alcoolodépendance

Les stratégies thérapeutiques et l'objectif final de la prise en charge peuvent être multiples et adaptées à chaque patient. (Figure 5). Selon le patient, l'équipe médicale optera pour un arrêt programmé de l'alcool, avec sevrage, ou à une réduction de la consommation. L'objectif sera soit l'arrêt total de la consommation d'alcool avec maintien de l'abstinence, soit une consommation à faible risque c'est-à-dire respectant les recommandations de l'OMS, soit une consommation moindre pour réduire les risques de complications liées à l'alcool. (16)

Figure 5: Stratégies thérapeutiques utilisées dans l'alcoolodépendance

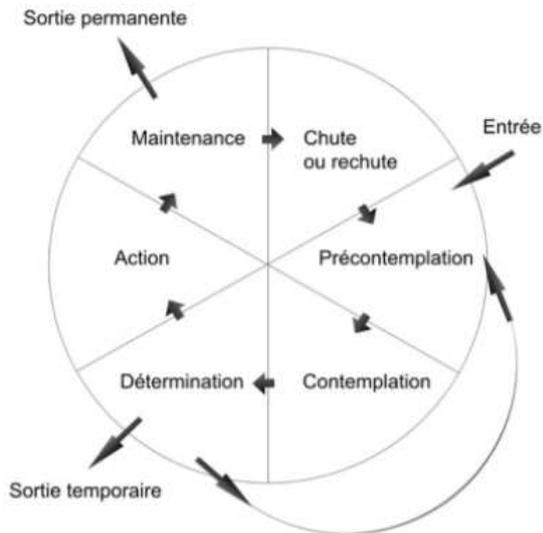


(1) Roue de Prochaska et Diclemente

L'intervention brève consiste à évaluer la consommation d'alcool, à informer le patient sur les risques que peuvent entraîner sa consommation et à proposer des objectifs de modération. Après l'évaluation et avoir vérifié l'absence d'alcoolodépendance, le soignant doit évaluer le degré de motivation du patient. (17)

Différents stades de motivation sont décrits dans la roue de Prochaska et Diclemente. (Figure 6)

Figure 6: Roue de Prochaska et Diclemente



Il existe cinq étapes :

Pré-contemplation : absence de désir de changement de comportement caractérisée par un non-intérêt, voire une opposition ;

Contemplation : réflexion sur le changement de comportement pendant laquelle sont mis en balance les bénéfices et les difficultés ;

Détermination : préparation au changement pendant laquelle la décision librement consentie mûrit ;

Action : changement de comportement ;

Maintien du changement de comportement ;

La durée de chaque stade est variable selon le patient, ses tentatives de sevrage, son état de santé, les pressions extérieures de l'entourage. Le passage d'un stade de la roue à un autre n'est jamais définitif.

Les personnes ayant des problèmes avec l'alcool sont en majorité aux stades pré-contemplation et contemplation. L'intervention brève s'appuie sur les principes de l'entretien motivationnel, le soignant devra faire preuve d'empathie et d'écoute. Il devra éviter les argumentations, ne pas s'opposer à la résistance. Le patient est la source première des réponses et des solutions, il est responsable du choix et du développement du changement.

(2) Thérapie BRENDA

La thérapie BRENDA est utilisée lors du suivi d'essais cliniques sur le baclofène. Elle se compose de six éléments :(18)

Évaluation biopsychosociale : l'évaluation de la santé psychologique et du fonctionnement social est importante dans de nombreux troubles médicaux. Mais elle l'est d'autant plus lors des troubles liés à l'alcool. Les comorbidités psychiatriques sont fréquentes chez les personnes souffrant d'alcoolodépendance, et ont d'importantes répercussions sur le traitement. Les troubles de l'humeur et troubles anxieux sont associés à une mauvaise adhésion au traitement. L'évaluation psychologique est donc cruciale car la présence ou l'absence de comorbidités psychiatrique influence le plan de traitement d'un patient donné. L'entourage du patient doit également être pris en compte. Un patient ayant le soutien d'au moins

une seule personne aura de meilleurs résultats qu'une personne n'ayant pas ce soutien social. A contrario, la présence d'un seul autre « buveur » dans le réseau social augmente la probabilité de rechute.

Rapport au patient sur l'évaluation : Dans cette étape sont réalisées des interventions brèves. Celles-ci consistent en une évaluation suivie d'un rapport au patient sur les résultats et d'information sur les conséquences d'une consommation future d'alcool. L'intervention brève nécessite une structuration, elle peut être réalisée en six étapes.

« R » repérer le problème somatique et le stade de motivation du patient

« E » pour empathie

« A » comme avis sur les complications somatiques éventuelles, sur le niveau de consommation et des risques

« G » gérer l'information et les conseils selon l'attitude du patient quant à sa motivation

« I » influence positive pour renforcer le sentiment d'efficacité du patient et ses chances de contrôler sa consommation

« R » responsabilité, le patient reste responsable de son attitude

Si le patient est décidé à changer sa consommation, des objectifs sont à proposer, des documents d'information sont à remettre au patient. Dans le cas où la personne n'est pas décidée, l'ambivalence étant fréquente, il ne faut pas abandonner. Il faudra inciter à la réflexion et informer de sa disponibilité.

Compréhension empathique de la situation du patient

Besoins identifiés par le patient et le soignant

Conseils directs au patient sur la manière de répondre à ses besoins

Évaluer la réaction du patient aux conseils et ajuster le parcours de soins si nécessaire

b) Traitement médicamenteux, maintien de l'abstinence

L'accompagnement psychosocial reste l'élément clé du traitement des patients dépendants que ce soit pour diminuer ou arrêter la consommation d'alcool. Cet accompagnement est le facteur qui explique la plus grande partie de l'efficacité du traitement. Les traitements médicamenteux ne sont qu'une aide pour réduire la consommation, en complément de la composante psychologique.

Cinq médicaments peuvent être utilisés pour aider le patient alcoolodépendant à modifier sa consommation d'alcool :

- L'acamprosate, la naltrexone et le disulfirame sont indiqués dans l'aide au maintien de l'abstinence
- Le nalméfène est indiqué dans la réduction de consommation
- Le baclofène peut être utilisé pour diminuer ou pour arrêter la consommation d'alcool.

En cas de sevrage réussi, et si l'objectif du patient est l'abstinence, en complément du suivi psychologique, le traitement de première intention sera l'acamprosate ou la naltrexone. (21)

(1) Acamprosate, AOTAL®

L'acamprosate s'est révélé être une modalité de traitement sûre et bien tolérée de la dépendance à l'alcool depuis son introduction en Europe en 1989.

Sa structure est similaire à certains acides aminés neuromédiateurs tel que le GABA. Il aura donc une action sur l'activité GABAergique. L'acétylation sur sa structure permet un passage à travers la barrière hématoencéphalique. L'acamprosate stimule la neuromédiation inhibitrice GABAergique et antagoniste l'action des acides aminés excitateurs comme le glutamate. Il corrige l'hyperexcitabilité neuronale et régule l'activité dopaminergique mésolimbique. Cette action permet de réduire le risque de consommer de l'alcool et augmente la durée de l'abstinence.

L'absorption de l'acamprosate à travers le tractus gastro-intestinal est modérée avec une importante variabilité interindividuelle. Son élimination s'effectue par voie rénale sous forme inchangée. La posologie est de deux comprimés matin, midi, soir pour un sujet de 60kg. Pour un sujet de moins de 60kg, elle sera de deux comprimés le matin, un midi et un soir. Le traitement doit être instauré dès que possible après l'arrêt de la consommation d'alcool, L'état d'équilibre est atteint 5 à 7 jours après une administration répétée. Une réalcoolisation épisodique ne contre indique pas la prise du traitement. La durée recommandée du traitement est d'un an. (22)

(2) Naltrexone, REVIA®

Naltrexone est un antagoniste des récepteurs opiacés mu. Il favoriserait la régulation de l'activité dopaminergique mésolimbique en diminuant la libération de dopamine dans le noyau *accubens*. Cette action permet de réduire l'activation du circuit de la récompense induite par l'alcool. Il réduit le risque de consommation massive d'alcool et le nombre de jours d'alcoolisation d'environ 4 %.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées, vomissements, céphalées, sédation, insomnie, anxiété, crampes, douleurs abdominales. Une augmentation des taux sériques de transaminases peut justifier l'arrêt du traitement. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, une dépendance aux opiacés, un traitement de substitution aux opiacé.

La posologie est de 50mg par jour pendant trois mois mais il est souvent poursuivi pendant un an hors AMM.

En comparaison avec l'acamprosate, la naltrexone diminue d'avantage les rechutes alcooliques, le craving et les jours de forte consommation. Mais elle paraît moins efficace sur le maintien de l'abstinence.

Acamprosate et naltrexone doivent être arrêtés après quatre à six semaines si la consommation d'alcool persiste. (23)

(3) Disulfirame, ESPERAL®

Le disulfirame est une molécule antabuse qui inhibe l'acétaldéhyde déshydrogénase. L'augmentation du taux de cette enzyme chez un malade consommant de l'alcool provoque : flush, nausées, vomissent, céphalées, vertiges, hypotension artérielle, tachycardie, palpitations. Aujourd'hui le disulfirame n'est plus utilisé en raison d'effets secondaires graves allant jusqu'au décès. Il peut tout de même être proposé pour les patients demandeurs ayant déjà connus de bons résultats auparavant mais avec une surveillance accrue et après échec d'un traitement par acamprosate ou naltrexone.

Il doit être pris au moins 24h après la dernière prise d'alcool à la dose de 250 à 500 mg par jour en une prise. Le suivi est bimensuel pendant deux mois pour mensuel quatre mois et au moins deux fois par an par la suite. Le patient et son entourage sont informés de l'effet antabuse avec toute source d'alcool. Ils sont également informés du risque neuropathique périphérique et du risque hépatotoxique. (24)

(4) Nalméfène, SELINCRO®

Le nalméfène un antagoniste des récepteurs mu et delta et d'un agoniste partiel des récepteurs kappa. Il a une durée d'action plus longue et une moindre hépatotoxicité que la naltrexone. L'effet thérapeutique attendu est une réduction du craving de récompense (associé aux récepteurs mu) et de la dysphorie (associée aux récepteurs kappa). Les effets secondaires les plus fréquents sont une insomnie, des vertiges, des céphalées et des nausées. La posologie usuelle est de 1 cp/j de façon systématique ou deux heures avant de boire les jours où le patient anticipe un risque de consommation d'alcool. (25)

Malgré une prise en charge psychologique et thérapeutique, certains patients ne répondent pas aux traitements proposés pour traiter leur alcoolodépendance. Les effets de traitements proposés restent modestes : il a été montré que l'acamprosate réduisait le risque de rechute de 14 % et augmentait la durée cumulative de l'abstinence de 11 % dans une méta-analyse. (26) La naltrexone a permis de réduire le risque de consommation d'alcool de 17 % par rapport au placebo, les jours de consommation d'alcool de 4 % et la quantité d'alcool consommée par jour de consommation de 11g. (3)

Ces résultats modestes peuvent expliquer en parti l'attente des patients et l'engouement médiatique qu'a suscité baclofène pour le traitement de l'alcoolodépendance, ce que nous allons voir dans la deuxième partie.

II. Le baclofène

A. La découverte

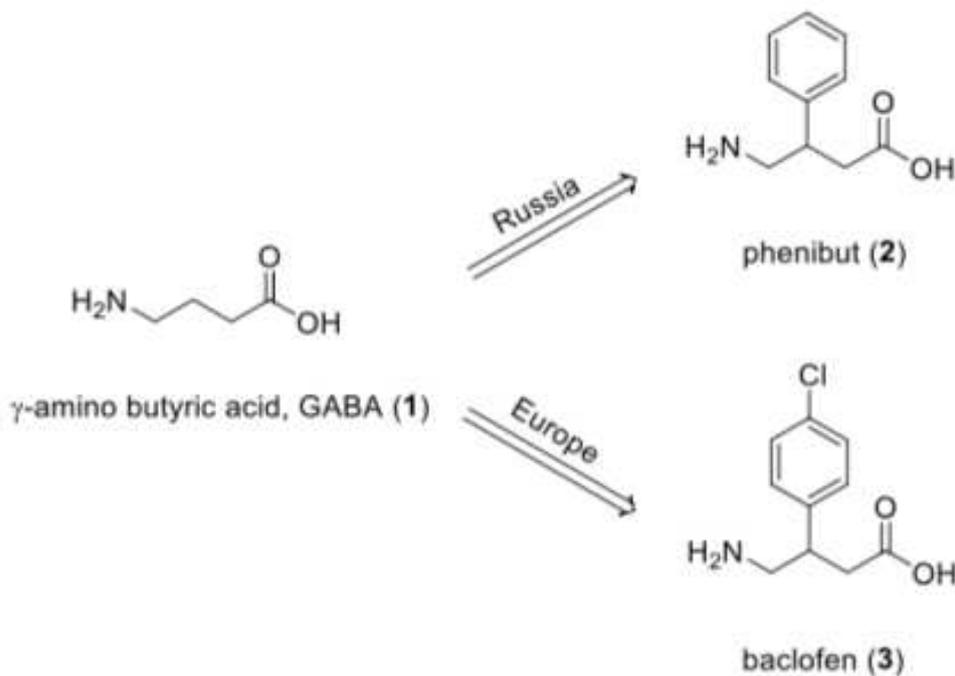
Les découvertes du GABA, acide γ -aminobutyrique et du baclofène sont étroitement liées.

GABA a été synthétisé une première fois en 1883, il était alors considéré comme un produit métabolique de plantes et microorganisme. Ce n'est que dans les années 50 et 60 que des études montrent la présence du GABA dans le système nerveux central des mammifères, il est alors nommé facteur I pour son action inhibitrice. (28)

Mais le GABA, à cause de son bas poids moléculaire n'est pas un bon outil thérapeutique et ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

Plusieurs études débutent alors pour développer un analogue du GABA pouvant traverser cette barrière. Deux molécules commencent à émerger : le phénibut en Russie et le baclofène en Suisse. (Figure 7) (29)

Figure 7: Découverte du phénibut et du baclofène



Le baclofène a été synthétisé en 1962 par Heinrich Keberle. Le but de cette synthèse était de pouvoir améliorer le caractère lipophile de l'acide γ -aminobutyrique GABA pour permettre un passage au niveau de la barrière hémato-encéphalique. En 1975, William Bencze identifie deux énantiomères.(28)

1. Phénibut

Le phénibut :acide 4-amino-3-phenylbutanoïque est une substance GABAmimétique découverte en Russie au début des années 60 par une équipe menée par le professeur Vsevolod Perekalin. Cette molécule a montré une action anxiolytique et anticonvulsive.(29)

En Russie, le phénibut est largement prescrit (sous forme de comprimé de 250 mg ou de perfusion de 10 mg / ml) pour le traitement de l'anxiété, de l'insomnie, de l'amélioration de la cognition, de l'hyperactivité, de l'alcoolisme, du syndrome de stress post-traumatique et d'autres troubles névrotiques et neuropsychiatriques. Plus récemment, il a également fait l'objet d'abus et d'utilisation récréative à mesure que les ventes en ligne se développent.(30)

Il est d'ailleurs interdit à la vente en France. (31)

Après son utilisation clinique répandue comme analogue du GABA, le phénibut s'est avéré plus tard être un agoniste complet du récepteur GABAB, mais avec une faible affinité. Son énantiomère (R) a une affinité environ 100 fois plus élevée pour le GABAB et l'énantiomère (S) est inactive. En plus de l'effet agoniste du GABAB, cette molécule stimule également les récepteurs de la dopamine.

Chez l'homme, le phénibut montre une bonne biodisponibilité orale (63%) avec une demi-vie d'environ 5 h et une longue durée d'action (jusqu'à 24 h, malgré seulement un petit pourcentage de la dose atteignant l'exposition au SNC). Il est excrété inchangé dans l'urine (> 60%) sans métabolisme de phase I détectable.

Contrairement au baclofène avec une adoption clinique mondiale, le phénibut reste relégué en Russie et n'a jamais été approuvé en Europe ou aux États-Unis.(29)

2. Baclofène

En Europe, une approche parallèle visant à développer davantage d'analogues lipophiles du GABA a conduit le chimiste suisse Heinrich Keberle à synthétiser d'abord l'acide β - (4-chlorophényl) - γ -aminobutyrique (β - (4 -chlorophényl) GABA), plus tard connu sous le nom de baclofène en 1962. Initialement conçu comme antiépileptique, des modèles animaux précliniques ont révélé les puissantes propriétés relaxantes musculaires du baclofène. Celui-ci a ensuite obtenu l'approbation de la FDA en 1977 pour le traitement de la spasticité résultant d'une lésion cérébrale ou vertébrale ou d'un ensemble de troubles neurologiques.

Actuellement, le baclofène est prescrit pour un certain nombre de pathologies dans le monde, notamment, la spasticité rachidienne, la spasticité chronique, la spasticité cérébrale, les spasmes musculaires, les contractions musculaires, la dystonie cervicale, la dystonie, le hoquet, le sevrage alcoolique, la maladie de Huntington, la prévention des migraines, la névralgie.

Le baclofène a été mis sur le marché avant la découverte de sa cible pharmacologique, le récepteur GABAB. Non seulement le baclofène est un agent thérapeutique important, mais il a également servi d'outil crucial pour caractériser le récepteur GABAB.

Bien qu'une amélioration ait eu lieu par rapport au GABA, seule une petite partie de la dose orale de baclofène traverse la barrière hémato-encéphalique et pénètre dans le système nerveux central, nécessitant plusieurs doses quotidiennes pour traiter la spasticité. De plus, le baclofène oral a une activité supraspinale qui entraîne des effets secondaires cliniques tels que sédation, étourdissements, confusion et somnolence. Afin de contourner les limitations et les événements indésirables de la voie orale, le baclofène a été approuvé par la FDA en 1992 pour une administration par voie intrathécale, par perfusion directement dans le liquide céphalo-rachidien et pour ainsi accéder rapidement au SNC .

Près de 60 ans après sa découverte, le baclofène reste le seul agoniste du GABAB approuvé et disponible pour une utilisation clinique humaine large et mondiale par voie orale et intrathécale. (29)

3. Découvertes des différents récepteurs

a) La découverte des récepteurs GABA par Hill et Bowery

Le récepteur GABAB a été découvert en 1981 par Hill et Bowery, soit près de vingt ans après la découverte du baclofène. Jusqu'à cette découverte, rien ne démontrait le rôle de ligand du baclofène.

Le baclofène a été initialement conçu comme un dérivé de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), le neurotransmetteur inhibiteur le plus abondant présent dans le cerveau humain.

Les récepteurs existent en deux classes distinctes, les canaux ioniques ligand-dépendants (GABAA) et les récepteurs couplés aux protéines G (GABAB). Le baclofène a été introduit dans la clinique avant que son mécanisme d'action ne soit élucidé et son récepteur découvert. Le récepteur GABAB a été présenté pour la première fois par Hill et Bowery en 1981 lors d'une tentative d'établir la présence de récepteurs du GABA sur les terminaisons nerveuses périphériques. Jusqu'à ce point, aucune preuve n'existait que le baclofène était actif sur le récepteur GABA depuis sa première synthèse en 1962.

Les premières études affirmant que le baclofène est complètement dépourvu de comportement agoniste du GABA soulignent le fait que la dépression des neurotransmetteurs excitateurs n'est pas antagonisée par la bicuculline, un antagoniste connu du GABA.

En 1974, Hill et Bowery avaient découvert que le GABA à une concentration de 4 μ M diminué la libération de [3H]-noradrénaline des oreillettes de rat et de [3H]-acétylcholine des terminaisons préganglionnaires dans le ganglion cervical supérieur du rat *in vitro*. Cependant, ces effets n'ont pas pu être antagonisés par la bicuculline. Dans les études de liaison radiomarquées surveillant l'efflux de [3H]-noradrénaline des oreillettes de rat, le baclofène a produit 93% de la même puissance de GABA et une réponse égale ou supérieure à l'inhibition du réflexe de contraction du canal déférent du cobaye. De telles expériences ont indiqué l'existence d'un récepteur GABA distinct du récepteur classique.

Avant les années 1980, la définition des récepteurs reposait principalement sur des données pharmacologiques et biochimiques. L'utilisation des expériences radiomarquées développées par Bowery et al. a permis l'utilisation d'une variété d'agonistes et d'antagonistes du GABA dans les membranes synaptiques cérébrales qui nous ont permis de distinguer deux sites de reconnaissance du GABA avec des profils entièrement séparés. Le baclofène a été observé comme inactif sur les sites GABAA (> 1 mM), mais il est stéréospécifiquement actif sur les sites GABAB.

Finalement, Bowery a distingué deux sites de reconnaissance du GABA avec des profils pharmacologiques et des rôles physiologiques distincts, en fonction de leur sensibilité au baclofène ou à la bicuculline. À ce stade, les termes «GABAA» et «GABAB» sont apparus pour décrire l'existence de deux récepteurs uniques. Deux décennies plus tard, des études de biologie moléculaire et de cristallographie ont commencé à apparaître et ont confirmé et défini davantage la famille des récepteurs GABA.

b) Récepteur GABAA

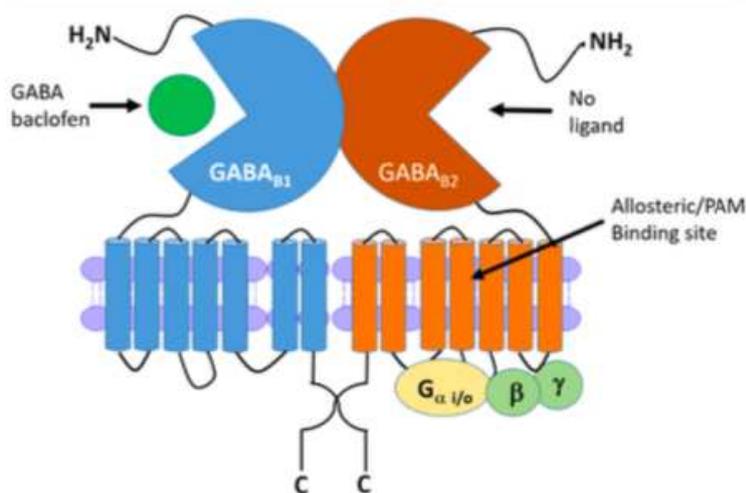
Le récepteur GABAA est une glycoprotéine transmembranaire formée de quatre sous-unités : alpha, bêta, gamma et delta. Il a pour antagoniste la bicuculline et pour

agoniste le muscimol. Il existe plusieurs types de récepteur GABAA. Cette hétérogénéité de structure entraîne des différences de réactions pharmacologiques dont les conséquences sont encore mal connues.

c) Récepteur GABAB

Le récepteur GABAB est un récepteur métabotrope couplé à la protéine G hétérodimérique. (Figure 8) Il est composé de deux sous-unités : GABAB1 et GABAB2. Le site de liaison pour le GABA, le baclofène, les agonistes et antagonistes est la sous-unité GABAB1. Mais aucun ligand connu ne se lie à la sous-unité GABAB2. La protéine G peut être couplée à un canal Ca^{2+} ce qui entraîne une diminution des courants calciques et de ce fait une diminution de la libération du neurotransmetteur au niveau des terminaisons. Lorsqu'elle est couplée à un canal K^+ , l'augmentation des ions K^+ entraîne une hyperpolarisation des neurones post-synaptiques. Une telle hyperpolarisation inhibe la potentialisation du potentiel postsynaptique et la libération de neurotransmetteurs. Cela bloque à son tour les réflexes mono- et polysynaptiques au niveau de la colonne vertébrale, entraînant une diminution du tonus musculaire qui réduit la fréquence des spasmes musculaires. En plus de leurs effets directs sur les canaux ioniques et les neurotransmetteurs associés, l'activation des récepteurs GABAB inhibent l'adénylyl cyclase et donc la voie cyclique de l'adénosine monophosphate (AMPc) -protéine kinase A (PKA).(32)

Figure 8: Structure du récepteur GABAB



Des nombreuses régions du cerveau contiennent de fortes concentrations de récepteurs GABAA et GABAB. Les densités les plus élevées de récepteurs GABAB se trouvent dans le cortex cérébral, les noyaux thalamiques, le cervelet, l'amygdale, l'hippocampe et la corne dorsale de la moelle épinière.

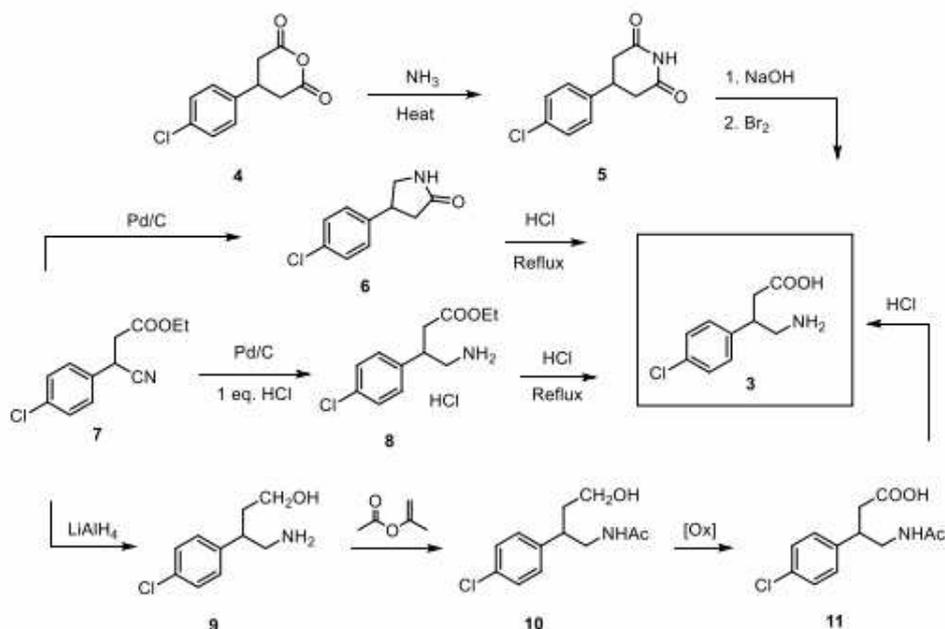
B. Synthèse et propriétés chimiques, pharmacologiques du baclofène

1. Synthèse

Heinrich et coll. est à l'origine de la synthèse du baclofène en 1962 à Ciba en Suisse.(29)

Quatre voies de synthèse existent (Figure 9).

Figure 9: Les quatre voies de synthèse du baclofène, Kerberle et al



a) Première voie de synthèse :

L'anhydride 4 est dissout avec de l'ammoniac forme imide NH_3 pour former la molécule 5. Celle-ci subit une hydrolyse catalysée par une base et un réarrangement de Hoffman. Il s'agit d'une réaction organique qui transforme un amide primaire non substitué en amine primaire avec une chaîne carbonée plus courte d'un atome. Cela permet d'obtenir le baclofène en mélange racémique.

Les trois autres voies utilisent comme point de départ un parachlorodihydrocinnamate 7 disponible dans le commerce.

b) Deuxième voie de synthèse :

La réduction catalysée par le palladium du groupement nitrile en amine primaire conduit à une cyclisation spontanée en lactame 6. Le lactame peut ensuite être chauffé au reflux dans des conditions acides pour favoriser l'ouverture du cycle pour produire du baclofène racémique 3.

c) Troisième voie de synthèse :

La cyclisation peut être empêchée par l'introduction de chlorure d'hydrogène dans l'hydrogénation catalytique, et l'amine résultante est isolée sous forme de sel chlorhydrate 8. Une hydrolyse ultérieure d'ester catalysée par un acide donne du baclofène 3.

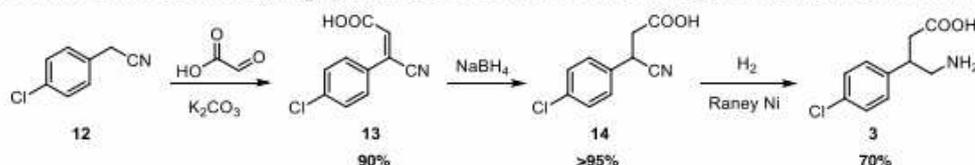
d) Quatrième voie de synthèse :

La dernière méthode utilisant le para-chlorodihydrocinnamate 7 commence par une réduction globale avec de l'hydrure de lithium et d'aluminium pour fournir 9. Une acétylation est effectuée pour protéger sélectivement l'amine libre 10, et l'alcool est ensuite oxydé pour délivrer de l'acide carboxylique 10. L'élimination du groupe N-acétyl est réalisée dans des conditions acides pour révéler la cible 3.

e) Voie alternative :

Une voie alternative de synthèse du baclofène a été brevetée par Jagtap et al. en 2018 (Figure 10) .

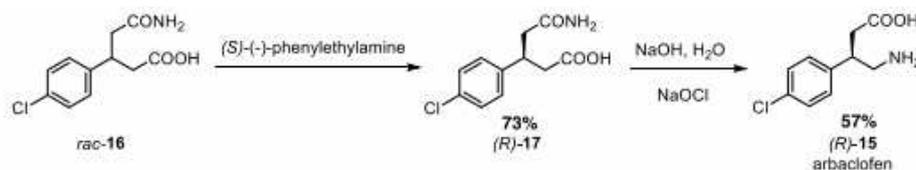
Figure 10: Voie alternative de synthèse du baclofène, Jagtap et al.



Cette méthode prétend être plus rentable, plus respectueuse de l'environnement et évolutive sur le plan commercial. Initialement, le 2- (4-chlorophényl) acétonitrile 12 est traité avec une base et de l'acide glyoxylique pour former l'acide 3- (4-chlorophényl) -3-cyanoacrylique 13 avec un rendement de 90%. L'acide cyanoacrylique 13 est ensuite réduit en utilisant du borohydrure de sodium pour former l'intermédiaire clé 14 avec des rendements quasi quantitatifs, qui subit ensuite une hydrogénation catalytique en utilisant du nickel de Raney pour former du baclofène 3 avec un rendement d'environ 70%. Pour garantir <30 ppm de Ni dans le produit final, une solution EDTA a été utilisée pour éliminer les contaminants de nickel.

Bien que le baclofène 3 soit utilisé cliniquement comme composé racémique, le (R) - baclofène 15 (également appelé Arbaclofène ou STX209) s'est révélé être l'isomère biologiquement actif à partir d'études pharmacologiques (Figure 11).

Figure 11: Obtention du R-Baclofène à partir du mélange racémique



2. Propriétés chimiques

Le baclofène a un centre chiral, son poids moléculaire est de 213,66g/mol, son aspect est une poudre cristalline blanche et inodore. La molécule contient deux donneurs de liaisons hydrogène, trois accepteurs de liaisons hydrogène et quatre liaisons rotatives. Le baclofène respecte donc les règles de Lipinski. Sa biodisponibilité globale est comprise entre 70 et 80 %.

Le pKa du baclofène est compris entre 3,89 et 9,79. il est légèrement soluble dans l'eau et l'éthanol.(29)

3. Mécanisme d'action dans le traitement de l'alcoolodépendance

Comme nous l'avons vu, le baclofène est un agoniste sélectif du récepteur GABAB. De nombreuses études ont montrés que ces récepteurs sont présents à la fois sur les neurones dopaminergiques et les neurones glutamatergiques excitateurs. Le

baclofène pourrait donc jouer un rôle dans la régulation des comportements émotionnels, la neurotransmission gabaergique étant elle aussi impliquée dans le contrôle de l'anxiété.

En activant les récepteurs GABAB, le baclofène pourrait donc diminuer la libération de dopamine, précédemment stimulé par la consommation d'alcool. La diminution de la dopamine aura pour conséquence la diminution du craving et donc permettra d'atteindre l'état d'abstinence. L'effet agoniste du baclofène pourrait également agir en diminuant la neurotransmission excitatrice n-méthyl-d-aspartate NMDA lors du sevrage alcoolique. Cette action permettrait la diminution des symptômes du sevrage et de l'anxiété. (33)

Pour résumer, cette action agoniste sur le récepteur GABA_B a pour effets, lors de l'administration du baclofène :

- un contrôle de la surexcitation neuronale, liée au sevrage ;
- une lutte contre l'anxiété, symptôme retrouvé chez les patients en sevrage et/ou dépendants de l'alcool ;
- une lutte contre la spasticité et une action myorelaxante ;
- une action anti-nociceptive;
- une hypothermie;
- une action « anti-craving ».

4. Métabolisme et pharmacocinétique

a) Voie orale

Après administration orale, le baclofène est complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité du baclofène est de 70 à 80 %. Le baclofène présente une pharmacocinétique linéaire avec une relation proportionnelle entre la dose et l'exposition pour des posologies de 30 à 240 mg par jour.

Le pic de concentration plasmatique est atteint en moins de deux heures après une prise par voie orale avec une demi-vie plasmatique de 2 à 4h. En cas de surdosage, elle peut être augmentée jusque 34,6h en raison de la saturation de l'élimination rénale.

L'absorption n'est pas modifiée par la prise de nourriture mais il est préférable que la prise du médicament ait lieu au cours du repas pour diminuer les troubles digestifs.

D'après les expérimentations chez l'animal, le baclofène peut passer la barrière placentaire et avoir des effets tératogènes pour des posologies extrêmement élevées (8 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

L'élimination du baclofène a lieu sous forme inchangée, par voie rénale, à un taux de 85 à 90 %. Les 10 à 15 % restants sont transformés au niveau hépatique en un métabolite inactif, l'acide β - (4-chlorophényl) - γ -hydroxybutyrique. Lors d'une insuffisance rénale, des cas de neurotoxicité peuvent être observés. Chez un patient insuffisant rénal, la posologie de 5mg par jour ne devra pas être dépassée. (29)

b) Voie intrathécale

L'administration intrathécale de baclofène reste le meilleur mécanisme d'administration pour les patients qui présentent une spasticité débilante. Ce mode d'administration a été une percée significative pour augmenter la disponibilité des médicaments dans le liquide céphalorachidien (LCR) tout en évitant les effets médicamenteux d'une administration systémique élevée. La pompe intrathécale est

placée chirurgicalement par voie sous-cutanée pour administrer le médicament directement dans le LCR. Avec seulement 1% de la dose systémique nécessaire, le baclofène administré par voie intrathécale peut multiplier par 4 les concentrations dans le LCR par rapport à l'administration orale. Ainsi, l'administration intrathécale peut atteindre un début d'action beaucoup plus rapide entre 0,5 et 1 h. Cependant, la possibilité d'une désensibilisation des récepteurs après un traitement à long terme au baclofène demeure. Les complications ou les dysfonctionnements des pompes intrathécales à baclofène sont très rares et généralement liés à une compromission mécanique du cathéter. Un sous-dosage et un surdosage de baclofène via un dysfonctionnement de la pompe peuvent s'avérer mortels. (29)

5. Effets indésirables

Bien que l'administration orale de baclofène soit associée à un profil d'effets secondaires défavorables, les événements indésirables liés à l'utilisation de routine ne sont pas fréquents. Compte tenu de son mode d'élimination, les patients souffrant d'insuffisance rénale risquent une toxicité du baclofène. Les symptômes de la toxicité du baclofène peuvent inclure l'hypothermie, la bradycardie, hypotension, vision trouble, changements mentaux, myoclonie ou schémas EEG anormaux. Une encéphalopathie a également été rapportée chez des patients présentant divers degrés de dysfonctionnement rénal.

De la somnolence, des nausées, des maux de tête, une faiblesse musculaire et des étourdissements ont été observés à la suite de l'administration d'une dose incorrecte de baclofène par la pompe. En cas de défaillance totale de la pompe, les patients observeront également des effets bénins comme le retour de la spasticité, anxiété et désorientation. Un petit pourcentage de patients développe un syndrome de sevrage médicamenteux généralisé, potentiellement mortel. Le sevrage peut entraîner des hallucinations, des convulsions, une rhabdomyolyse ou une défaillance du système multi-organes. Le surdosage de baclofène s'accompagne généralement d'une combinaison d'altération de l'état mental et / ou de convulsions, d'hypotonie et de dysautonomie.

Le baclofène est un dépresseur du SNC; ainsi, sa combinaison avec d'autres dépresseurs connus du SNC doit être évitée. Le risque de sédation, de confusion et / ou de dépression respiratoire augmente lorsque le baclofène est administré en association avec des opiacés, benzodiazépines, barbituriques, des antidépresseurs tricycliques, autres analgésiques, somnifères et de la marijuana. D'autres interactions médicamenteuses concernent l'association du baclofène avec des médicaments épiléptogènes. Une seule incidence rapportée dans la littérature documente des crises généralisées récurrentes avec la prise concomitante de propofol.

De plus, les patients présentant des troubles psychiatriques préexistants (par exemple, trouble bipolaire, dépression, psychose, schizophrénie) présentent un risque accru de troubles psychiatriques induits par le baclofène. (33)

C. De l'utilisation hors AMM à l'arrivée du BACLOCUR®

1. De 1974 à 2008

A partir de 1974, le baclofène est utilisé en France, en neurologie, comme agent antispastique. Il a donc son indication dans le traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaques, des affections médullaires et cérébrales chez l'enfant. Par voie orale, la posologie chez l'adulte est de 5mg trois fois par jour en augmentant

progressivement jusqu'à 1 mg/kg/j. La dose maximale autorisée dans cette indication est de 80mg par jour en ville, 12 mg par jour à l'hôpital. Chez l'enfant de 6 à 18 ans le dosage sera de 0,75 à 2 mg/kg/j à répartir en 3 à 4 prises au cours des repas. En réserve hospitalière, il pourra être utilisé par voie intrathécale, comme vue précédemment.

La première étude humaine portant sur l'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance date de 1993. Dans cette étude, 90 patients alcoolodépendants présentant anxiété, dépression, sont répartis en quatre groupes. Sont administrés au premier groupe du baclofène, au deuxième du diazépam, au troisième de l'amitriptyline et au quatrième un placebo. Les résultats de l'étude ont montré que le baclofène est aussi efficace pour le traitement des troubles affectifs chez le patient alcoolodépendant que le diazépam et l'amitriptyline.(34)

Au début des années 2000, plusieurs équipes de chercheurs commencent à publier des données sur l'intérêt du baclofène dans l'alcoolodépendance grâce à son action similaire au gammahydroxybutyrate GHB. L'équipe Colombo effectue deux expérimentations chez le rat. La première est l'administration de baclofène chez le rat dépendant à l'alcool avec pour résultat la diminution des effets du syndrome de sevrage. La deuxième est l'administration de baclofène chez des rats ayant un accès à deux bouteilles, l'une avec de l'eau, l'autre avec de l'éthanol, et préférant l'éthanol. Le résultat fut une diminution sélective et dose-dépendante de la consommation volontaire d'éthanol.(35)

Suite à cette étude, l'équipe d'Addolorato effectue une étude sur dix hommes alcoolodépendants avec une administration de 5mg de baclofène trois fois par jour pendant les trois premiers jours puis 30mg par jour les vingt-sept jours restants. Chaque semaine, les individus sont évalués sur leur envi de boire de l'alcool grâce au test « Alcohol Craving Scale », sur l'abstinence, sur les marqueurs biologiques principaux d'abus d'alcool et un entretien a lieu avec un membre de la famille. Les résultats de l'étude montrent des propriétés anticraving du baclofène, ce qui suggèrent un rôle probable de cette molécule dans le traitement de l'alcoolodépendance.(36)

Avec les limites du faible nombre d'individus évalués et de la conception ouverte, cette étude clinique préliminaire soutient les preuves précliniques sur l'effet du baclofène dans la réduction de la consommation d'alcool. Les propriétés anticraving du médicament suggèrent un rôle possible du baclofène dans le traitement des personnes ayant des problèmes d'alcool.

En 2002, un premier essai clinique en double aveugle est réalisé sur une quarantaine de sujets avec administration de baclofène après sevrage de l'alcool.(35) Vingt patients seront traités avec le baclofène à la dose de 30mg par jour. Le groupe recevant un placebo contient dix-neuf patients. A chaque visite sont évalués la prise d'alcool, l'abstinence, le craving et l'état d'anxiété. Les résultats après un mois de traitement sont les suivants :

- Un pourcentage plus élevé de sujets totalement abstinents et un nombre plus élevé de jours d'abstinence cumulés tout au long de la période d'étude ont été observés dans le groupe baclofène par rapport au groupe placebo ;
- Une diminution des composants obsessionnels et compulsifs du besoin impérieux a été constatée dans le baclofène par rapport au groupe placebo;
- Une réduction de la consommation d'alcool dans le groupe baclofène ;
- Une diminution de l'état d'anxiété a été constatée dans le groupe baclofène par rapport au groupe placebo.

- Aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes en termes de symptômes dépressifs actuels.

Le baclofène s'est avéré être facilement gérable et aucun patient n'a interrompu le traitement en raison de la présence d'effets secondaires. Aucun patient n'a été affecté par le besoin impérieux de la drogue et/ou l'abus de drogue. Les résultats encourageants poussent cette équipe de chercheurs à poursuivre leurs recherches sur des cohortes de patients plus grandes, 39 personnes étant assez limités pour une généralisation des résultats. En 2007, un nouvel essai clinique est donc publié. Cet essai porte sur 84 patients alcoolodépendants atteints de cirrhose hépatique. 42 personnes reçoivent la baclofène, toujours à 30mg par jour, les 42 autres sont sous placebo. Le suivi s'effectue pendant 12 semaines, le taux d'abstinence dans le groupe baclofène est de 71 % contre 29 % dans le groupe placebo. Cet essai a permis d'augmenter l'intérêt du baclofène dans l'alcoolodépendance pour les addictologues, d'autant plus qu'il montre l'action du baclofène chez des patients en insuffisance hépatique sévère avec une bonne tolérance. Cependant les résultats très positifs de cette étude n'ont pas été retrouvés lors d'études similaires sur des patients n'ayant pas de cirrhose, notamment dans un essai américain de 2010 portant sur 80 patients alcoolodépendants recevant 30mg par jour pendant 12 semaines. Aucune différence significative entre baclofène et placebo n'a été démontré concernant l'abstinence.(38)

2. 2008 : publication de Le dernier verre d'Olivier Ameisen et prescription hors AMM

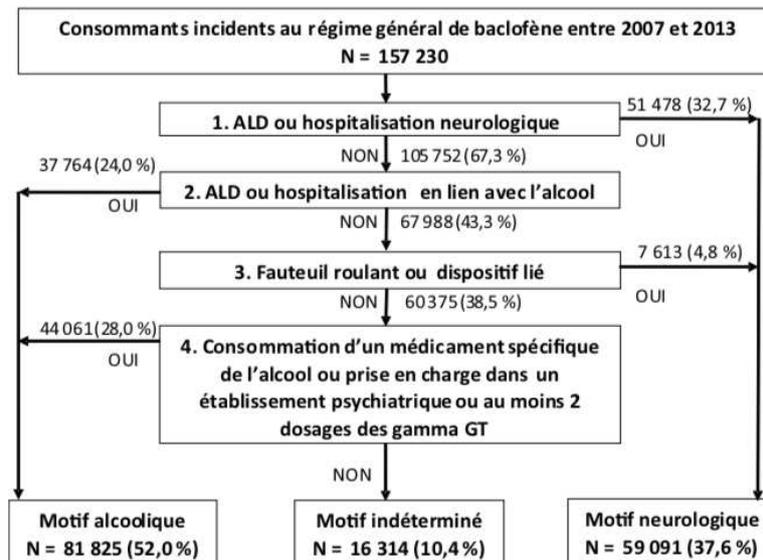
Dans les années 1990, Olivier Ameisen, cardiologue, est diagnostiqué alcoolodépendant avec trouble anxieux. C'est ce trouble anxieux qui a provoqué la dépendance à l'alcool. En 2005, il publie un article de son cas clinique, puis en 2008 un livre, destiné au grand public, intitulé « Le dernier verre ».(39) Après de nombreuses hospitalisations, sevrages, thérapie cognitivo-comportementale, réunions aux alcooliques anonymes deux fois par jour et traitements contre l'alcoolodépendance et les troubles anxieux, il décide en 2004 de s'automédiquer avec le baclofène suite à la lecture d'essais cliniques. Il commence progressivement à 30mg par jour et ajoute 20mg tous les trois jours jusqu'à atteindre la dose de 270mg par jour au 37ième jour. Avant d'atteindre cette dose, 20 à 40mg sont ajoutés à la dose quotidienne en cas d'envie d'alcool. Arrivé à 270mg par jour, cette dose n'était plus nécessaire, toute envie d'alcool ayant disparue. Au bout de 12 jours sous 270mg de baclofène, il diminue progressivement la dose, l'effet de somnolence n'étant pas gérable au quotidien. Il prendra donc 120mg de baclofène par jour avec ajout de 40mg lors de situations stressantes. A cette dose, il ne ressent aucun effet indésirable et ses résultats sanguins sont dans les normes.

La publication du livre en 2008 a un fort impact médiatique. De nombreuses associations de patients alcoolodépendants deviennent demandeur de prescription de baclofène et certains prescripteurs prennent position en prescrivant le baclofène hors AMM.

Suite à l'augmentation de prescription de fortes doses de baclofène, l'AFSSAPS, puis L'ANSM demande deux rapports aux centres de pharmacovigilance, l'un publié en 2009, l'autre en 2011.(40) Une étude publiée en 2015 montre une augmentation des prescriptions de baclofène dans l'alcoolodépendance. Cette étude exploite les données du SNIIRAM (système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie) et du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information). Les

données de l'assurance maladie étant anonyme au vu du secret médical, ne permettent pas de connaître le motif de prescription d'un médicament. Un algorithme est donc créé pour estimer la fréquence de prescription du baclofène dans l'alcoolodépendance. 56,7 % des patients ayant bénéficié d'une prescription de baclofène peuvent d'emblée être classés grâce aux hospitalisations et ALD pour affection neurologique et pour affection liée à l'alcool. D'autres critères peuvent être utilisés comme la prescription antérieure d'un médicament indiqué dans l'alcoolodépendance ou encore comme le remboursement d'un achat de fauteuil roulant qui orienterait plutôt le patient vers une pathologie neurologique. (41)

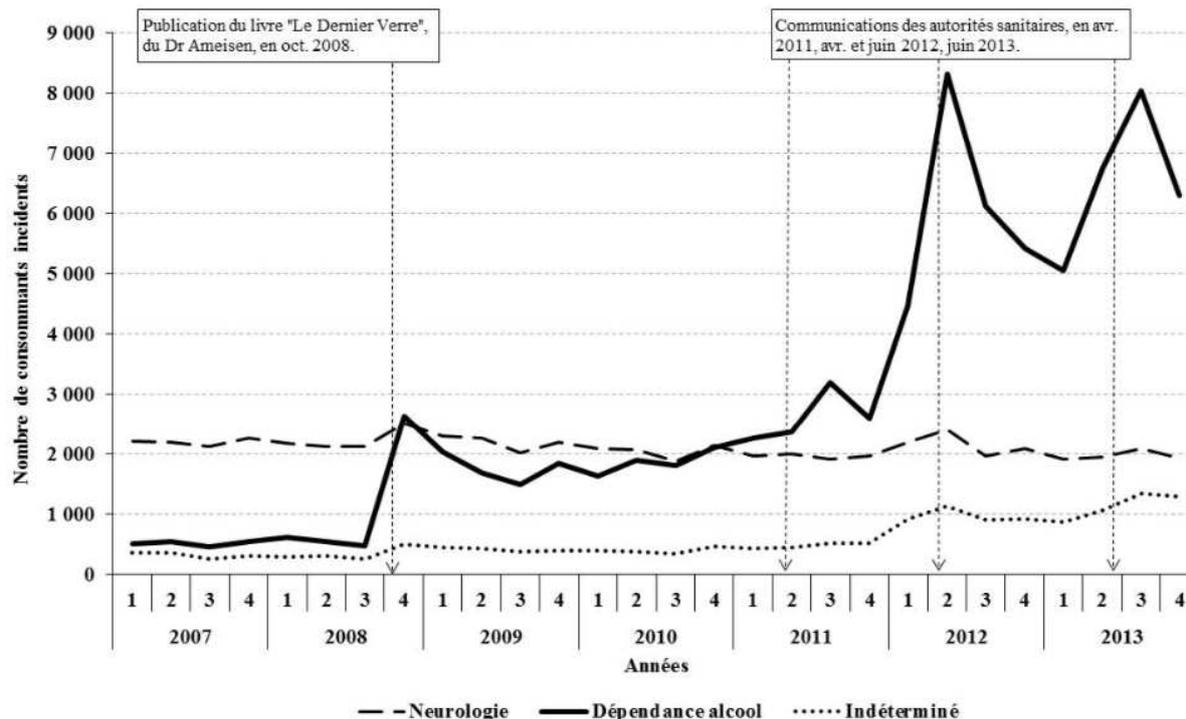
Figure 12: Algorithme de sélection du motif de prescription du baclofène chez les patients ayant débuté un traitement de baclofène entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2013



L'algorithme (figure 12) a permis de déterminer que 52 % des délivrances de baclofène entre 2007 et 2013 étaient pour un patient alcoolodépendant, 37,6 % pour des patients souffrants de pathologie neurologique. Pour 10,4 % l'algorithme n'a pas permis de déterminer l'indication pour laquelle le baclofène a été prescrit. Cette étude comporte cependant plusieurs limites. En effet ne sont pris en compte que les boîtes de baclofène remboursées par le régime général de l'assurance maladie. Entre 2007 et 2013 le baclofène étant prescrit hors AMM, il n'y a normalement pas de prise en charge pour le traitement. En 2011, 3 millions de boîtes de baclofène ont été vendues en France, 2,3 millions ont été remboursées soit 23 % de non remboursé. En 2012, le pourcentage de non remboursé est de 26 %. L'autre limite est le groupe de 10,4 % de personne dont l'indication du baclofène n'a pu être déterminée.

On peut cependant remarquer des pics de prescription de baclofène suite à la publication du livre un dernier verre et lors de communication de l'ANSM aux professionnels de santé. (Figure 13)

Figure 13: Evolution du nombre de personnes débutants un traitement de baclofène entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2013 en fonction du motif de consommation, par trimestre



3. RTU de 2014 à 2021

Suite aux rapports de pharmacovigilance et au suivi instauré en 2011 à la suite des prescriptions hors AMM, l'ANSM autorise une recommandation temporaire d'utilisation RTU du baclofène en mars 2014 pour une durée de trois ans. Cette RTU est autorisée sous certaines conditions et dans l'attente des résultats des deux essais cliniques en cours à cette époque en France, ALPADIR et BACLOVILLE.

Le baclofène pourra donc être prescrit après échecs des autres traitements disponibles contre l'alcoolodépendance et pour deux indications : aide au maintien de l'abstinence après sevrage et réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation tel que défini par l'OMS chez des patients alcoolodépendants à haut risque. Le patient devra également bénéficier d'une prise en charge psychosociale. Les contre-indications sont les suivantes : troubles neurologiques ou psychiatriques graves (épilepsie non contrôlée, schizophrénie, troubles bipolaires, dépression sévère), une insuffisance rénale, hépatique sévère, personne de moins de 18 ans, femme enceinte ou allaitante, femme en âge de procréer sans contraception efficace, conducteurs de véhicules ou utilisateurs de machines durant la phase de titration, intolérance au baclofène ou à un des excipients ou allergie au blé.

La posologie initiale devra être de 15mg par jour avec une augmentation progressive tous les 2 à 3 jours de 5 à 10 mg jusqu'à une réponse clinique. Selon les patients et les effets indésirables, la posologie devra être ajustée. A partir de 120mg par jour, un deuxième avis médical devra être effectué et à partir de 180mg par jour un avis collégial au sein d'un service hospitalier ou d'un centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie sera requis. La dose de 300 mg par jour ne devra pas être dépassée dans le cadre de la RTU.(42)

Dans les mois qui suivent la publication de la RTU, un comité scientifique se réunit et apporte les modifications suivantes :

suppression de la notion « en échec des traitements disponibles » le baclofène pourra donc être prescrit en première intention ;

« En raison du risque d'aggravation d'une pathologie psychiatrique sous-jacente et/ou du potentiel risque suicidaire, la prudence est recommandée s'il est envisagé de prescrire du baclofène à des patients présentant :

- une pathologie psychiatrique sévère, notamment schizophrénie, trouble bipolaire, dépression sévère ou trouble anxieux sévère ;

- ou des antécédents de tentative de suicide(s) ou d'hospitalisation(s) pour pathologie psychiatrique.

Pour ces patients, il est alors fortement recommandé :

- avant la mise en route du traitement : de demander l'avis d'un psychiatre, qui jugera de l'opportunité de débiter un traitement par baclofène, voire de la nécessité d'une hospitalisation, et, le cas échéant, d'instaurer une prise en charge conjointe ;

- lors de la phase d'initialisation puis de titration : de prévoir un suivi rapproché, a minima hebdomadaire ;

- d'informer le patient qu'en cas d'aggravation de sa symptomatologie psychiatrique, ou si apparition ou majoration d'idées suicidaires, il devra prendre contact rapidement avec son médecin. A cet effet, il est souhaitable qu'un numéro d'appel téléphonique soit communiqué au patient. ». La contre-indication de prescription pour les patients ayants des troubles psychiatriques est donc levée.(43)

Suite à la RTU, un portail est créé www.rtubaclofene.org, pour le suivi des prescriptions, données d'efficacité et effets indésirables. Les données collectées sont transmises par les prescripteurs via ce portail électronique.

En mars 2017, la RTU est reconduite, cependant durant les trois ans écoulés seul 7000 patients ont été enregistrés sur le portail. (44) Une étude sur l'utilisation de baclofène entre 2009 et 2015 est réalisée par l'ANSM, le Cnamts et en collaboration avec l'INSERM. Les résultats de cette étude sont les suivants : (45)

- Les patients recevant du baclofène en dehors des indications neurologiques à des doses supérieures à 75mg par jour sont minoritaires mais leur pourcentage passe de 3 % en 2013 à 9 % en 2015.
- Environ 1 % des patients ont reçu des doses supérieures à 180mg par jour.
- Au cours des six premiers mois d'utilisation, 10 % des patients n'ont pas interrompu leur traitement.
- Tout comme les autres médicaments ayant pour indication le traitement de l'alcoolodépendance, plus de 4 patients sur 5 arrêtent définitivement le baclofène au cours de six premiers mois de traitement.
- Pour une dose inférieure à 75mg par jour, le risque d'hospitalisation est faiblement augmenté en comparaison avec les autres traitements indiqués dans l'alcoolodépendance, le risque de décès n'est pas augmenté.
- Pour les doses entre 75 et 180mg par jour, le risque d'hospitalisation augmente de 15 %, le risque de décès est multiplié par 1,5, toujours en comparaison avec les autres traitements.
- Pour les doses supérieures à 180mg par jour, la fréquence d'hospitalisation augmente de 46 %, le risque de décès est multiplié par 2,27. Ces résultats ont été calculés sur un faible effectif, 1 % des patients sous baclofène mais sont quand même pris en considération.

En juillet 2017, l'ANSM, suite à une étude épidémiologique de la Cnamts(45), décide de diminuer la posologie maximale de baclofène dans le cadre de la RTU à 80mg. Les patients devront avoir alors une réévaluation de leur traitement avec une diminution progressive de la posologie pour éviter une rechute. Si le prescripteur estime que la posologie minimum efficace est supérieure à 80mg, la prescription se fait dans le cadre hors AMM. (44)

D. Études concernant le baclofène

1. Étude ALPADIR

L'étude Alpadir a évalué l'efficacité et la sécurité du baclofène à la dose cible de 180mg par jour pour le maintien de l'abstinence et la réduction de la consommation d'alcool chez les patients diagnostiqués alcoolodépendant.(47)

a) Méthode

Alpadir est une étude randomisée, réalisée en double aveugle et contrôlée par placebo. Les patients recrutés proviennent de 39 centres hospitaliers spécialisés français. Le sevrage des trois cent vingt patients a été réalisés en ambulatoire ou en hospitalisation avant la randomisation. Les patients éligibles étaient des hommes ou des femmes non enceintes, non allaitantes, diagnostiqués alcoolodépendants et qui avaient déjà fait au moins une tentative d'abstinence. Ils devaient également avoir été abstinentes pendant 3 à 14 jours avant la randomisation.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- traitement prolongé après la détoxification,
- intervention psychosociale intensive pendant le suivi,
- antécédent de prise de baclofène sur ordonnance ou en automédication,
- épilepsie ou antécédent d'épilepsie,
- traitement concomitant avec un ou plusieurs médicaments pour le maintien de l'abstinence,
- traitement par des médicaments psychotropes sauf : antidépresseurs à dose stable depuis au moins deux mois, diazépam, oxazépam,
- troubles rénaux, cardiaques, pulmonaires sévères,
- affections psychiatriques sévères,
- troubles cognitifs encéphalopathie hépatiques risque suicidaire ou antécédent de tentative autre dépendance à l'exception de la nicotine.

Les patients ont été assignés au hasard au baclofène ou au placebo dans un rapport 1/1 selon une liste de randomisation générée par ordinateur. Les comprimés de baclofène ou placebo ayant un aspect identique, l'étude a été réalisée en double aveugle. La levée de l'aveugle ne pouvait être effectué qu'en cas d'urgence.

b) Administration du traitement

Les patients ont été randomisés lors de la visite d'inclusion. Lors de cette visite les données sur la consommation quotidienne d'alcool pendant les 28 jours précédents ont été recueillies. Quatorze visites ont ensuite été planifiées sur une période de 30

semaines. Lors de chaque visite des séances de BRENDA sont proposées pour aider les patients à modifier leur comportement et de renforcer l'adhésion au traitement.

Le traitement a été administré pendant 26 semaines sur trois périodes.

La première période est une période de titration de sept semaines. Durant cette période la dose quotidienne a été augmentée de 1 à 9 comprimés comme suit : jour 1 et 2 10mg matin et soir, puis 10mg 3 fois par jour et enfin une augmentation de 10 mg tous les quatre jours.

La deuxième période est la période de maintien de 17 semaines à la dose atteinte à la fin de la période de titration.

La troisième période est une période d'arrêt progressif du traitement sur deux semaines.

La dernière visite a lieu quatre semaines après la fin du traitement de l'étude. Pendant les périodes de titration et de maintien, la dose pouvait être réduite en cas de somnolence persistante. Un retour à la dose supérieure était possible après une période de stabilité de trois jours et une tolérance satisfaisante. Les patients qui n'ont pas atteint la dose de 180 mg par jour ont participé à l'étude à leur dose maximale tolérée.

Les patients ont indiqué quotidiennement, sur un journal papier, leur consommation d'alcool en nombre de verre d'alcool standard.

c) Critères d'évaluation

Le principal critère d'évaluation était le taux de patients abstinents pendant vingt semaines consécutives à partir du jour 29 au jour 168. Le jour 29 équivaut au début de la cinquième semaine de la période de titration et le jour 168 à la fin de la période de maintien. Au jour 28 la dose de 90 mg quotidienne a été considéré comme suffisamment élevée pour pouvoir maintenir l'abstinence.

Les autres critères d'évaluation sont les suivants :

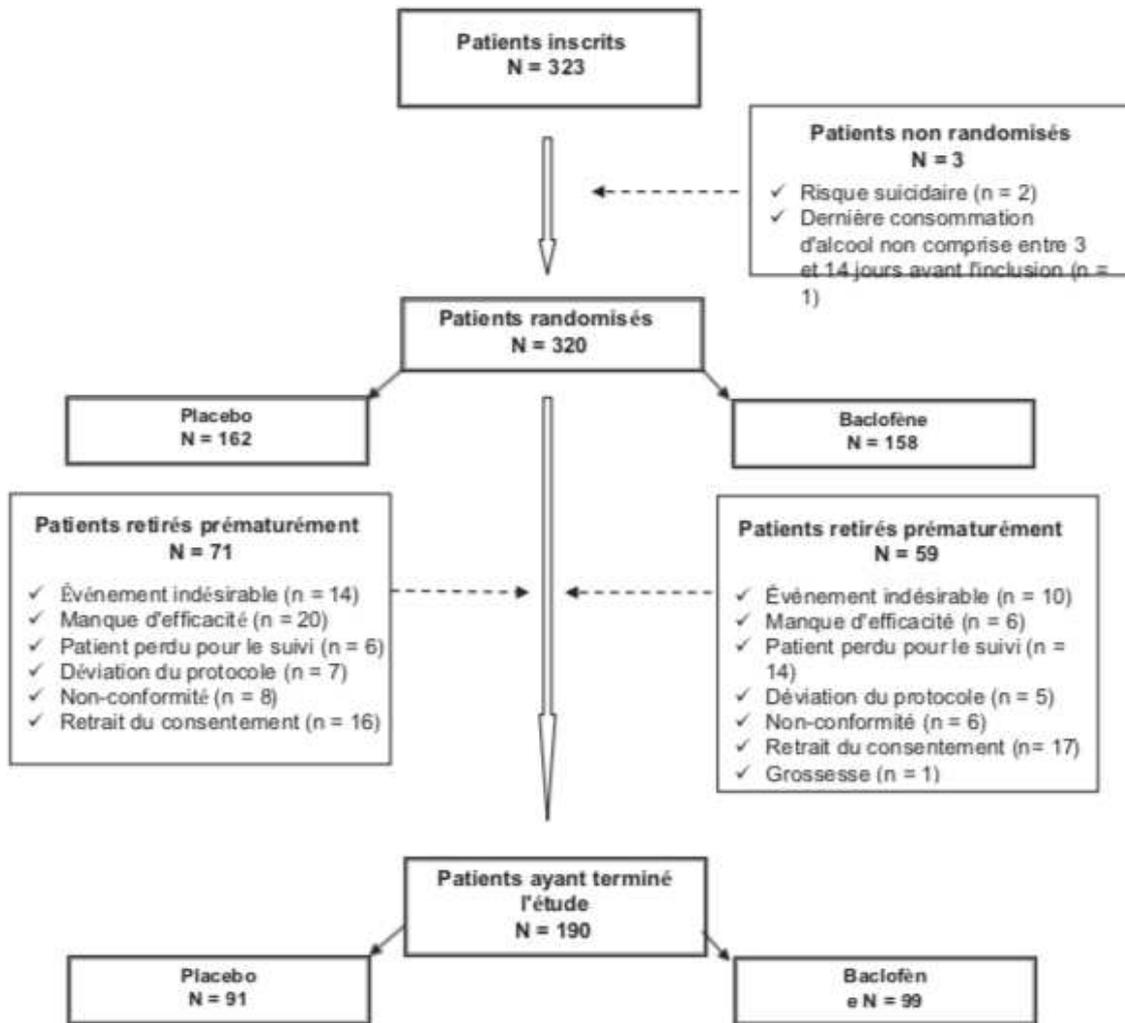
- la consommation totale d'alcool TAC en g/jour
- le nombre de jour de consommation élevée HDD
- l'échelle de consommation obsessionnelle compulsive OCDS, évaluation de l'appétence alcoolique des patients.
- Impression globale clinique de gravité CGI-S et impression globale clinique d'amélioration CGI-I.
- l'échelle d'anxiété et de dépression à l'hôpital.
- la qualité de vie de la dépendance à l'alcool en 9 points.
- biomarqueurs hépatiques gamma glutamyltransferase et carbohydate deficient transferrine.

Les effets indésirables et signes vitaux sont enregistrés à chaque visite.

d) Résultats

Sur 323 patients inscrit, seul 190 ont fini l'étude. (Figure 14)

Figure 14: Répartition des patients lors de l'étude



Le pourcentage estimé de patients abstinents pendant 20 semaines consécutives est de 11,9 dans le groupe baclofène et de 10,5 dans le groupe placebo.

Une réduction de la consommation totale d'alcool a été observée dans les deux groupes, au sixième mois, par rapport à la valeur initiale : - 55,1g par jour dans le groupe baclofène, -44,2g par jour dans le groupe placebo. Mais la différence de 10,9g par jour en faveur du baclofène n'est pas statistiquement significative.

La réduction du nombre de HDD, High Drinking Day, nombre de jour de consommation élevé, était plus importante dans le groupe baclofène indépendamment de la période. Pour ce critère la différence de 1,29 jours avec le groupe placebo n'atteint pas la signification statistique.

Le score de l'échelle OCDS ainsi que le taux de gamma GT étaient significativement réduits à la fin de l'étude.

e) Analyse en sous-groupe

Lors d'une analyse en sous-groupe de patients avec un sevrage d'alcool supérieur à sept jours au démarrage de l'étude, décidée à posteriori, le pourcentage de patients ayant un taux d'abstinence continu pendant 20 semaines était statistiquement en faveur du baclofène : 15,1 % contre 3,3 % dans le groupe placebo.

Une autre analyse en sous-groupe avec les patients présentant une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé a montré que la réduction du TAC entre le début de l'étude et le sixième mois était importante dans les deux groupes : 89,3g/j dans le groupe baclofène et 73,7 g/j dans le groupe placebo. La différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative. Dans ce même sous-groupe de patients, une diminution importante du nombre HDD a été observée au sixième mois par rapport au départ dans les deux groupes : -17,5 jours pour le groupe baclofène, -15,8 jours pour le groupe placebo. La différence est en faveur du baclofène mais n'est pas statistiquement significative.

2. Étude BACLAD

a) Critères d'inclusion

L'étude BACLAD est un essai randomisé contrôlé par placebo avec administration de baclofène à haute dose pour le traitement de l'alcoolodépendance.(48) Elle a été menée à Berlin dans l'unité de soins ambulatoire du département de psychiatrie et de psychothérapie du campus charité mitte. Les patients sont recrutés dans le service et par candidature spontanée sur le site de l'étude. Le premier patient a été recruté en mars 2011, sa dernière visite date de mai 2014.

Les critères d'inclusion pour les hommes et les femmes sont les suivants :

- âge entre 18 et 65 ans
- diagnostic de dépendance à l'alcool selon la CIM 10 et le DSM 4 TR
- au moins deux jours de forte consommation d'alcool par semaine (5 verres par jour pour les hommes, 4 pour les femmes, 1 verre= 12g d'alcool absolu)
- consommation globale moyenne d'alcool de 21 verres ou plus pour les hommes, 14 verres ou plus pour les femmes et cela par semaine durant les quatre semaines précédant la désintoxication.
- Une désintoxication en interne ou en externe terminée avant la randomisation
- une dernière consommation d'alcool dans les 7 à 21 jours précédant la randomisation
- des compétences linguistiques suffisantes en allemand

b) Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- pathologies psychiatriques autre que la dépendance à l'alcool ou à la nicotine
- traitement actuel avec des médicaments psychotropes pouvant affecter les résultats de l'étude (sédatifs, acamprostate, disulfiram, naltrexone, antidépresseurs, antipsychotiques, anticonvulsivants)
- épilepsie, convulsions épileptiformes
- grossesse et allaitement
- intolérance au baclofène
- insuffisance rénale terminale
- valeurs d'ASAT et ALAT 5 fois supérieures à la limite normale supérieures

- bilirubine 41,9 mg/dL INR 41,6
- ulcères gastro-intestinaux
- traitement imposé par une autorité légale.

c) Cohorte de patients

93 patients ont été sélectionnés pour l'éligibilité à l'étude. 37 patients ont été exclus, 56 patients ont été randomisés, soit 28 pour le placebo, 28 pour le baclofène. Le traitement est assigné de manière aléatoire, en double aveugle, dans un rapport 1/1. 43 patients ont atteint la phase à forte dose, 21 pour le placebo, 22 pour le baclofène. 13 patients (7 pour le placebo, 6 pour le baclofène) ont rechuté ou abandonnée avant d'atteindre cette phase. Les 56 patients sont inclus dans l'analyse de la phase complète de médication.

d) Administration

L'essai, de 24 semaines, se divisent en quatre phases :

- une phase de titration d'au moins quatre semaines en fonction de la dose maximum tolérée par chaque patient
- une phase à dose élevée de 12 semaines
- une phase de diminution progressive jusqu'à 4 semaines
- le suivi, 4 semaines après l'arrêt du traitement

Treize à dix-sept visites sont effectuées tout au long de l'étude. Le nombre de visite varie en fonction de la dose de baclofène reçue par chaque patient. Un suivi téléphonique est également effectué pendant les phases de titration et de diminution progressive après chaque étape de dosage, pour vérifier la bonne adhésion au traitement, la survenue de rechute et les effets indésirables. Un décompte des comprimés à également était effectué pour évaluer l'adhésion au traitement.

Tous les patients ont reçu la thérapie de soutien standardisée utilisée dans l'étude COMBINE qui se concentre sur la psychoéducation et l'amélioration de la motivation et de l'adhésion, jusqu'à neuf sessions ont été réalisées au cours des visites cliniques.

Tous les patients ont reçu des boîtes contenant chacune entre 11 et 50 capsules dosées à 5, 10 et 30 mg de baclofène ou de placebo. Les patients commencent la phase de titration par un dosage de 5 mg trois fois par jour pendant trois jours puis augmentent progressivement le traitement (Tableau 6). En cas d'intolérance, la posologie pouvait être réduite de 10mg. La suite de l'étude comporte une phase de 12 semaines consécutive dans laquelle les patients reçoivent la posologie maximale tolérée de baclofène ou de placebo. La dose maximale atteinte était de 270 mg. La prise du médicament est ensuite réduite progressivement sur une période de quatre semaines. En cas de consommation d'alcool, le médicament était réduit progressivement sur le même schéma que la phase de réduction progressive.

Tableau 6: Calendrier de la phase de titration

Days of treatment	Total daily dose (mg)	5 mg capsules	10 mg capsules	30 mg capsules
Day 1-3	15	1-1-1	-	-
Day 4-6	30	-	1-1-1	-
Day 7-9	60	-	2-2-2	-
Day 10-12	90	-	-	1-1-1
Day 13-15	120	-	1-1-1	1-1-1
Day 16-18	150	-	2-2-2	1-1-1
Day 19-21	180	-	-	2-2-2
Day 22-24	210	-	1-1-1	2-2-2
Day 25-27	240	-	2-2-2	2-2-2
Day 28-114	270	-	-	3-3-3
Day 115-117	240	-	2-2-2	2-2-2
Day 118-120	210	-	1-1-1	2-2-2
Day 121-123	180	-	-	2-2-2
Day 124-126	150	-	2-2-2	1-1-1
Day 127-129	120	-	1-1-1	1-1-1
Day 130-132	90	-	-	1-1-1
Day 133-135	60	-	2-2-2	-
Day 136-138	30	-	1-1-1	-
Day 139-141	15	1-1-1	-	-

e) Examens réalisés lors du suivi

Lors des visites, les examens suivants ont été réalisés :

- examen physique, psychiatrique, neurologique lors de la visite de dépistage, après l'atteinte de la dose élevée individuelle, après l'arrêt du médicament, lors de la visite de suivi.
- Visites cliniques comprenant l'évaluation des effets indésirables, les signes vitaux, alcootest, échelle d'évaluation de l'anxiété d'Hamilton, échelle de dépression d'Hamilton, échelle visuelle analogique de l'état de manque, échelle de consommation obsessionnelle compulsive, timeline followback. Ces visites cliniques sont effectuées chaque semaine depuis la visite de dépistage jusqu'à l'atteinte de la dose élevée individuelle, puis tous les deux mois jusqu'à la phase de diminution progressive, puis toutes les semaines jusqu'à un mois après l'arrêt du médicament.
- Lors de la visite de référence, sont évalués le mini international neuropsychiatric interview et l'échelle de dépendance à l'alcool.
- Analyses sanguines lors de la visite de dépistage puis tous les mois jusqu'à l'arrêt du traitement. Les taux sérique du médicament sont évalués deux semaines après avoir atteint la dose élevée individuelle.
- Électrocardiogramme lors de la visite de dépistage et après l'arrêt du médicament.
- Appels téléphoniques après chaque augmentation ou diminution de dosage.

f) Critères d'évaluation

- abstinence totale
- durée cumulée de l'abstinence pendant la phase à forte dose
- résultats secondaires : sécurité et tolérance du médicament étudié, taux d'abandon et changements dans les évaluations psychiatriques par rapport au début de l'étude.

g) Résultats

Le taux d'adhésion au traitement pendant la phase à forte dose, calculé par le nombre de comprimés pris divisé par le nombre de comprimés prescrits, était de 85,8 % dans le groupe baclofène et de 85,9 % dans le groupe placebo. Dix patients du groupe baclofène ont atteint la dose maximale de 270mg/j contre dix-neuf patients du groupe placebo.

Au cours de la phase à forte dose, 15 patients sur 22 du groupe baclofène sont restés abstinents contre 5 patients sur 21 pour le groupe placebo. Le nombre de jours d'abstinence moyen est plus élevé dans le groupe baclofène, 67,8 jours contre 51,8 jours pour le groupe placebo. 3 patients ont abandonné l'essai après la phase à forte dose pour le groupe baclofène et 5 dans le groupe placebo. Un effet direct des doses individuelles sur le maintien de l'abstinence n'a pas pu être observé.

Après arrêt de l'étude, deux patients du groupe baclofène et un patient du groupe placebo ont rechuté.

h) Effets indésirables

Aucun décès ni effet indésirable grave lié au baclofène ne sont survenus au cours de cette étude. Deux patients du groupe baclofène ont stoppé leur traitement en raison d'une forte asthénie. Pour les analyses biologiques aucune anomalie de valeur n'a été trouvée pour les ASAT, ALAT, GGT et CDT.

i) Conclusion de l'étude

Cette étude nous montre l'efficacité du baclofène à forte dose dans le maintien de l'abstinence, le médicament a une bonne tolérance malgré les rechutes de certains patients. Cependant, il ne s'agit que d'un petit échantillon de patients, l'étude n'a été réalisée que sur 56 patients, 28 ayant été traités par le baclofène. Dans l'ensemble, les résultats renforcent l'idée que le baclofène peut favoriser l'abstinence chez certains patients, avec un dosage individuel effectué avec soin et avec une surveillance étroite.

3. Étude Bacloville

L'étude Bacloville avait pour projet initial de comparer, après un an de traitement par baclofène ou placebo, la proportion de patients présentant une consommation d'alcool à faible risque selon les critères seuils de l'OMS et la proportion de patients abstinents. Le critère principal de l'étude a finalement été modifié pour devenir la réduction de la consommation moyenne après 6 mois de traitement.

La phase de traitement d'une durée d'un an comporte deux périodes : une période de titration de 12 semaines avec augmentation progressive de comprimés de 10mg administrés trois fois par jour pour atteindre la dose de 300mg de baclofène ou de placebo, et une période de maintien de 40 semaines avec diminution possible de la dose en fonction de la tolérance du patient.

294 patients ont été inclus dans l'étude : 145 dans le groupe baclofène, 149 dans le groupe placebo. Cependant de nombreux abandons en cours d'étude ont eu lieu, 83 dans le groupe baclofène, 125 dans le groupe placebo.

Les résultats de cette étude sont difficiles à interpréter. D'ailleurs ces résultats n'ont été présentés que lors de conférences, aucune publication n'a été déposée. Les raisons des difficultés d'interprétation sont le nombre de patients ayant fini l'étude qui

est de 95, 45 patients ont été perdus de vue, de nombreux écarts de protocole, des patients du groupe placebo ayant eu des délivrances de baclofène commercial, une proportion élevée de données manquantes sur la dose et le traitement reçu. (46)

4. BACLOCUR®

Une demande d'AMM pour la spécialité BACLOCUR® a été déposée au printemps 2017. A la fin de l'année 2017, le CSST rend un avis négatif, avis demandé par l'ANSM. Ce groupe d'experts indépendants, après l'analyse des données, juge l'efficacité du baclofène cliniquement insuffisante dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes présentant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé. Il juge également qu'il existe un risque potentiellement accru de développer des effets indésirables graves en particulier à des doses élevées.(46) En juin 2018, une commission mixte ad hoc est créée. Celle-ci rend un avis favorable à l'utilisation du baclofène mais en deuxième intention et à la dose maximale de 80mg par jour avec une évaluation et une prise en charge pluridisciplinaire spécialisée en addictologie.(49)

Une AMM française est finalement octroyée le 22 octobre 2018 pour le BACLOCUR® 10, 20 et 40mg et le 13 décembre 2018 pour le BACLOCUR® 30 mg.

La commercialisation du BACLOCUR® a lieu le 15 juin 2020 mais une suspension d'AMM est ordonnée trois jours plus tard par le tribunal administratif de Cergy-Pontoise. La dose maximale de 80 mg est contestée par l'association Collectif baclohelp sous prétexte qu'elle fait obstacle à la poursuite des traitements des doses supérieures à 80mg par jour. La RTU pour le baclofène Zentiva® et LIORESAL® sera donc maintenue jusqu'au 17 septembre 2020 et le rappel des lots de BACLOCUR® est effectué.

En novembre 2020, le conseil d'État annule la suspension d'AMM, le BACLOCUR® est remis à disposition en décembre 2020 et les laboratoires Novartis pharma et Zentiva sont informés du projet de l'ANSM de la fin de la RTU dans un délai d'un mois après la mise à disposition de BACLOCUR® dans les pharmacies.

En février 2020, baclofène Zentiva® obtient l'AMM dans la prise en charge de l'alcoolodépendance.

a) Rapport du CSST

Pour prononcer son avis sur l'obtention d'AMM pour le BACLOCUR®, le CSST Comité Scientifique Spécialisé Temporaire s'est appuyé sur les résultats des études alpadir et bacloville. Ses conclusions sont les suivantes :(46)

« les limites méthodologiques des deux études, la forte proportion de données manquantes et le nombre importants d'abandons ne permettent pas la prise en compte de leurs résultats, la pertinence clinique est discutable.

Aucune relation dose-effet permettant de définir une plage thérapeutique optimale n'a été montrée. Parmi les autres résultats d'efficacité, aucune différence par rapport au placebo n'a pu être établie, en particulier l'abstinence continue après 6 mois de traitement.

La composante obsessionnelle/compulsive de l'envie de boire ('craving') était le seul résultat qui a montré une amélioration significative avec le baclofène dans les deux études comparativement au placebo

Concernant la sécurité du baclofène, la fréquence des événements indésirables a été plus élevée avec le baclofène qu'avec le placebo, et cela concernait les principaux événements indésirables généralement associés à son utilisation : troubles psychiatriques et du système nerveux, asthénie, troubles gastro-intestinaux. La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable considéré comme grave était deux fois plus élevée avec le baclofène qu'avec le placebo dans l'essai BACLOVILLE mais pas dans l'essai ALPADIR, dans lequel ils étaient similaires dans les deux groupes. Il en a été de même pour la proportion de sujets qui ont abandonné prématurément le traitement à cause d'effets secondaires.

Une étude pharmaco-épidémiologique a été réalisée en « vie réelle » par la CNAMTS/ANSM/INSERM, indépendamment du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ses résultats montrent que l'utilisation du baclofène est fortement associée à un risque accru, augmentant avec la dose, d'hospitalisation et de décès en comparaison de l'utilisation des traitements des problèmes d'alcool disposant d'une AMM.

L'efficacité du baclofène dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes présentant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé, telle que présentée dans le dossier de demande d'AMM, a été jugée cliniquement insuffisante. Ceci, ajouté à un risque potentiellement accru de développer des événements indésirables graves (y compris des décès) en particulier à des doses élevées, conduit à considérer que le rapport bénéfice/risque est négatif. »

b) Rapport de la commission mixte ad hoc

Pour son avis, la commission prend en compte l'avis du CSST mais organise également un débat filmé avec plusieurs associations de patients et de sociétés savantes.(49)

Suite aux débats les conclusions sont les suivantes :

« La Commission est favorable à l'utilisation du baclofène chez les patients alcoolo-dépendants.

La Commission est défavorable à la demande d'AMM telle que proposée par le laboratoire Ethypharm.

La Commission propose que l'utilisation du baclofène puisse se poursuivre selon les conditions suivantes :

- dans l'indication des troubles de l'usage de l'alcool après échec des thérapeutiques disponibles avec l'objectif d'une réduction de la consommation d'alcool jusqu'à un niveau de consommation considéré comme à faible risque (inférieur ou égal à 40 g/j pour les hommes et inférieur ou égal à 20g/j pour les femmes) ;

- une prescription par tout médecin jusqu'à la posologie de 80 mg/jour. Au-delà de cette posologie, le prescripteur doit systématiquement proposer au patient une évaluation et une prise en charge pluridisciplinaire spécialisée en addictologie, compte-tenu notamment d'une augmentation de la fréquence des effets indésirables graves avec l'augmentation des doses ;

- la prescription de baclofène doit être associée à une prise en charge psychothérapeutique et/ou psychocorporelle et/ou sociale, systématique ;

- en cas de troubles psychiatriques associés, quelle que soit la posologie, il est nécessaire d'orienter le patient pour avis ou suivi vers un médecin psychiatre ;

- la pertinence de la posologie doit être réévaluée régulièrement ;
- la prescription de baclofène doit être accompagnée d'un livret de suivi et de promotion du bon usage du baclofène.

La Commission se prononce en faveur de cet avis à l'unanimité des 12 votants. »

Les résultats des essais cliniques n'étant pas concluant et le CSST rendant un avis négatif, l'obtention de l'AMM pour le baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance est donc en grande partie due aux soutiens des associations de patients et aux médecins l'ayant prescrit hors-AMM puis sous la RTU dans la perspective de soigner et aider leurs patients dans une impasse thérapeutique.

III. Comparaison des traitements de l'alcoolodépendance avec le baclofène et nouveaux traitements en perspective

A. Comparaison des médicaments utilisés lors de l'alcoolodépendance avec le baclofène

1. Évolution des prescriptions

Une baisse globale de la délivrance des traitements contre l'alcoolodépendance est constatée en 2021 et 2022 en comparaison avec 2019. (Tableau 7). L'année 2020, en raison de l'épidémie de Covid 19, n'est pas pris en compte ici. Cependant, la naltrexone et le baclofène ayant d'autres indications que le traitement de l'alcoolodépendance, nous ne pouvons pas affirmer que le baclofène est le médicament le plus prescrit pour le trouble de l'usage d'alcool, ni si la baisse de 3,6 % de bénéficiaires est uniquement due à la diminution des patients alcoolodépendants.

Tableau 7: Nombre de bénéficiaires d'un traitement qui peut être utilisé pour l'aide au sevrage d'alcool, par type de médicaments (2019-2022)

Nombre de consommateurs	2019	2021	2022	Évolution 2021-2022
Baclofène	174 766	171 095	164 943	- 3,6 %
Acamprosate	78 214	78 038	77 983	- 0,1 %
Nalméfène	57 169	49 612	48 067	- 3,1 %
Naltrexone	37 095	33 293	32 683	- 1,8 %
Disulfiram	15 515	14 196	13 502	- 4,9 %

Source : Open medic, ATC_5, CNAM, exploitation OFDT

Note : La naltrexone et le baclofène peuvent être prescrits dans d'autres indications que le trouble de l'usage d'alcool.

2. Comparaison de l'acamprosate, la naltrexone et le baclofène

Une étude publiée en 2020 a permis de comparer l'acamprosate, la naltrexone et le baclofène. (50)

a) Cohorte de patients

Un consentement écrit éclairé pour participer à l'étude a été obtenu des patients se présentant pour un traitement dans le service ambulatoire du centre de désintoxication et répondant aux critères de la CIM-10 pour la dépendance à l'alcool. Après dépistage, les participants prenant uniquement de l'alcool ont été sélectionnés et admis pour une cure de désintoxication.

Après sevrage, le traitement à l'étude a été initié parmi les participants après avoir évalué leur état de manque, leur risque de rechute et leur attitude envers le traitement à l'aide du questionnaire OCDS et du questionnaire AWARE (Advance Warning of Relapse Questionnaire). Le groupe 1 comprenait les participants à qui on

avait prescrit du baclofène, le groupe 2 comprenait les participants à qui on avait prescrit de l'acamprosate et le groupe 3 comprenait les participants à qui avait été prescrit de la naltrexone. Chaque groupe se compose de trente patients, une seule femme est incluse dans l'étude.

b) Administration des traitements

La naltrexone a été administré à une dose de 50 mg/jour. Cependant, en raison des effets secondaires fréquents signalés au cours des premiers jours d'administration, la dose a dû être réduite à 25 mg puis augmentée progressivement jusqu'à 50 mg/jour après s'être assuré que le patient tolérait bien le médicament jusqu'à la fin du traitement.

Le poids moyen des participants à notre étude étant de 58,67 kg, la dose moyenne d'acamprosate administrée était de 1 021,20 mg/jour. La dose initiale était de 333 mg trois fois par jour, progressivement augmentée jusqu'à 4 à 6 comprimés par jour.

Le baclofène a été administré à une dose moyenne de 38,11 mg/jour en commençant par un comprimé de 20 mg une fois par jour. La dose a été augmentée à deux fois par jour après une semaine après s'être assuré que le médicament était bien toléré.

c) Visites de suivi

Au cours des visites de suivi hebdomadaires du premier mois et des visites de suivi bihebdomadaires pendant les 5 mois suivants, les participants ont été évalués pour le besoin impérieux, le risque de rechute et l'observance du traitement à l'aide des échelles et questionnaires respectifs. La rechute était définie comme la consommation de quatre verres pour les femmes ou de cinq verres pour les hommes en une seule occasion ou une seule journée. Les effets secondaires, au cours du traitement, ont été documentés au moyen d'entretiens et d'auto-évaluations, et les modifications nécessaires de la médication ont été apportées ainsi que d'autres mesures de précaution. Les examens de routine (formule sanguine complète, urée sanguine, créatinine sérique et électrolytes) et les marqueurs biologiques de l'abus d'alcool (tests de la fonction hépatique) ont été testés au moment de l'admission et plus tard à la fin de l'étude ou selon l'état clinique du patient.

d) Résultats

La baisse moyenne du score OCDS à la fin de la période d'étude de 6 mois était de $23,48 \pm 10,07$, $20,68 \pm 12,37$ et $26,72 \pm 13,05$, dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement. Ceci montre que la réponse en termes de score OCDS a été maximale avec la naltrexone, suivie du baclofène et de l'acamprosate. La baisse du score au sein de chaque groupe était statistiquement significative ($P < 0,00$ dans chaque groupe). Cependant, la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative ($P = 0,191$).

Compte tenu du score AWARE, une baisse statistiquement significative a été observée dans tous les groupes ($P < 0,001$, dans les trois groupes). Cette baisse indique que les trois médicaments diminuent la probabilité de rechute chez les patients alcoolodépendants. La naltrexone a été la plus efficace car la baisse du score AWARE observée dans le groupe naltrexone ($64,72 \pm 45,65$) était maximale, suivie par le baclofène ($57,15 \pm 33,10$) et l'acamprosate ($48,79 \pm 37,00$). Même s'il y avait une nette différence dans la baisse des scores moyens dans les trois groupes,

la différence n'était pas statistiquement significative ($P = 0,411$). La baisse du score AWARE était maximale au cours des 2 premiers mois dans les trois groupes. Cela pourrait être attribué à l'utilisation concomitante de médicaments d'appoint tels que les benzodiazépines et les bêtabloquants, qui étaient initialement utilisés pour contrer les signes et symptômes de sevrage et d'autres problèmes connexes tels que les troubles du sommeil au début du traitement.

e) Conclusions de l'étude

L'attitude des patients à l'égard des trois médicaments testés n'a pas montré beaucoup de différence au sein de chaque groupe et même entre tous les groupes au cours de la période d'étude. L'étude a montré une attitude globalement positive des patients envers les trois médicaments. Une amélioration statistiquement significative de l'attitude envers le traitement a été observée dans tous les groupes au cours du 1er mois. L'amélioration a été maximale dans le groupe naltrexone au cours du 1er mois. Le baclofène a montré une amélioration maximale parmi tous les groupes aux 2e, 5e et 6e mois. L'acamprosate a montré une amélioration plus importante que les autres groupes aux 3ème et 4ème mois. Dans le groupe baclofène, cette amélioration a eu une tendance à la baisse au cours des 3 mois suivants. Cela pourrait être attribué à des raisons telles que le manque de motivation, le manque de besoin de continuer à prendre le traitement ou d'autres problèmes personnels. La réponse s'est accélérée au cours du 5ème mois pour ensuite diminuer à nouveau au cours du dernier. Dans le groupe acamprosate, la réponse a diminué significativement au 2ème mois. Cela était probablement dû aux problèmes de coût et au régime multidose associés à l'utilisation de l'acamprosate. Cependant, une amélioration a de nouveau été constatée aux 3ème, 4ème et 5ème mois. La réponse a encore diminué le mois dernier. Dans le groupe naltrexone, il y avait une tendance à la baisse de l'amélioration au cours des 2e et 3e mois, probablement en raison des effets secondaires fréquemment signalés dans ce groupe, ainsi que d'autres raisons telles que le manque de motivation et des problèmes personnels. La réponse s'est améliorée au 4ème mois, pour ensuite diminuer à nouveau aux 5ème et 6ème mois.

En ce qui concerne les effets secondaires, la majorité d'entre eux ont été signalés par les patients ayant reçu de la naltrexone (40 %), suivis de l'acamprosate (26,66 %) et du baclofène (16,66 %). Ainsi, le baclofène a montré la meilleure tolérance avec le moins d'effets secondaires signalés. L'effet secondaire le plus fréquemment observé était des étourdissements, observés chez cinq patients (16,66 %) dans le groupe naltrexone, deux patients (6,66 %) dans le groupe baclofène et un patient (3,33 %) dans le groupe acamprosate.

Le pourcentage d'abandons dans les groupes baclofène, acamprosate et naltrexone était respectivement de 16,66 %, 30 % et 16,66 %. Cependant ces chiffres ne sont pas significatifs, en effet dans cette étude Indienne, seul le groupe naltrexone bénéficiait d'un traitement gratuit.

Le pourcentage de rechutes dans les groupes baclofène, acamprosate et naltrexone était respectivement de 50 %, 40 % et 20 %. Ainsi, la naltrexone s'est révélée la plus efficace pour prévenir les rechutes, avec le moins de rechutes signalées.

En conclusion, la naltrexone a, dans cette étude, été la plus efficace en termes de réduction du besoin impérieux d'alcool et du risque de rechute. Le groupe baclofène a quant à lui subi le moins d'effets indésirables. Cependant cette étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, elle n'a été menée que sur une durée de six mois et la taille des échantillons, 30 patients dans chaque groupe, est faible pour une généralisation des résultats. Les résultats étant basés en parti sur des auto-questionnaire, il existe un risque de manque d'information donnée par le patient, notamment concernant le nombre exact de jours de consommation d'alcool et de jours de consommation excessive.

B. Traitements à l'étude

1. Médicaments ayant une AMM pour une indication autre que l'alcoolodépendance

a) Oxybate de sodium

L'oxybate de sodium est commercialisé en France sous le nom princeps de Xyprem. Il s'agit d'une suspension buvable dosée à 500mg/mL en flacon de 180ml. Son indication est le traitement de la narcolepsie chez les patients adultes, adolescents et enfant à partir de 7 ans, présentant une cataplexie. (51) L'oxybate de sodium est le sel de sodium du gamma hydroxybutyrate GHB, il est listé comme stupéfiant.

Cette molécule est commercialisée sous le nom Alcover en Italie et en Autriche, depuis les années 90, pour le traitement de l'alcoolodépendance, aussi bien en prévention du sevrage que dans le maintien de l'abstinence. L'oxybate de sodium agit sur le système GABA en tant qu'agoniste partiel du GABAB. Lors de sa dégradation, la molécule devient GHB qui va alors être dégradé par la GHB déshydrogénase soit en acide succinique, soit transaminé par la GABA transaminase mitochondriale en GABA. Le GABA pourrait donc stimuler les récepteurs GABA_B.(52)

Plusieurs études ont montré une réduction de l'état de manque et une augmentation du taux d'abstinence.(53) Une bi thérapie avec le nalméfène semble avoir un impact sur l'effet de récompense excessif de l'oxybate de sodium.(54). L'utilisation de ce médicament en Italie et en Autriche donne d'excellents résultats, avec une bonne tolérance malgré quelques cas d'abus de GHB signalés à la dose de 50mg/kg/jour divisée en trois prises. C'est à cause de ce risque de dépendance et d'abus de l'oxybate de sodium ainsi que l'utilisation illicite du GHB pour ses effets psychotropes, que l'OMS déconseille l'utilisation de cette molécule dans le traitement de l'alcoolodépendance. Une demande d'AMM a été refusée en 2017 par l'agence Européenne des médicaments. (55)

b) Topiramate

Le topiramate est un anti-convulsivant, mis sur le marché pour le traitement de l'épilepsie et les migraines. Il agirait en inhibant l'acide glutamate α -amino 3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique (AMPA), les récepteurs du kaïnate et les canaux calciques de type L. Il améliorerait aussi l'activité inhibitrice du GABA. Ces actions peuvent ensemble diminuer les circuits de récompense mésolimbiques de l'activité dopaminergique et donc en cas d'alcoolodépendance permettre de réduire le craving et les symptômes du sevrage.

L'utilisation du topiramate dans le traitement de l'alcoolodépendance n'a pas été approuvée par la FDA et l'EMA. Cependant aux États-Unis il est recommandé par le département des vétérans d'Amérique. Une étude avec pour patients des vétérans souffrants de troubles post-traumatiques et d'alcoolodépendance, a montré une efficacité du topiramate sur les symptômes du stress post-traumatique ainsi que sur le craving et la consommation d'alcool. (56)

Une étude comparative en baclofène et topiramate a été réalisée. Avec le baclofène, 61,22 % des patients ont atteint une abstinence complète contre 37,78 % dans le groupe topiramate. Une meilleure tolérance au traitement dans le groupe baclofène a également été observée : 24,49 % d'abandon dans le groupe baclofène contre 33,33 % dans le groupe topiramate.(57)

A cause de ses effets indésirables, le topiramate ne serait pas un traitement à envisager sur le long terme pour le traitement de l'alcoolodépendance. Cependant, il pourrait être utilisé chez les patients qui continuent à boire de l'alcool pour diminuer leur consommation et initier l'abstinence plutôt que de traiter les patients abstinentes afin d'éviter une rechute.

c) Gabapentine

La gabapentine est un anti-convulsivant, ayant pour indication le traitement de l'épilepsie, les douleurs neuropathiques chez le patient diabétique et les douleurs post-zotériennes chez l'adulte. (58) La gabapentine est un acide aminé conçu comme un analogue structurel du GABA. Elle se lie à la sous-unité alpha-2-delta de type 1 des canaux calciques voltage-dépendants. L'afflux de calcium est inhibé ce qui provoque la réduction de l'excitabilité post-synaptique et diminue la libération de neurotransmetteurs excitateurs et augmente la concentration de GABA dans le cerveau. De plus, la gabapentine bloque les effets de la thrombospondine sur la sous-unité alpha-2-delta de type. Les sous-unités alpha-2-delta de type 1 modulent les canaux calciques voltage-dépendants, mais peuvent également remplir des fonctions indépendantes du calcium. La thrombospondine est une protéine sécrétée par les astrocytes qui favorise la synaptogenèse et la gabapentine s'oppose à la liaison de la thrombospondine à la sous-unité alpha-2-delta de type 1 du canal calcique voltage-dépendant et inhibe la formation de synapses excitatrices, indépendamment de l'activité des canaux calciques.

La gabapentine a été testée lors de sevrage de patients alcoolodépendants. Dans cette étude de 2020, 44 patients ont reçu la gabapentine, 46 le placebo. 27 % des patients du groupe gabapentine, contre 9 % dans le groupe placebo ont réduit leur nombre de jours de forte consommation c'est-à-dire 4 verres ou plus pour les femmes, 5 verres ou plus pour les hommes, par jour. Le nombre de patients ayant atteint l'abstinence était également plus élevé dans le groupe gabapentine 18 % que dans le groupe placebo, 4 %.(59)

Un autre essai clinique datant de 2014 a montré des résultats contrastés. Cet essai, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, a sur une durée de 12 semaines permis à 150 patients de recevoir soit le placebo, soit la gabapentine au dosage de 900mg par jour, soit la gabapentine à un dosage de 1800mg par jour.(60) Cette étude a montré à la fois une réduction significative de la consommation excessive d'alcool (groupe placebo 22 %, groupe gabapentine 900mg/j 29,6 %, groupe gabapentine 1800mg/j 44,7%), une stabilisation de l'humeur, une

amélioration du sommeil et une diminution du craving. Le taux d'abstinence a également été supérieur chez les patients recevant la gabapentine. Ce résultat est dose dépendant, en effet le taux d'abstinence est de 4,1 % pour le groupe placebo, 11,1 % pour le groupe gabapentine 900mg/j, 17 % pour le groupe gabapentine 1800mg/j. Malgré ces résultats prometteurs, le taux d'achèvement de l'étude est faible, seul 85 patients sur 150 ont terminé cet essai clinique, ce qui peut causer un biais dans les résultats. L'effet dose-dépendant montré dans cet essai peut également faire craindre des abus dans l'utilisation de la gabapentine.

d) Varenicline

La varenicline est un agoniste partiel de l' $\alpha 4\beta 2$ -acétylcholine nicotinique utilisé dans la dépendance à la nicotine.(61)

Chez les patients alcoolodépendants, la varénicline modifie les voies dopaminergiques affectées par la consommation d'alcool. Cette action permet la réduction de la libération de la dopamine dans le noyau accumbens. Le mécanisme d'action exact est encore inconnu mais l'inhibition de la libération de dopamine déclenchée par l'alcool permet la réduction de l'effet « bien-être » et perturbe ainsi le maintien de la consommation d'alcool.(62)

Une grande partie des études sur la varénicline dans l'alcoolodépendance ont montré une réduction significative du craving, de la consommation, du nombre de boissons par jour de consommation mais n'ont pas montré un taux d'abstinence accru.(63)

Une méta-analyse publiée en 2023 a montré que la varénicline est efficace pour augmenter le pourcentage de jour d'abstinence, diminuer le nombre de boissons par jour, les jours de forte consommation et l'envie d'alcool. La varénicline peut donc avoir un intérêt dans le traitement de l'alcoolodépendance, cependant des études à plus grande échelle seront nécessaire pour confirmer son efficacité comparée aux autres traitements existants.

Cette molécule aurait une utilisation pertinente pour les patients dépendants à la nicotine et à alcool. Cependant une étude montre que l'efficacité de la varénicline dépendant de la sévérité de l'alcoolodépendance. Les patients sont divisés en trois groupe, faible sévérité, moyenne sévérité et grande sévérité. La répartition des patients dans ces trois groupes est décidée en fonction du pourcentage de jours de forte consommation, du nombre de verres par jour et du nombre de verres par jour de consommation. Dans les groupes de faible sévérité, la varénicline a considérablement réduit la consommation d'alcool par rapport au placebo. Dans le groupe de sévérité moyenne, la qualité de vie et la composante mentale ont été améliorée comparé au groupe placebo. Les groupes à sévérité grave n'a montré aucune différence entre placebo et varénicline aussi bien au niveau de la consommation d'alcool qu'au niveau de la qualité de vie. (64)

e) Aripiprazole

L'aripiprazole est un antipsychotique utilisé dans le traitement de la schizophrénie et les troubles bipolaires de type 1. Il possède une action agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT1a ainsi qu'une action antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2a. Grâce à cette action sur le système dopaminergique l'aripiprazole pourrait avoir un intérêt dans le contrôle de la motivation et dans le système de récompense lors d'addiction.

En 2017, une étude est réalisée sur 99 patients, alcoolodépendants, ayant une faible maîtrise de soi et présentant une forte impulsivité. La phase de titration est de 8 jours pour atteindre la dose de 15mg de d'aripiprazole ou de placebo. La consommation habituelle des patients est enregistrée pendant 6 jours. Le septième jour est un jour d'abstinence obligatoire et au huitième jour les patients sont invités à consommer une boisson d'amorçage avec un objectif d'alcoolémie de 0,02 à 0,03 g/dL dans le « bar-laboratoire ». puis les patients peuvent avoir une consommation libre jusqu'à huit boissons. Les critères d'évaluation étaient les boissons quotidiennes dans les conditions naturelles et les boissons consommées au bar laboratoire après la boisson d'amorçage. L'aripiprazole a eu un effet principal sur la consommation d'alcool dans le bar-laboratoire et a réduit le nombre total de boissons consommées chez les personnes ayant une faible maîtrise de soi et a augmenté le temps de latence pour consommer ces boissons chez les individus ayant une forte impulsivité. Par rapport au placebo, l'aripiprazole a provoqué davantage d'effets secondaires et une augmentation de la sédation induite par l'alcool.(65)

Suite à ces résultats chez les personnes ayant une faible maîtrise de soi, une étude pharmacogénétique des variations génétiques dopaminergiques est réalisée. L'aripiprazole s'est avéré réduire la consommation d'alcool et l'activation de la zone cérébrale déclenchée par l'alcool chez les patients présentant un allèle DAT1 à 9 répétitions ou chez les patients portant un nombre élevé d'allèles variants pour DAT1, COMT, DRD2 et DRD4. Toutes ces variantes génétiques sont responsables d'une libération plus élevée de la dopamine et donc d'une activation de zone cérébrale liée à la récompense plus forte. Ces données ont démontré l'influence des variations génétiques dopaminergiques sur la probabilité de réussite thérapeutique d'un traitement avec l'aripiprazole.(66)

Même si davantage d'essais cliniques contrôlés par placebo et des études pharmacogénétiques des patients sont nécessaires, l'aripiprazole semble avoir un potentiel en tant que traitement de deuxième ligne pour les patients atteints d'impulsivité et un faible auto-contrôle ou pour les patients présentant une prédisposition génétique.

f) Ondansetron

L'ondansetron est un antagoniste sélectif des récepteurs de la sérotonine 5-HT₃ avec une affinité pour les récepteurs de la sérotonine centrale et périphérique dans le tractus gastro-intestinal où il montre un fort effet antiémétique. Son indication est les nausées vomissements induits par chimiothérapie et radiothérapie. Bien qu'une partie de son mécanisme d'action reste inconnu, l'ondansetron pourrait agir sur le dysfonctionnement sérotoninergique dans les cas d'alcoolodépendance précoce. L'action antagoniste des récepteurs 5-HT₃ pourrait diminuer la concentration de dopamine induite par la consommation d'alcool dans le noyau accumbens et diminuer le craving.

L'ondansetron peut être efficace en association avec la naltrexone. Dans une étude de huit semaines chez 20 personnes atteintes d'alcoolodépendance précoce, l'ondansetron et la naltrexone, en comparaison avec le placebo, ont réduit le nombre de boissons par jour de consommation et ont augmenté le pourcentage de jour d'abstinence (67)

.Dans une étude de 11 semaines, 271 participants présentant une alcoolodépendance précoce ont reçu de l'ondansetron à 1, 4 ou 16 µg/kg deux fois par jour ou un placebo. (68) Les patients ayant reçu l'ondansetron ont diminué le nombre de verre par jour et le nombre de verre par jour de consommation. Le groupe

ayant reçu l'ondansétron à 4 µg/kg deux fois par jour a montré une augmentation de l'abstinence par rapport au groupe placebo.

L'ondansétron est bien toléré avec des effets secondaires relativement légers, notamment la diarrhée, la constipation et les maux de tête. Dans l'ensemble, ces études suggèrent un rôle potentiel pour l'ondansétron en tant que traitement de l'alcoolodépendance, en particulier chez les participants atteints d'alcoolodépendance à début précoce et éventuellement en combinaison avec la naltrexone.

g) Mifepristone

La mifépristone est un stéroïde de synthèse à action antiprogestative par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs, utilisé en cas d'interruption thérapeutique de grossesse. La mifepristone se lie également au récepteur des glucocorticoïdes. Ce mécanisme d'action n'est pas encore élucidé mais les hormones glucocorticoïdes comme le cortisol jouent un rôle dans la régulation du stress et dans la physiopathologie de plusieurs maladies psychiatriques. Cela a conduit à l'étude de la mifepristone dans les troubles de la consommation d'alcool, en premier lieu chez le rat et le babouin, puis chez l'homme. Des études sont actuellement toujours en cours.

Une étude sur 56 patients alcoolodépendants est réalisée. La prise de 600mg mifépristone pendant une semaine a été efficace pour réduire le craving par rapport au placebo et une amélioration de la fonction hépatique a également été observée.(69) Cette étude suggère qu'un traitement bref par la mifépristone immédiatement après un sevrage aigu, en association avec un traitement psychosocial, puisse offrir une nouvelle approche thérapeutique de la dépendance à l'alcool. Un essai clinique avec un échantillon de patients plus important sur la mifépristone pour reproduire et étendre ces résultats est indiqué.

Cependant l'utilisation de la mifépristone devrait être sous étroite surveillance du fait de son indication première, l'interruption de grossesse.

h) Prazosine et doxazosine

La prazosine et la doxazosine sont des antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1 avec des structures chimiques similaires. Ils peuvent facilement traverser la barrière hémato-encéphalique et bloquer l'excitation noradrénergique du système dopaminergique mésolimbique. Les deux médicaments sont utilisés pour le traitement de l'hypertension et de l'hyperplasie bénigne de la prostate. Bien que ces médicaments présentent une bonne sécurité et une bonne tolérabilité, la doxazosine semble avoir un meilleur profil clinique, comme une meilleure absorption et une demi-vie plus longue, conduisant à un dosage moins fréquent.

La physiologie du stress est perturbée par la consommation chronique d'alcool, en particulier pendant le début de l'abstinence. Les personnes atteintes d'alcoolodépendance, débutant l'arrêt de l'alcool, éprouvent une dérégulation émotionnelle, un stress et des envies d'alcool, qui peuvent augmenter le risque de rechute. Ainsi, les alpha- bloquants, comme la prazosine et la doxazosine peuvent aider à normaliser ces changements provoqués par les perturbations noradrénergiques.(70)

Dans une étude en double aveugle de 12 semaines, quatre-vingt-douze participants souffrant de troubles liés à la consommation d'alcool mais sans trouble de stress post-traumatique ont été répartis au hasard pour recevoir de la prazosine ou un

placebo.(71) Le médicament a été titré jusqu'à un schéma posologique cible de 4 mg le matin, 4 mg l'après-midi et 8 mg au coucher à la fin de la deuxième semaine . Les participants ont fourni des données quotidiennes sur leur consommation d'alcool. Le but de l'étude est d'examiner l'impact de la prazosine par rapport au placebo sur le nombre de verres par semaine, le nombre de jours de consommation d'alcool par semaine et le nombre de jours de consommation excessive d'alcool par semaine.

Quatre-vingts participants ont terminé la période de titration. Le taux de consommation d'alcool et la probabilité de consommation excessive d'alcool ont montré une diminution plus importante au fil du temps pour les participants dans le groupe prazosine par rapport au groupe placebo. Les participants sous prazosine étaient plus susceptibles de signaler une somnolence et un œdème que les participants sous placebo.

i) N-acétylcystéine

La N-acétylcystéine est un agent mucolytique bien connu à l'officine. En vente libre, il est utilisé comme fluidifiant du mucus lors d'infections bronchiques. Cette molécule a une action sur la régulation du glutamate or ce neurotransmetteur possède un rôle clé lors d'addiction. De nombreuses études ont été réalisées chez le rat puis chez l'homme. Elles ont montré une diminution des rechutes chez les sujets dépendants à la cocaïne, à l'héroïne et à la nicotine. Les résultats restent mitigés sur l'efficacité de cette molécule lors de dépendances au cannabis.(72)

Une essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo à récemment été publié. Cet essai d'une durée de 28 jours, a permis à 42 patients de recevoir soit un placebo, soit la N-Acétylcystéine dosée à 2400mg par jour. Sont mesurés pendant l'étude les critères suivants : les jours de forte consommation d'alcool, le nombre de verres standards par jour et l'état de manque.

Des tests hépatiques et un suivi psychologiques sont également réalisés mis ces résultats secondaires ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes. Bien qu'il y ait eu un effet significatif de la N-acétylcystéine par rapport au placebo sur certaines mesures d'alcool telles que le nombre de boissons par jour de consommation, il semble y avoir un modèle d'effet variable au fil du temps, ce qui suggère qu'un essai plus vaste intégrant une durée de traitement plus longue est désormais nécessaire pour déterminer l'efficacité.(73)

La N-acétylcystéine administrée par voie orale semble être bien tolérée, les effets indésirables les plus courants étant les nausées et la diarrhée. Il convient de noter que le N-acétylcystéine a été testée dans l'alcoolodépendance chez l'adolescent, une perspective unique car aucune autre pharmacothérapie n'est encore approuvée pour cette catégorie de patients. Les résultats de cette étude semblent prometteurs mais insuffisant au vue de l'échantillon faible de 19 patients.(74)

En résumé, la N-acétylcystéine représente un traitement potentiel prometteur pour l'alcoolodépendance et mérite une exploration plus approfondie.

j) Ibudilast

L'ibudilast est un inhibiteur non sélectif de la phosphodiesterase avec une inhibition préférentielle des PDE3A, PDE4, PDE10 et PDE11 et le facteur inhibiteur de la migration des macrophages. Il a été montré qu'il inhibe les cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines IL-1 β , IL-6 et le facteur de nécrose tumorale alpha, le TNF- α . Il est utilisé cliniquement depuis plus de 20 ans au Japon et en Corée pour le traitement de l'asthme bronchique et, plus récemment, pour les

étourdissements post-AVC et les allergies oculaires pour lesquels il s'est avéré sûr et bien toléré.(75)

Comme des augmentations de l'inflammation sont observées dans l'alcoolodépendance, l'ibudilast pourrait être un traitement envisageable par ses qualités anti-inflammatoires et pro-neurotrophiques.

Une étude préclinique chez le rat a montré des résultats prometteurs. L'ibudilast a été administré deux fois par jour à des rats préférant l'alcool, à des rats alcoolisés et des souris rendues alcoolodépendantes. La consommation d'alcool a été réduite d'environ 50 % suite au traitement.(76)

Une étude a examiné l'efficacité de l'ibudilast pour améliorer l'humeur négative, réduire la consommation excessive d'alcool et atténuer les signaux de récompense neuronale chez 52 patients atteints d'alcoolodépendance. 24 personnes ont reçu l'ibudilast, 28 le placebo. Les participants ont complété une étude de journal quotidien de 2 semaines au cours de laquelle ils ont rempli des rapports quotidiens sur leur consommation d'alcool, leur humeur et leurs envies de consommation de la journée précédente. Les résultats n'ont pas montré d'effet significatif de l'ibudilast par rapport au placebo mais il a permis de réduire de 45 % le risque de consommation excessive d'alcool au fil du temps. Des IRMf, Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ont été réalisés au cours de l'étude. Celles-ci ont montré dans le groupe ibudilast une atténuation de l'activation provoquée par les signaux d'alcool dans le striatum ventral. Les participants ayant cette atténuation de l'activation striatale ventrale avaient le moins de verres de consommation par jour. Ces résultats étendent les études précliniques et en laboratoire sur l'utilité de l'ibudilast pour traiter l'alcoolodépendance et suggèrent un mécanisme biocomportemental par lequel l'ibudilast agit, à savoir en réduisant la réponse gratifiante aux signaux d'alcool dans le cerveau, conduisant à une réduction de la consommation excessive d'alcool. (77)

De nombreuses études sont en cours pour l'ibudilast dans l'alcoolodépendance, notamment lors de surconsommation d'alcool liée au stress. Il présente une bonne tolérance, les effets indésirables principaux étant des troubles intestinaux et céphalées.

2. Médicaments en développement

a) ABT-436

ABT-436 est un antagoniste des récepteurs de la vasopressine de type 1B (V1B), hautement sélectif, actif par voie orale. Les antagonistes du V1B atténuent l'activité basale de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et ont montré des effets favorables dans des modèles de dépendance à l'alcool chez le rat, notamment en atténuant le rétablissement de l'auto-administration d'alcool et en diminuant la consommation d'alcool.(78)

Il a été démontré que l'ABT-436 atténue l'activité basale de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien chez l'homme. Un essai clinique randomisé de 12 semaines portant sur 150 participants a révélé que l'ABT-436 était associé à un pourcentage accru de jours d'abstinence par rapport au placebo, ainsi qu'à une réduction significative de la consommation de cigarettes. Cependant, aucune différence n'a été constatée lors des journées de forte consommation d'alcool ou de besoin d'alcool. Une analyse de sous-groupe a également montré que l'ABT-436 semblait avoir une plus grande efficacité chez les participants présentant des niveaux de stress élevés.

Cette étude était le premier essai clinique de phase 2 testant un antagoniste des récepteurs V1B pour l'alcoolodépendance.

La découverte selon laquelle l'ABT-436 réduit à la fois la consommation d'alcool et le tabagisme indique une utilisation potentielle des antagonistes du V1B pour traiter la consommation concomitante d'alcool et de nicotine. L'ABT-436 est généralement bien toléré chez l'homme, l'effet secondaire le plus courant étant la diarrhée. De plus, les résultats indiquent que les patients présentant des niveaux de stress élevés pourraient bénéficier spécifiquement de médicaments ciblant le récepteur de la vasopressine.

b) GET73

Le N-[(4-Trifluorométhyl) benzyl] 4-méthoxybutyramide (GET73) est un analogue du GHB qui a montré des résultats précliniques in vitro et in vivo prometteurs en tant qu'agent potentiel pour le traitement de l'alcoolodépendance.(79) In vivo, le traitement par GET73 à faibles doses non sédatives (5 à 50 mg/kg) a réduit la consommation d'alcool et supprimé les rechutes chez les rats préférant l'alcool, tout en exerçant des effets anxiolytiques. Ces effets sont similaires à ceux observés avec l'administration de GHB. Cependant, il a été démontré que GET73 ne se liait pas aux sites de liaison du GHB de haute ou de faible affinité dans les membranes corticales du rat. Des études récentes indiquent que GET73 pourrait agir comme un modulateur allostérique négatif au niveau du récepteur métabotropique du glutamate de sous-type 5 (mGluR5) mais le mécanisme d'action complet de GET73 reste inconnu.

Une étude examinant les interactions GET73/alcool a révélé qu'aux dosages utilisés chez l'homme de 30 et 100 mg/kg de GET73 administrés à des rats ne potentialisaient pas l'intoxication induite par l'alcool. De plus, GET73 administré en présence et en l'absence d'alcool a été bien toléré dans deux échantillons de 14 et 11 participants, aucun événement indésirable grave n'est survenu. Un essai clinique de phase I portant sur deux échantillons de 48 et 32 participants a révélé que les doses uniques (jusqu'à 600 mg) et les doses répétées croissantes (jusqu'à 450 mg deux fois/jour) de GET-73 étaient sûres et bien tolérées. Une autre étude en laboratoire sur des patients hospitalisés a confirmé l'innocuité et la tolérance de GET73, de sorte qu'aucun événement indésirable grave ne s'est produit lorsque GET73 a été co-administré avec de l'alcool. La co-administration n'a pas non plus affecté la pharmacocinétique du GET73 ou de l'alcool. Cependant, GET73 n'a eu aucun effet sur le besoin impérieux d'alcool ou sur l'auto-administration, ce qui justifie des recherches supplémentaires. Un essai clinique sur les effets de GET73 avec mesures par spectroscopie de résonance magnétique des niveaux de glutamate et de GABA chez les individus atteints d'alcoolodépendance a été récemment achevé (NCT03418623), les résultats n'ont pas encore été publiés. Cette étude devrait fournir des informations importantes sur le mécanisme d'action potentiel de GET73, sur les mécanismes cérébraux qui expliqueraient son utilisation potentielle pour réduire l'état de manque et la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants et élargir les données sur les effets indésirables et la tolérance de la molécule. Un autre essai, qui comprend un volet laboratoire de bar à boissons gratuites, est en cours (NCT04831684).

c) PF-5190457

La ghréline, un peptide produit par les cellules endocriniennes principalement dans l'estomac, régulerait la sécrétion d'hormone de croissance, la prise alimentaire et

l'homéostasie du glucose. La ghréline jouerait un rôle dans l'alcoolodépendance notamment lors de la stimulation du système de récompense par l'alcool. Dans des études en laboratoire, sur des humains, il a été démontré que l'administration intraveineuse de ghréline augmente l'envie de boire, l'auto-administration d'alcool et module l'activité cérébrale dans les régions impliquées dans le traitement des récompenses et la régulation du stress.(78)

Des études précliniques avec des antagonistes des récepteurs de la ghréline (GHS-R1a) ont montré une réduction de la consommation et de la préférence d'alcool, ainsi que de la libération de dopamine du noyau accumbens provoquée par l'alcool chez les rongeurs.

PF-5190457 est un agoniste inverse du récepteur de la ghréline qui inhibe l'activité constitutive du GHS-R1a et bloque son activation par la ghréline. Dans une étude clinique préliminaire menée auprès de 12 personnes qui boivent beaucoup d'alcool, le PF-5190457, comparé au placebo, a réduit le besoin d'alcool et la réactivité à l'alcool. De plus, lorsqu'il est administré en association avec de l'alcool, le PF-5190457 était sûr et bien toléré, sans interaction médicamenteuse-alcool. Il s'agissait de la première étude clinique portant sur un agoniste inverse du GHS-R1a auprès d'un échantillon de gros buveurs d'alcool.(79)

Le PF-5190457 peut augmenter la somnolence, la fréquence cardiaque et abaisser les concentrations de glucose dans le sang, mais les résultats cliniques indiquent que ces effets secondaires n'ont pas été exacerbés par la co-administration d'alcool et en général, le PF-5190457 est bien toléré. En résumé, les preuves précliniques et cliniques préliminaires soutiennent des recherches supplémentaires visant à étudier le PF-5190457 en tant qu'approche pharmacologique pour traiter l'alcoolodépendance.

d) Les modulateurs allostériques positifs du récepteur GABAB

Le baclofène est actuellement considéré comme une option thérapeutique pour les troubles liés à la consommation d'alcool; cependant, le profil d'innocuité du baclofène est préoccupant, suscitant ainsi un intérêt pour les modulateurs allostériques positifs du récepteur GABAB (GABA-PAM), une nouvelle classe de ligands censés posséder un meilleur profil d'innocuité.

En comparaison avec les inconvénients présentés par les agonistes du GABAB, les modulateurs allostériques positifs au niveau de ce récepteur présentent une alternative potentielle. En se liant à un site allostérique différent et non compétitif du récepteur GABAB, les modulateurs allostériques positifs permettent au GABA endogène de conserver sa puissance et son efficacité, réduisant ainsi le risque de développement d'une tolérance et d'effets secondaires. Un certain nombre de molécules de cette nouvelle classe a été étudié en tant que pharmacothérapies potentielles pour l'alcoolodépendance et ont démontré des réductions des comportements associés à l'alcool et de l'auto-administration d'éthanol dans des modèles précliniques. En comparaison directe avec le baclofène, un GABAB PAM avait un meilleur profil, avec une réduction dose-dépendante de la consommation d'alcool de type rechute et sans signe de sédation. Il a été rapporté que tous les GABAB PAM testés à ce jour réduisaient, voire supprimaient, la consommation excessive d'alcool, les rechutes, l'auto-administration orale d'alcool chez les rats et les souris. Les effets réducteurs des GABAB PAM sur les comportements motivés par l'alcool se sont produits à des doses largement inférieures à celles induisant la sédation, ce qui suggère que les GABAB PAM pourraient posséder, par rapport au

baclofène, un indice thérapeutique plus élevé et un profil d'innocuité plus favorable, et n'étaient souvent pas associés à une réduction d'autres comportements de consommation non médicamenteux. (80)

(1) ASP8062

L'un de ces nouveaux GABAB PAM, ASP8062, semble particulièrement prometteur car il a été démontré qu'il augmente de manière significative l'affinité et l'efficacité de la liaison endogène du GABA dans les récepteurs GABAB humains et de rat *in vitro*.

Dans une étude publiée en 2021, l'ASP8062 et le baclofène ont été administrés chez des rats mâles et femelles pour évaluer leurs effets. Les tests ont été effectués sur 55 rats mâles et 55 rats femelles répartis en plusieurs groupes : 10 mâles et 10 femelles sont utilisés comme rats témoins, 30 rats mâles et 30 rats femelles, répartis en groupes de 10, reçoivent l'ASP8062 aux dosages de 1mg/kg, 3mg/kg et 10mg/kg, 15 rats mâles et 15 rats femelles, répartis en groupe de 5, reçoivent le baclofène aux dosages de 0,3mg/kg, 1mg/kg et 3mg/kg. Après quatre jours d'administration, les résultats sont les suivants : L'ASP8062 et le baclofène ont tous deux diminué l'auto-administration d'alcool et la quantité consommée (g/kg) chez les rats mâles et femelles. L'ASP8062 a diminué davantage l'auto-administration opérante d'alcool chez les rats mâles, tandis que le baclofène était plus efficace chez les rats femelles. L'ASP8062 n'a pas modifié l'activité locomotrice chez les deux sexes, tandis que le baclofène (3,0 mg/kg) a diminué l'activité chez les rats mâles, mais l'a augmenté (1,0 mg/kg) chez les rats femelles.(81)

ASP8062 a récemment progressé vers le développement clinique. Deux essais cliniques de phase I portant sur un total combiné de 112 participants ont évalué respectivement des doses uniques croissantes et des doses multiples croissantes d'ASP8062. Ces études ont révélé que l'ASP8062 était bien toléré chez l'homme, sans preuve d'effets du médicament sur la sécurité, la cognition, le sevrage du médicament ou les idées suicidaires. Un essai clinique supplémentaire, évaluant l'innocuité et l'efficacité de l'ASP8062 pour les troubles liés à la consommation d'alcool (NCT05096117), est actuellement en cours. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les effets de l'ASP8062, 25 mg une fois par jour en comparaison avec un placebo, sur l'envie d'alcool après 2 semaines d'administration quotidienne chez des sujets présentant un trouble lié à la consommation d'alcool modéré à sévère. Les objectifs secondaires comprennent l'évaluation de l'ASP8062 sur la réduction de la consommation d'alcool, du besoin impérieux d'alcool, et de la consommation de nicotine (chez les consommateurs de nicotine), de l'humeur, du sommeil, des conséquences négatives de la consommation d'alcool.

Dans l'ensemble, l'ASP8062 et les GABAB PAM en général semblent bien tolérés chez les humains et diminuent l'auto-administration d'alcool chez les animaux. Ces molécules présentent une voie potentielle pour mieux utiliser le système GABAergique et réduire les effets secondaires observés avec les agonistes du GABAB.

(2) KK92A

KK-92A est un nouveau GABAB PAM qui atténue l'auto-administration intraveineuse de nicotine et la réintégration de la recherche de nicotine chez les rats. Une étude, publiée en 2022, visait à étendre les propriétés anti-addiction du KK-92A à l'alcool.(82) Pour cela, des rats préférant l'alcool ont été entraînés à réagir par levier à l'alcool oral ou au saccharose. Une fois que le comportement de réponse au levier

s'est stabilisé, les rats ont été exposés à des tests avec du KK-92A administré de manière aiguë et à des programmes progressifs de renforcement et de réintégration induite par des signaux de recherche d'alcool précédemment éteinte. L'effet du KK-92A sur l'activité locomotrice spontanée a également été évalué. Le traitement avec 10 et 20 mg/kg de KK-92A a supprimé la réponse par levier pour l'alcool et la quantité d'alcool auto-administrée. Le traitement avec 20 mg/kg de KK-92A a réduit l'auto-administration de saccharose. La combinaison de doses inefficaces de KK-92A (2,5 mg/kg) et de baclofène (1 mg/kg), a réduit l'auto-administration d'alcool. Un traitement avec 5, 10 et 20 mg/kg de KK-92A a supprimé la recherche d'alcool. Seul un traitement avec 80 mg/kg de KK-92A a affecté l'activité locomotrice spontanée. Ces résultats démontrent la capacité du KK-92A à inhiber les comportements motivés par l'alcool chez les rongeurs et confirment que ces effets sont communs à toute la classe des GABAB PAM.

Conclusion

Le baclofène a, depuis sa découverte en 1962, connu de nombreuses péripéties : l'utilisation hors-AMM avec la parution du livre d'Olivier Ameisen, une RTU modifiée plusieurs fois, une AMM accordée puis suspendue et de nouveau accordée.

Cependant, les recherches ont permis de découvrir son action agoniste sur le récepteur GABAB. Cela a permis l'émergence d'une nouvelle classe thérapeutique : les GABA-PAM. Aussi, l'utilisation hors-AMM du baclofène a déclenché l'utilisation d'autres médicaments dont l'indication première n'est pas le traitement de l'alcoolodépendance.

Aujourd'hui, le baclofène permet de traiter certains patients alcoolodépendants, en deuxième intention, après échec d'au moins un autre traitement.

L'alcoolodépendance étant une addiction complexe, le traitement doit être adapté en fonction de chaque patient. De plus, tout traitement médicamenteux devra être accompagné d'une thérapie motivationnelle, le patient pourra aussi se rapprocher d'associations comme les Alcooliques anonymes, la croix-bleue, Entraid'addict... Il pourra également être conseillé des groupes d'entraide à l'entourage du patient, comme Alcool Assistance.

Quant à la consommation d'alcool en France, la croyance populaire voudrait que boire un verre de vin tous les jours soit protecteur pour la santé. L'éducation des français grâce notamment au slogan « Pour votre santé, l'alcool, c'est maximum deux verres par jour et pas tous les jours » est toujours d'actualité.

Bibliographie

1. Richard JB, Andler R, Cogordan C, Spilka S, Nguyen-Thanh V, et le groupe Baromètre de Santé publique France 2017. La consommation d'alcool chez les adultes en France en 2017. Bull Epidemiol Hebd. 2019;(5-6):89-97. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2019/5-6/2019_5-6_1.html
2. Andler R, Quatremère G, Richard JB, Beck F, Nguyen-Thanh V. La consommation d'alcool des adultes en France en 2021, évolutions récentes et tendances de long terme. Bull Épidémiol Hebd. 2024;(2):22-31. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2024/2/2024_2_1.html
3. Santé publique France: Consommation d'alcool en France : où en sont les français? 14 janvier 2020
4. Christophe Palle, Les évolutions récentes de la consommation d'alcool en France et de ses conséquences, décembre 2020
5. Observatoire français des drogues et des tendances addictives, La consommation d'alcool et ses conséquences en France en 2022, décembre 2023
6. Dominique Huas, Bernard Rue, Alcool et médecine générale. GMSanté 2010
7. Soraya Belgherbi, Carine Mutatayi, Christophe Palle, Les repères de consommation d'alcool : les standards mis en question. Septembre 2015
8. Inserm. Réduction des dommages associés à la consommation d'alcool. Collection Expertise collective. juin 2021
9. Maurice Dematteis, Lucie Pennel, Alcool et neurologie, La Presse Médicale, Volume 47, Issues 7–8, Part 1, 2018
10. Dervaux A. Dépister et traiter précocément l'alcoolodépendance [Early detection and treatment of Alcohol dependence]. Presse Med. 2018 Jun;47(6):532-534. French. doi: 10.1016/j.lpm.2018.05.012. PMID: 29909850.
11. Anseau M, Besson J, Lejoyeux M, Pinto E, Landry U, Cornes M, Deckers F, Potgieter A, Ades J. A French translation of the obsessive-compulsive drinking scale for craving in alcohol-dependent patients: a validation study in Belgium, France, and Switzerland. Eur Addict Res. 2000 Jun;6(2):51-6.
12. P. Michaud. Mesurer l'appétence avec l'échelle ETIAM en recherche et en clinique quotidienne. Courrier des addictions 2004 ; 6(2) : 80-84
13. Thiercelin N, et al, Delirium tremens : quoi de neuf pour une vieille maladie ? Rev Med Interne, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.10.383>
14. Jean-Baptiste Trabut, Stanislas Pol, Alcool et marqueurs biologiques. Revue francophone des laboratoires, février 2013, Numéro 449 pages 25-27
15. Moirand R., Marqueurs biologiques de l'usage d'alcool, Hépatologie, Volume 39, Issue 2, 2024, Pages 1-7, ISSN 1155-1976, [http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1976\(23\)80135-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1976(23)80135-8).
16. Rolland B, Franchitto N, Simon N. Baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance. EMC - Psychiatrie 2018;15(1):1-10 [Article 37-875-B-90].
17. Couzigou P, Vergniol J, Kowo M, Terrebonne E, Foucher J, Castera L, Laharie D, De Ledinghen V. Intervention brève en alcoologie [Brief intervention about alcohol use]. Presse Med. 2009 Jul-Aug;38(7-8):1126-33. French. doi: 10.1016/j.lpm.2008.09.026. Epub 2009 Feb 4. PMID: 19195820.

18. Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR. The BRENDA model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders. *J Psychiatr Pract.* 2006 Mar;12(2):80-9. doi: 10.1097/00131746-200603000-00003. PMID: 16728904; PMCID: PMC2764009.
19. Mennecier M, Thomas M. Traitement de l'alcoolodépendance. *EMC Gastro-entérol* 2009; (9-004-B-10) : 1-11
20. Olivier Cottencin, Dewi Guardia, Laurent Karila, Benjamin Rolland, *Alcoologie clinique*, La Presse Médicale, Volume 41, Issue 12, Part 1, 2012, Pages 1248-1258, ISSN 0755-4982
21. Olivier Cottencin, *Traitements médicamenteux et psychothérapeutiques de l'alcoolodépendance*, La Presse Médicale, Volume 47, Issues 7–8, Part 1, 2018, Pages 677-685, ISSN 0755-4982
22. Résumé des caractéristiques du produit Acamprosate
23. Résumé des caractéristiques du produit Naltrexone
24. Résumé des caractéristiques du produit Disulfiram
25. Résumé des caractéristiques du produit Nalméfène
26. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD004332. doi: 10.1002/14651858.CD004332.pub2. PMID: 20824837.
27. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8;(12):CD001867. doi: 10.1002/14651858.CD001867.pub3. PMID: 21154349.
28. B. Imbert, N. Simon, *Pharmacologie du baclofène et utilisation chez le patient alcoolo-dépendant. Une mise au point à l'usage du clinicien*, *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, Volume 51, Issue 3, 2016, Pages 189-196, ISSN 2211-1042
29. Kent CN, Park C, Lindsley CW. Classics in Chemical Neuroscience: Baclofen. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Jun 17;11(12):1740-1755. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00254. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32436697.
30. Schmitt, Corinne & Gégú, Clément & Spadari, Michel & de Haro, Luc. (2013). Use of Phenibut in France: Report of Two Cases. *Thérapie.* 68. 123-4. 10.2515/therapie/2013014.
31. ANSM, La production, la vente et l'achat de phénibut, un psychotrope de synthèse, sont désormais interdits - Point d'Information 16/09/2020
32. Evenseth LSM, Gabrielsen M, Sylte I. The GABA_B Receptor-Structure, Ligand Binding and Drug Development. *Molecules.* 2020 Jul 7;25(13):3093. doi: 10.3390/molecules25133093. PMID: 32646032; PMCID: PMC7411975.
33. Résumé des caractéristiques du produit Baclofène
34. Krupitsky EM, Burakov AM, Ivanov VB, Krandashova GF, Lapin IP, Grinenko AJa, Borodkin YuS. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend.* 1993 Sep;33(2):157-63. doi: 10.1016/0376-8716(93)90057-w. PMID: 8261880.
35. Colombo G, Agabio R, Carai MA, 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 Jan;24(1):58-66. PMID: 10656194.

36. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II--Preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000 Jan;24(1):67-71. PMID: 10656195.
37. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol*. 2002 Sep-Oct;37(5):504-8. doi: 10.1093/alcalc/37.5.504. PMID: 12217947.
38. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 Nov;34(11):1849-57. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01273.x. PMID: 20662805; PMCID: PMC2965272.
39. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol*. 2005 Mar-Apr;40(2):147-50. doi: 10.1093/alcalc/agh130. Epub 2004 Dec 13. PMID: 15596425.
40. Céline Villier Edith Schir Michel Mallaret, Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions, Suivi national de Pharmacovigilance : année 2011, Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble
41. Chaignot C, Weill A, Ricordeau P, Alla F. Utilisation en France du baclofène dans l'alcoolodépendance de 2007 à 2013 : étude à partir du SNIIRAM et du PMSI [Use in France of Baclofen for Alcohol Dependence from 2007 to 2013: Cohort Study Based on the Databases SNIIRAM and PMSI]. *Thérapie*. 2015 Sep-Oct;70(5):443-53. French. doi: 10.2515/therapie/2015027. Epub 2015 Jun 26. PMID: 26423143.
42. ANSM, RTU baclofène : Premières données collectées et rappels sur les modalités de prescription, mars 2015
43. Comité scientifique spécialisé temporaire RTU baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool, Séances du 10/12/2015, 08/01/2016 et 13/04/2016
44. ANSM, Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du baclofène dans la prise en charge des patients alcoolodépendants protocole version 3, juillet 2017
45. Chaignot C, Zureik M, Rey G, Dray-Spira R, Coste J, Weill A. Risk of hospitalisation and death related to baclofen for alcohol use disorders: Comparison with nalmefene, acamprosate, and naltrexone in a cohort study of 165 334 patients between 2009 and 2015 in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Nov;27(11):1239-1248. doi: 10.1002/pds.4635. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30251424; PMCID: PMC6282718.
46. Pierre Ducimetière, Catherine Cornu, Benjamin Guinhouya, Rapport du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire "Évaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de patients alcoolodépendants", juin 2018
47. Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, Trojak B, Paille F, Detilleux M. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study. *Alcohol Alcohol*. 2017 Jul 1;52(4):439-446. doi: 10.1093/alcalc/agx030. PMID: 28525555.
48. Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Aug;25(8):1167-77. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.002. Epub 2015 Apr 14. PMID: 26048580.

49. Commission mixte ad hoc Evaluation de l'utilisation du baclofène dans le traitement de patients alcoolo- dépendants Compte rendu de la séance du 3 juillet 2018
50. Kumar A, Sharma A, Bansal PD, Bahetra M, Gill HK, Kumar R. A comparative study on the safety and efficacy of naltrexone versus baclofen versus acamprosate in the management of alcohol dependence. *Indian J Psychiatry*. 2020 Nov-Dec;62(6):650-658. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_201_19. Epub 2020 Dec 12. PMID: 33896969; PMCID: PMC8052868.
51. Résumé des caractéristiques du produit Oxybate de sodium
52. Maitre M, Humbert JP, Kemmel V, Aunis D, Andriamampandry C. Mécanismes d'action d'un médicament détourné: le gamma-hydroxybutyrate [A mechanism for gamma-hydroxybutyrate (GHB) as a drug and a substance of abuse]. *Med Sci (Paris)*. 2005 Mar;21(3):284-9. French. doi: 10.1051/medsci/2005213284. PMID: 15745703.
53. Keating, Gillian. (2013). Sodium Oxybate: A Review of Its Use in Alcohol Withdrawal Syndrome and in the Maintenance of Abstinence in Alcohol Dependence. *Clinical drug investigation*. 34. 10.1007/s40261-013-0158-x.
54. Skala K, Caputo F, Mirijello A, Vassallo G, Antonelli M, Ferrulli A, et al. Sodium oxybate in the treatment of alcohol dependence: from the alcohol withdrawal syndrome to the alcohol relapse prevention. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(2):245–57
55. EMA : Questions et réponses sur Alcover en granulés (oxybate de sodium 750, 1250 et 1750 mg) Résultats du réexamen de la procédure au titre de l'article 29, paragraphe 4, 18/12/2017
56. Batki, S. L., Pennington, D. L., Lasher, B., Neylan, T. C., Metzler, T., Waldrop, A., et al. (2014). Topiramate treatment of alcohol use disorder in veterans with posttraumatic stress disorder: A randomized controlled pilot trial. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 38, 2169–2177. doi:10.1111/acer.12496
57. Jose NA, Yadav P, Kapoor A, Mahla VP. Comparison between baclofen and topiramate in alcohol dependence: A prospective study. *Ind Psychiatry J*. 2019 Jan-Jun;28(1):44-50. doi: 10.4103/ipj.ipj_57_19. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31879446; PMCID: PMC6929233.
58. Mason BJ, Quello S, Shadan F. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018 Jan;27(1):113-124. doi: 10.1080/13543784.2018.1417383. Epub 2017 Dec 23. PMID: 29241365; PMCID: PMC5957503.
59. Anton RF, Latham P, Voronin K, Book S, Hoffman M, Prisciandaro J, Bristol E. Efficacy of Gabapentin for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With Alcohol Withdrawal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020 May 1;180(5):728-736. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0249. PMID: 32150232; PMCID: PMC7063541.
60. Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014 Jan;174(1):70-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11950. PMID: 24190578; PMCID: PMC3920987.
61. Donato S, Green R, Ray LA. Alcohol use disorder severity moderates clinical response to varenicline. *Alcohol Clin Exp Res*. 2021 Sep;45(9):1877-1887. doi: 10.1111/acer.14674. Epub 2021 Sep 5. PMID: 34486130; PMCID: PMC9059653.

62. Nocente R, Vitali M, Balducci G, Enea D, Kranzler HR, Ceccanti M. Varenicline and neuronal nicotinic acetylcholine receptors: a new approach to the treatment of co-occurring alcohol and nicotine addiction? *Am J Addict.* 2013 Sep-Oct;22(5):453-9. doi: 10.1111/j.1521-0391.2013.12037.x. Epub 2013 May 15. PMID: 23952890.
63. Phimarn W, Sakhancord R, Paitoon P, Saramunee K, Sungthong B. Efficacy of Varenicline in the Treatment of Alcohol Dependence: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Feb 24;20(5):4091. doi: 10.3390/ijerph20054091. PMID: 36901103; PMCID: PMC10001935.
64. Donato S, Green R, Ray LA. Alcohol use disorder severity moderates clinical response to varenicline. *Alcohol Clin Exp Res.* 2021 Sep;45(9):1877-1887. doi: 10.1111/acer.14674. Epub 2021 Sep 5. PMID: 34486130; PMCID: PMC9059653.
65. Anton RF, Schacht JP, Voronin KE, Randall PK. Aripiprazole Suppression of Drinking in a Clinical Laboratory Paradigm: Influence of Impulsivity and Self-Control. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017 Jul;41(7):1370-1380. doi: 10.1111/acer.13417. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28493623; PMCID: PMC5504690.
66. Schacht JP, Voronin KE, Randall PK, Anton RF. Dopaminergic Genetic Variation Influences Aripiprazole Effects on Alcohol Self-Administration and the Neural Response to Alcohol Cues in a Randomized Trial. *Neuropsychopharmacology.* 2018 May;43(6):1247-1256. doi: 10.1038/npp.2017.298. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29362512; PMCID: PMC5916367.
67. Johnson BA, Ait-Daoud N, Prihoda TJ. Combining ondansetron and naltrexone effectively treats biologically predisposed alcoholics: from hypotheses to preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24(5):737-42.
68. Johnson BA, Roache JD, Javors MA, DiClemente CC, Cloninger CR, Prihoda TJ, Bordnick PS, Ait-Daoud N, Hensler J. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000 Aug 23-30;284(8):963-71. doi: 10.1001/jama.284.8.963. PMID: 10944641
69. Vendruscolo LF, Estey D, Goodell V, Macshane LG, Logrip ML, Schlosburg JE, McGinn MA, Zamora-Martinez ER, Belanoff JK, Hunt HJ, Sanna PP, George O, Koob GF, Edwards S, Mason BJ. Glucocorticoid receptor antagonism decreases alcohol seeking in alcohol-dependent individuals. *J Clin Invest.* 2015 Aug 3;125(8):3193-7. doi: 10.1172/JCI79828. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26121746; PMCID: PMC4563748.
70. Milivojevic V, Angarita GA, Hermes G, Sinha R, Fox HC. Effects of Prazosin on Provoked Alcohol Craving and Autonomic and Neuroendocrine Response to Stress in Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020 Jul;44(7):1488-1496. doi: 10.1111/acer.14378. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32449942; PMCID: PMC7572699.
71. Simpson TL, Saxon AJ, Stappenbeck C, Malte CA, Lyons R, Tell D, Millard SP, Raskind M. Double-Blind Randomized Clinical Trial of Prazosin for Alcohol Use Disorder. *Am J Psychiatry.* 2018 Dec 1;175(12):1216-1224. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17080913. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30153753; PMCID: PMC6395537.
72. Smaga I, Frankowska M, Filip M. N-acetylcysteine in substance use disorder: a lesson from preclinical and clinical research. *Pharmacol Rep.* 2021 Oct;73(5):1205-1219. doi: 10.1007/s43440-021-00283-7. Epub 2021 Jun 6. PMID: 34091880; PMCID: PMC8460563.
73. Morley KC, Peruch S, Adams C, Towers E, Tremonti C, Watt J, Jamshidi N, Haber PS. N acetylcysteine in the treatment of alcohol use disorder: a randomized,

double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2023 Sep 9;58(5):553-560. doi: 10.1093/alcalc/agad044. PMID: 37465907.

74. Kirkland AE, Browning BD, Green R, Liu H, Maralit AM, Ferguson PL, Meyerhoff DJ, Prisciandaro JJ, Miranda R Jr, Brady KT, Tomko RL, Gray KM, Squeglia LM. N-acetylcysteine does not alter neurometabolite levels in non-treatment seeking adolescents who use alcohol heavily: A preliminary randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2023 Jul;48(8):1184-1193. doi: 10.1038/s41386-023-01553-z. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36878996; PMCID: PMC10267108.

75. Crews, F. T., Lawrimore, C. J., Walter, T. J., and Coleman, L. G. (2017). The role of neuroimmune signaling in alcoholism. *Neuropharmacology* 122, 56–73. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.01.031

76. Bell RL, Lopez MF, Cui C, Egli M, Johnson KW, Franklin KM, Becker HC. Ibudilast reduces alcohol drinking in multiple animal models of alcohol dependence. *Addict Biol*. 2015 Jan;20(1):38-42. doi: 10.1111/adb.12106. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24215262; PMCID: PMC4017009.

77. Grodin EN, Bujarski S, Towns B, Burnette E, Nieto S, Lim A, Lin J, Miotto K, Gillis A, Irwin MR, Evans C, Ray LA. Ibudilast, a neuroimmune modulator, reduces heavy drinking and alcohol cue-elicited neural activation: a randomized trial. *Transl Psychiatry*. 2021 Jun 12;11(1):355. doi: 10.1038/s41398-021-01478-5. PMID: 34120149; PMCID: PMC8197758.

78. Fischler PV, Soyka M, Seifritz E, Mutschler J. Off-label and investigational drugs in the treatment of alcohol use disorder: A critical review. *Front Pharmacol*. 2022 Oct 3;13:927703. doi: 10.3389/fphar.2022.927703. PMID: 36263121; PMCID: PMC9574013.

79. Burnette EM, Nieto SJ, Grodin EN, Meredith LR, Hurley B, Miotto K, Gillis AJ, Ray LA. Novel Agents for the Pharmacological Treatment of Alcohol Use Disorder. *Drugs*. 2022 Feb;82(3):251-274. doi: 10.1007/s40265-021-01670-3. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35133639; PMCID: PMC8888464.

80. Augier E. Recent Advances in the Potential of Positive Allosteric Modulators of the GABAB Receptor to Treat Alcohol Use Disorder. *Alcohol Alcohol*. 2021 Feb 24;56(2):139-148. doi: 10.1093/alcalc/agab003. PMID: 33561865; PMCID: PMC7906877.

81. Haile CN, Carper BA, Nolen TL, Kosten TA. The GABAB receptor positive allosteric modulator ASP8062 reduces operant alcohol self-administration in male and female Sprague Dawley rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Sep;238(9):2587-2600. doi: 10.1007/s00213-021-05881-0. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34228136.

82. Kaczanowska K, Lawrence H, Yun S, Bratzu J, Gessa GL, McDonald P, Colombo G. The Novel Positive Allosteric Modulator of the GABAB Receptor, KK-92A, Suppresses Alcohol Self-Administration and Cue-Induced Reinstatement of Alcohol Seeking in Rats. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Oct 28;9:727576. doi: 10.3389/fcell.2021.727576. PMID: 34778249; PMCID: PMC8585307.

Annexes

Annexe 1: Questionnaire FACE



QUESTIONNAIRE

QUESTIONNAIRE FACE

(FAST ALCOHOL CONSUMPTION EVALUATION)
REPÉRAGE DES CONSOMMATIONS PROBLÉMATIQUES

Les cinq questions qui suivent doivent être de préférence posées sans reformulation, et cotées selon les réponses spontanées des patients. En cas d'hésitation, proposer les modalités de réponses, en demandant de choisir « la réponse la plus proche de la réalité ».

Les deux premières questions portent sur les douze derniers mois.

Questions	Points					Score
	0	1	2	3	4	
1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?	Jamais	Une 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 standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus	
3. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?	Non				Oui	
4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?	Non				Oui	
5. Vous arrive-t-il de boire et de ne plus vous souvenir ensuite de ce que vous avez pu dire ou faire ?	Non				Oui	

TOTAL

INTERPRÉTATIONS DU RÉSULTAT

- Pour un score égal ou supérieur à 5 chez l'homme et 4 chez les femmes, un mésusage est à suspecter.
- Pour les deux sexes, un score supérieur ou égal à 9 est en faveur d'une dépendance.

Société Française d'Alcoologie, 2015.

Point d'attention : Ce test a pour but de repérer les personnes présentant des troubles de l'usage d'alcool et n'est pas basé sur les repères de consommation qui visent eux à présenter un seuil de consommation d'alcool à moindre risque pour la santé. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site alcohol-info-service.fr



QUESTIONNAIRE

QUESTIONNAIRE AUDIT**(ALCOHOL USE DISORDERS TEST)**

REPÉRAGE DES CONSOMMATIONS PROBLÉMATIQUES

Les dix questions qui suivent doivent être de préférence posées sans reformulation, et cotées selon les réponses spontanées des patients. En cas d'hésitation, proposer les modalités de réponses, en demandant de choisir « la réponse la plus proche de la réalité ».

Questions	Points					Score
	0	1	2	3	4	
1. À quelle fréquence consommez-vous de l'alcool ?	Jamais	Une 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 verre d'alcool consommez vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus	
3. À quelle fréquence buvez-vous six verres ou plus en une même occasion ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
5. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence le fait d'avoir bu de l'alcool vous a-t-il empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
6. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence, après une période de forte consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours 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'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	

1. **Pensez-vous être un buveur normal ?**
2. **Vous est-il déjà arrivé de vous réveiller le matin après avoir bu la veille et de constater que vous ne parveniez pas à vous souvenir d'une partie de la soirée ?**
3. **Votre femme, votre mari, un parent ou un autre proche parent s'inquiète-t-il ou se plaint-il de votre consommation d'alcool ?**
4. **Pouvez-vous arrêter de boire sans difficulté après un ou deux verres ?**
5. **Vous sentez-vous parfois coupable de votre consommation d'alcool ?**
6. **Vos proches ou amis pensent-ils que vous êtes un buveur normal ?**
7. **Êtes-vous capable d'arrêter de boire quand vous le souhaitez ?**
8. **Avez-vous déjà assisté à une réunion des Alcooliques anonymes ?**
9. **Avez-vous déjà eu des bagarres physiques en buvant ?**
10. **La consommation d'alcool a-t-elle déjà créé un problème entre vous et votre femme, votre mari, un parent ou un autre proche parent ?**
11. **Votre femme, votre mari, un parent ou un autre proche parent a-t-il déjà demandé de l'aide de quelqu'un au sujet de votre consommation d'alcool ?**
12. **Avez-vous déjà perdu des amis à cause de l'alcool ?**
13. **Avez-vous déjà eu des ennuis au travail à cause de l'alcool ?**
14. **Avez-vous déjà perdu votre emploi à cause de l'alcool ?**

15. Avez-vous déjà négligé vos obligations, votre famille ou votre travail pendant 2 jours ou plus d'affilée en buvant ?

16. Buvez-vous assez souvent avant midi ?

17. Vous a-t-on déjà dit que vous aviez des problèmes de foie ? Cirrhose ?

18. Avez-vous déjà eu un delirium tremens, des tremblements sévères, entendu des voix ou vu des choses qui n'existaient pas après une forte consommation d'alcool ?

19. Avez-vous déjà demandé de l'aide à quelqu'un au sujet de votre consommation d'alcool ?

20. Avez-vous déjà été hospitalisé à cause de votre consommation d'alcool ?

21. Avez-vous déjà été patient dans un hôpital psychiatrique ou dans un service psychiatrique d'un hôpital général où la consommation d'alcool faisait partie du problème ayant entraîné une hospitalisation ?

22. Avez-vous déjà été consulté dans une clinique psychiatrique ou de santé mentale ou consulté un médecin, un travailleur social ou un ecclésiastique pour obtenir de l'aide concernant un problème émotionnel, pour lequel la consommation d'alcool faisait partie du problème ?

23. Avez-vous déjà été arrêté pour conduite en état d'ébriété, conduite en état d'ébriété ou conduite sous l'influence de boissons alcoolisées ?

24. Avez-vous déjà été arrêté pour conduite en état d'ébriété, conduite en état d'ébriété ou conduite sous l'influence de boissons alcoolisées ?

Annexe 4: Test CAGE

1. Vous êtes-vous déjà senti coupable au sujet de votre consommation d'alcool?

1. Avez-vous déjà ressenti le besoin d'abaisser votre consommation d'alcool?

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

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

Annexe 5: Questionnaire OCDS

OCDS

→ Les questions suivantes concernent votre consommation d'alcool et votre désir de contrôler cette consommation **dans les 7 derniers jours**. Veuillez entourer le chiffre en face de la réponse qui s'applique le mieux à votre état.

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

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

Q2 A quelle fréquence ces pensées surviennent-elles?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Q10 A 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?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interprétation du questionnaire OCDS

Calcul du score du questionnaire Echelle des Pensées Obsédantes et des Envies Compulsives de Boire (Obsessive Compulsive Drinking Scale)

Le questionnaire comprend 2 sous-échelles :

- Les questions 1 à 6 scorent les **Pensées Obsédantes** de consommation de la façon suivante : on retient le score le plus élevé entre les questions 1 et 2, auquel on ajoute les scores des questions 3, 4, 5 et 6. Le score maximal sur l'échelle des pensées obsédantes est donc de 20.
 - o $PO = \max(q1, q2) + q3 + q4 + q5 + q6$
- Les questions 7 à 14 scorent les **Envies Compulsives** de consommation de la façon suivante : on retient le score le plus élevé entre les questions 7 et 8, de même avec les questions 9 et 10, on ajoute les scores des questions 11 et 12, puis le score le plus élevé entre les questions 13 et 14.
 - o $EC = \max(q7, q8) + \max(q9, q10) + q11 + q12 + \max(q13, q14)$
- Le score total s'obtient par l'addition des scores PO et EC
 - o **Score total OCDS = PO + EC**

Pour indication, dans une étude de validation du questionnaire en français portant sur 50 alcoolodépendants en sevrage, abstinents depuis 2 semaines au maximum, voici les scores moyens obtenus :

- Score total : 11.3 ±7.6
- Score PO : 5.9 ±4.2
- Score EC : 5.5 ±4.1

Réf.: Anseau M, Besson J, Lejoyeux M, Pinto E, Landry U, Cornes M, Deckers F, Potgieter A, Ades J.

A French translation of the obsessive-compulsive drinking scale for craving in alcohol-dependent patients: a validation study in Belgium, France, and Switzerland. Eur Addict Res. 2000 Jun;6(2):51-6.

Annexe 6: Échelle ETIAM

Echelle ETIAM

(Echelle temporelle d'intensité de l'appétence - moyenne sur 7 jours)

Cette échelle permet d'estimer les variations de l'appétence à l'échelle de la semaine, en tenant compte des différents aspects de l'appétence (éléments de dépendance physique, psychique, comportementale...) et des moments de la journée qui s'y associent. Il est recommandé de la remplir à jour fixe, par exemple tous les dimanches.

Dans la dernière semaine, comment décririez-vous votre envie de boire...

...au lever ?

0 1 2 3 4 5

... dans la matinée, entre le lever et le repas de midi ?

0 1 2 3 4 5

... au repas de midi ?

0 1 2 3 4 5

... dans l'après-midi, avant 17 heures ?

0 1 2 3 4 5

... après 17 heures et avant le repas du soir ?

0 1 2 3 4 5

... au repas du soir ?

0 1 2 3 4 5

... dans la soirée, après le repas du soir ?

0 1 2 3 4 5

(cotation de 0 à 5)

0 = aucune envie de boire

1 = envie de boire facile à repousser

2 = Envie de boire demandant un effort pour être repoussée, mais pas permanente

3 = Envie de boire provoquant une tension anxieuse

4 = Envie de boire contrôlée au prix d'une tension presque douloureuse

5 = Envie de boire ayant entraîné une consommation d'alcool

Total : [][]

Annexe 7: Échelle CIWA-AR

Point	NAUSÉES ET VOMISSEMENTS « Avez-vous des nausées ? », « Avez-vous vomé ? »	Points	TROUBLES DES PERCEPTIONS AUDITIVES « Êtes-vous plus sensible aux sons qui vous entourent ? », « Sont-ils stridents ? », « Vous font-ils peur ? », « Entendez-vous un son qui vous perturbe ? », « Entendez-vous des choses que vous savez ne pas être réellement là ? »
0	Ni nausées, ni vomissement	0	Absents
1	Nausées légères sans vomissement	1	Très peu stridents ou effrayants
4	Nausées intermittentes avec haut-le-cœur	2	Peu stridents ou effrayants
7	Nausées constantes, fréquents haut-le-cœur et vomissements	3	Modérément stridents ou effrayants
Points	TREMBLEMENTS Évaluer bras tendus et doigts en face de ceux de l'examineur	4	Hallucinations modérément sévères
0	Pas de tremblement	5	Hallucinations sévères
1	Invisibles, mais senti du bout des doigts	6	Hallucinations extrêmement sévères
4	Modérés, lorsque les bras sont tendus	7	Hallucinations continues
7	Sévères, même avec les bras non tendus	Points	TROUBLES DES PERCEPTIONS VISUELLES « La lumière vous paraît-elle trop vive ? », « Sa couleur est-elle différente ? », « Vous fait-elle mal aux yeux ? », « Est-ce que vous voyez quelque chose qui vous perturbe ? », « Voyez-vous des choses que vous savez ne pas être réellement là ? »
Points	SUEURS PAROXYSMIQUES	0	Absent
0	Pas de sueur visible	1	Très peu sensible
1	Sueurs à peine perceptible, paumes moites	2	Peu sensible
4	Front perlé de sueurs	3	Moyennement sensible
7	Sueurs profuses	4	Hallucinations modérément sévères
Points	ANXIÉTÉ « Vous sentez-vous nerveux ? »	5	Hallucinations sévères
0	Pas d'anxiété, détendu	6	Hallucinations extrêmement sévères
1	Légèrement anxieux	7	Hallucinations continues
4	Modérément anxieux, sur ses gardes, on devine ainsi une anxiété	Points	CÉPHALÉES « Avez-vous des sensations différentes à la tête ? », « Avez-vous l'impression d'avoir la tête dans un étau ? » Ne pas évaluer les étourdissements ni les sensations de tête légère, évaluer plutôt la sévérité.
7	Équivalents d'états de panique aiguë (comme dans les états délirants sévères ou les réactions schizo-phréniques aiguës)	0	Absentes
Points	AGITATION « Vous sentez-vous nerveux ? »	1	Très légères
0	Activité normale	2	Légères
1	Activité légèrement accrue par rapport à la normale	3	Modérées
4	S'agite et gigote, modérément	4	Modérément sévères
7	Marche de long en large pendant l'évaluation, ou s'agite violemment	5	Sévères
Points	TROUBLES DES PERCEPTIONS TACTILES « Avez-vous des démangeaisons, des sensations de fourmillements, de brûlures des engourdissements ? » « Avez-vous l'impression que des insectes grouillent sur/ou sous votre peau ? »	6	Très sévères
0	Aucun	7	Extrêmement sévères
1	Très peu de démangeaisons, de fourmillements, de sensations de brûlures, ou d'engourdissement	Points	TROUBLES DE L'ORIENTATION « Quel jour sommes-nous ? », « Où êtes-vous ? », « Qui suis-je ? »
2	Peu de démangeaisons, de fourmillements, de sensations de chaleur, d'engourdissement	0	Orienté(e) et peut faire des additions en série
3	Démangeaisons, fourmillements, sensations de chaleur et d'engourdissement modérés	1	Ne peut faire des additions en séries ou est incertain pour la date
4	Hallucinations modérément sévères	2	Erreur sur la date de moins de 2 jours
5	Hallucinations sévères	3	Erreur sur la date de plus de 2 jours
6	Hallucinations extrêmement sévères	4	Désorienté(e) dans l'espace et/ou par rapport aux personnes
7	Hallucinations continues		

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : LEROY
Prénom : Pauline

Titre de la thèse :

La place du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance

Mots-clés :

Alcoolodépendance, Intervention brève, Baclofène, Phénibut, modulateur allostérique positif du GABA_B

Résumé :

L'alcoolodépendance est la deuxième cause de mortalité évitable après le tabagisme. Malheureusement, l'efficacité des traitements médicamenteux pour cette addiction n'est pas la même pour tous les patients. L'utilisation du baclofène pour cette pathologie a été signe d'espoir pour de nombreux patients et soignants. Le baclofène a aujourd'hui une place dans le traitement de l'alcoolodépendance après échec d'autres traitements et toujours associé à un accompagnement psychologique.

Membres du jury :

Président : Decaudin Bertrand, Professeur des universités, Praticien hospitalier PU-PH, Faculté de pharmacie UR3S, CHU de Lille

Assesseur(s) : Cuvelier Elodie, Pharmacien MCU-PH, Faculté de pharmacie UR3S, CHU de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Derebasi Nuray, Pharmacien d'officine titulaire, Montigny-en-Ostrevent