

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 16 Décembre 2014 à POITIERS
par Mademoiselle CHARRON Ludivine
Née le 11 décembre 1989

Le baclofène dans la prise en charge de l'alcool-dépendance

Etude de dossiers du Centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Madame le Docteur DEJEAN Catherine

Monsieur le Docteur BOUET Roland

Madame le Docteur FRAPIN Axelle

Directeur de thèse : Madame le Docteur DEJEAN Catherine

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier ma directrice de thèse Madame Catherine DEJEAN, Maître de conférences en Pharmacologie, pour m'avoir guidé dans ce travail et pour son implication.

Je remercie Monsieur Bernard FAUCONNEAU, Professeur en Toxicologie, d'avoir accepté d'être le président du jury.

Je remercie le Docteur Roland BOUET, Pédiopsychiatre, d'avoir accepté de lire ma thèse, de participer au jury et de m'avoir permis d'utiliser des dossiers du Département d'information médicale.

Je remercie aussi Mademoiselle Axelle FRAPIN, Pharmacien officinal, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Enfin, je remercie aussi Eric Pigeot, Technicien supérieur hospitalier, pour avoir réalisé la requête informatique au département d'information médicale

Ensuite, je tiens à dire un grand merci à mes parents, ma sœur Mimie, Damien, mes grand-parents d'avoir été présents au cours de ces six années et de m'avoir soutenue : et je tiens à remercier aussi mon neveu Armand que j'aime très fort.

Je remercie ma belle famille : Hélène, Simon, Olivier, Julie, Anne, Didier, Marie, Chloé, Cécile, Paul, Luc et Emilie de nous avoir soutenus durant toutes nos études.

Je veux remercier tous mes amis que j'adore : Millouze, Gilax, Bobby, Dalla cost', Titoui, Chouchana, Jojo, Popy, Axelle, Cabou, Caca. Merci d'avoir toujours été là dans les bons comme dans les moments un peu plus difficiles. Que de belles rencontres !! Je suis ravie de vous avoir comme amis car vous déchirez tout et vous êtes les meilleurs.

Je remercie mes deux amies d'enfance Sarah et Audrey pour leur amitié.

Enfin, je remercie tout particulièrement l'amour de ma vie, Paul, pour sa tendresse, son soutien : tu es parfait.

Table des matières

<u>Table des illustrations</u>	1
<u>Abbreviations</u>	3
<u>Introduction</u>	5
<u>Alcoolisme</u>	8
1- Définitions	8
2- Quelques chiffres	10
3- Origine de la dépendance	11
3.1 Structure du récepteur GABA-A.....	12
3.2 Structure du récepteur GABA-B.....	12
3.3 Circuit de récompense.....	14
4- Syndrome de sevrage	16
4.1 Définition.....	16
4.2 Origine.....	16
4.3 Classification selon l'échelle de CUSHMAN.....	17
4.4 Clinique.....	18
5- Définition de l'abstinence	20
6- Métabolisation de l'éthanol	20
7- Action de l'éthanol sur les membranes cellulaires	21
7.1 -En cas d'alcoolisation aiguë.....	21
7.2-En cas d'alcoolisation chronique.....	22
8- Etapas de l'alcoolisation aiguë	22
9- Alcoolisme chronique	23
10- Diagnostic de l'alcoolo-dépendance	24
10.1 Outils d'aide au diagnostic.....	24
10.1.1 Test AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test).....	24
10.1.2 Test DETA-CAGE (Diminuer, Entourage, Trop, Alcool-Cut, Annoying, Guilty, Eyes wide open).....	25
10.1.3 Test FACE (Fast Alcohol Consumption Evaluation).....	26
10.1.4 Test MAST (Michigan Alcoholism Screening Test).....	28
10.2 Marqueurs biologiques.....	28
11- Prise en charge de l'alcoolo-dépendance	29

11.1	Prise en charge psychologique.....	29
11.2	Prise en charge médicamenteuse.....	30
11.2.1	Médicaments du sevrage.....	30
11.2.2	Médicaments de l'abstinence alcoolique.....	31
	<i>Baclofène</i>	35
1-	<u>Indications – Effets indésirables</u>	35
2-	<u>Contre-indication et interactions médicamenteuses</u>	36
3-	<u>Précautions d'emploi</u>	37
4-	<u>Prise en charge d'un surdosage en baclofène</u>	37
5-	<u>Historique de l'utilisation du baclofène</u>	38
6-	<u>Indication dans l'alcoolisme</u>	42
6.1	Place du baclofène dans le traitement de l'alcoololo-dépendance.....	44
6.2	Critères de prescriptions.....	46
6.3	Effets indésirables dans le cadre du traitement de l'alcoololo-dépendance.....	47
7-	<u>Protocoles d'études en cours</u>	49
7.1	Alpadir (14/11/2012).....	49
7.2	Bacloville (05/2012).....	51
8-	<u>Efficacité du baclofène dans l'alcoololo-dépendance</u>	54
8.1	Efficacité dose-dépendante.....	54
8.2	Posologies utilisées.....	54
8.3	Comparaison d'efficacité.....	55
8.4	Accoutumance.....	56
	<i>Etude de dossiers CHHL</i>	58
1-	<u>Objectif</u>	58
2-	<u>Matériel et méthode</u>	58
3-	<u>Résultats</u>	59
3.1	Etude Proportion Hommes/femmes.....	59
3.2	Age de la population.....	59
3.3	Etude des doses journalières de baclofène dans l'alcoololo-dépendance.....	62
3.4	Observations des effets indésirables.....	63
3.5	Etude des pathologies associées.....	64
3.6	Antécédents familiaux d'alcoololo-dépendance.....	65
3.7	Influence de l'environnement familial.....	66

3.8 Etude de la présence d'autres addictions.....	67
4- Discussion	69
4.1 Interprétation de l'âge	69
4.2 Etude de la dose journalière de baclofène	70
4.3 Etude des effets indésirables déclarés	71
4.4 Pathologies associées à l'alcool-dépendance	73
4.5 Impact des antécédents familiaux et de l'environnement familial	74
4.6 Etude des addictions.....	76
5- Conclusion	77
<i>Conclusion</i>	79
<i>Annexes</i>	82
Annexe 1	83
Annexe 2	87
Annexe 3	88
<i>Bibliographie</i>	97

Table des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Circuit de récompense. Les régions impliquées.....	11
Figure 2 : Représentation schématique de l'organisation du récepteur ionotrope GABA _A	12
Figure 3 : Sous-unités du récepteur GABA _B	13
Figure 4 : Schéma du fonctionnement du circuit de récompense.....	15
Figure 5 : Mécanisme d'action des substances GABAergiques	42
Figure 6 : Ventes des comprimés à 10 mg.....	45
Figure 7 : Importance de la prescription hors AMM du baclofène comparée à celle dans les autres indications	46
Figure 8 : Répartition des effets indésirables notifiés par organe (%)	48
Figure 9 : Répartition des patients traités par baclofène en fonction du sexe	59
Figure 10 : Répartition des patients alcoolo-dépendants en fonction de l'âge.....	59
Figure 11 : Répartition des femmes alcoolo-dépendantes selon l'âge.....	60
Figure 12 : Répartition des hommes alcoolo-dépendants en fonction de l'âge.....	61
Figure 13 : Répartition des hommes alcoolo-dépendants dans la tranche d'âge 51-60 ans.....	61
Figure 14 : Proportion des doses de baclofène utilisées dans le traitement de l'alcoolo-dépendance.....	62
Figure 15 : Analyse des effets indésirables déclarés par les patients.....	63
Figure 16 : Etude de la proportion des patients sous baclofène ayant une pathologie associée	64
Figure 17 : Etude de l'influence des antécédents familiaux d'alcoolo-dépendance	65
Figure 18 : Etude de l'influence de l'environnement familial.....	66
Figure 19 : Etude de l'importance des patients ayant une addiction autre que l'alcool	65
Figure 20 : Nombre de cas pour l'association alcool-tabac.....	67
Figure 21 : Nombre de cas pour l'association alcool-cannabis.....	68

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification du Cushman.....	18
Tableau 2 : Prise en charge du syndrome de sevrage en fonction de sa sévérité.....	18
Tableau 3 : Classement des effets indésirables par doses	63
Tableau 4 : Comparaison des données de Pharmacovigilance et de notre étude concernant la survenue des effets indésirables selon les doses de baclofène utilisées	72
Tableau 5 : Etude des pathologies associées à l'alcool-dépendance.....	73
Tableau 6 : Points communs et différences entre les résultats de cette étude et les données de la littérature	78

Abbréviations

γ -GT : GammaGlutamyl Transferase

AA : Alcooliques Anonymes

AcétylcoA : Acétylcoenzyme A

AG : Acide Gras

ADH : Alcool Deshydrogénase

AIDH : Aldéhyde deshydrogénase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

CAMTEA : Consultations d’Avis Multidisciplinaires de Traitements d’Exception en Addictologie

CDT : Transferrine Déficiente en Carbohydate

DT : Délirium Tremens

FMT : Faisceau Médian du Télencéphale

GABA : Acide gama-acidobutyrique

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

MEOS : Système microsomial d’oxydation de l’éthanol

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NFS : Numération Formule Sanguine

NMDA : Acide N-Méthyl-D-Aspartique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Pression artérielle

RTU : Recommandation Temporaire d’Utilisation

SNC : Système Nerveux Central

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

VGM : Volume Globulaire Moyen

Introduction

Introduction

L'alcoolisation est une pratique très ancienne puisque elle est retrouvée dans la mythologie ainsi que chez les peuples anciens : les ivresses célèbres de Dionysos (dieu de la vigne, du vin et de ses excès), le mot « repas » en hiéroglyphes égyptiens représenté par le pain et la bière.

Jusqu'au XVIII^{ème} siècle, l'association homme/alcool n'est pas perçue comme dangereuse et ce n'est qu'en 1934 que les « cures de dégoût » vont voir le jour. Il s'agissait d'administrer de l'apomorphine aux alcooliques, utilisé comme sédatif pour diminuer l'anxiété. Le terme « alcoolisme » est créé en 1852 mais ne sera reconnu comme maladie qu'en 1950.

En 1990, la loi Evin est créée : elle limite le droit de faire de la publicité pour les boissons alcoolisées. En parallèle, le ministère de la santé met en place des campagnes de prévention à la radio et à la télévision (« Et vous, avec l'alcool, vous en êtes où » apparaît en 1997). Ainsi, selon l'INSEE¹, entre 1990 et 2010, une baisse de la consommation d'alcool en France d'environ 20% a pu être observée.

Depuis 1974, le baclofène est utilisé pour le traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaque ou des affections médullaires d'origine infectieuse, dégénérative, traumatique ou néoplasique et dans le traitement des affections cérébrales.

Ce n'est qu'en 1993 qu'une équipe de chercheurs a eu l'idée d'utiliser le baclofène, agoniste GABA-B, dans la prise en charge de la dépendance alcoolique.

C'est un médecin français, le Docteur Ameisen Olivier, qui utilisera pour la première fois le baclofène à hautes doses pour traiter sa propre alcoolodépendance.

Dans un premier temps, nous rappellerons quelques généralités sur l'alcoolisme ainsi que sa prise en charge pharmacologique. Dans un second temps,

¹ Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

nous parlerons du Résumé des Caractéristiques du baclofène en tant qu'antispastique ainsi que de son utilisation dans le traitement de l'alcoolodépendance. Enfin, nous ferons une étude de dossiers de patients traités par le baclofène dans le cadre de leur alcoolodépendance au Centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers.

1^{ère} partie :

Généralités sur l'alcoolisme

Alcoolisme

1- Définitions

La dépendance à l'alcool se traduit par la perte de la maîtrise de sa consommation d'alcool et par une tolérance aux symptômes provoqués par l'alcool. La personne est dans l'incapacité de se passer d'alcool sinon elle subit des souffrances à la fois physiques et psychiques [1].

La première définition de l'alcoolisme a été faite par Magnus Huss en 1852 à savoir « l'ensemble des faits pathologiques liés à la consommation d'alcool ». L'alcool-dépendance est une maladie chronique, sévère.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) décrit l'alcoolisme dans la CIM-10² (1992) comme « un ensemble de phénomènes physiologiques, comportementaux et cognitifs au cours desquels la consommation d'alcool devient prépondérante sur les autres comportements auparavant prédominants chez un individu donné ».

Le DSM-IV³ définit l'alcool-dépendance à l'aide de six critères :

- 1) Tolérance aux effets de l'alcool
- 2) Survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de l'alcool à la suite de la diminution brutale ou de l'arrêt total de la consommation de l'alcool
- 3) Poursuite de la consommation de l'alcool malgré les conséquences problématiques
- 4) Obsession de consommer de l'alcool avec abandon des autres sources de plaisir au profit de l'alcool
- 5) Augmentation du temps consacré à se procurer de l'alcool, à le consommer ou à récupérer de ses effets

² Classification internationale des maladies, en 3 volumes respectivement publiés en 1993 (vol 1), 1995 (vol 2) et 1996 (vol 3) par l'Organisation Mondiale de la Santé, utilisée pour l'enregistrement des causes de morbidité et de mortalité des problèmes de santé.

³ Diagnostic and Statistical Manual-Revision 5 a été mise à jour le 18 mai 2013.

C'est un ouvrage de référence publié par une société américaine de psychiatrie APA (American Psychiatric Association) permettant de classer et de catégoriser les critères diagnostiques ainsi que les recherches statistiques de troubles mentaux spécifiques.

- 6) Difficultés à contrôler la consommation d'alcool avec un désir puissant et compulsif de consommer de l'alcool.

En Europe, l'unité de mesure est le verre (= 10 g d'alcool pur) [2].

Selon l'OMS, la consommation d'alcool est dite à risque à partir d'une consommation régulière d'alcool comprise entre 20 et 40 g/jour pour les femmes, et entre 40 à 60 g/jour pour les hommes. La consommation d'alcool est dite nocive (consommation dommageable pour la santé physique ou mentale) pour les femmes si elle est supérieure ou égale à 40 g d'alcool par jour, alors que pour les hommes elle devient nocive lorsque qu'elle dépasse 60 g d'alcool par jour.

Dans la cinquième version du DSM (DSM-V), on ne parle plus de maladie alcoolique mais de « trouble de l'usage d'alcool » : cette modification entraîne un abaissement du seuil diagnostique ce qui devrait permettre d'élargir le repérage des individus concernés [3]

Pour le patient, le symptôme le plus difficilement contrôlable est le craving, définit comme une envie impérieuse voire obsessionnelle de boire de l'alcool. Il est caractérisé par trois composantes : physique, émotionnelle et mentale [4].

D'après le Congrès Français de Psychiatrie, ce symptôme pourrait apparaître comme critère diagnostique des addictions dans le DSM-V.

Lors des réunions d'alcooliques anonymes (AA⁴), il y a un acronyme définissant les quatres situations les plus susceptibles de déclencher l'envie de boire : FCSF (Faim, Colère, Solitude, Fatigue) [4].

⁴ Le programme des AA a été créé en 1930 et insiste sur l'importance d'accepter l'alcoolisme comme une maladie qui peut être interrompue mais jamais éliminée. Les AA utilisent une stratégie en 12 étapes dans le but de faire comprendre les caractéristiques de cette maladie et de ses conséquences sur la vie quotidienne.

2- Quelques chiffres

L'alcool est la substance psychoactive la plus consommée : 92000 personnes consultent chaque semaine pour un problème lié à l'alcool [5].

Selon l'OMS, la consommation annuelle d'alcool pur par habitant est estimée à 12,7 L en 2009 [6].

En France, 3,8 millions de français ont une consommation d'alcool à risque [7].

Selon le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)⁵, la consommation excessive d'alcool est la deuxième cause de morts évitables.

L'alcool est en cause dans 30% des accidents mortels de la circulation.

Le profil de personnes qui consomment de l'alcool a évolué : dans la population générale, les jeunes adultes possèdent une consommation forte mais ponctuelle alors que les personnes plus âgées présentent une consommation courante mais en quantité moins importante [8].

Selon le HCSP, l'alcool est responsable de 45.000 décès par an dont :

- 16.000 dus à des cancers
- 8.200 dus à des affections digestives
- 7.600 dus à des maladies cardiovasculaires (cardiomyopathies, hypertension artérielle, trouble du rythme cardiaque), l'effet protecteur cardiovasculaire étant valable que pour de faibles doses d'alcool ingérées
- 7.700 dus à des traumatismes et des accidents.

Le coût sanitaire des problèmes liés à l'alcool représente environ 15 milliards d'euros chaque année : 147.000 personnes consultent en centres spécialisés en alcoologie dans les hôpitaux ou en médecine de ville, plus de 48.800 patients ont

⁵ Instance d'expertise créée le 9 août 2004 qui reprend les missions du Conseil supérieur d'hygiène publique en France et celles du Haut Comité de Santé Publique

séjourné en établissement pour sevrage (données 2010). Au total, 1,3 millions de séjours hospitaliers seraient liés à l'alcool (données 2003) [7].

3- Origine de la dépendance

Deux zones du cerveau participent au circuit de récompense, encore appelé circuit mésocorticolimbique, impliqué dans le phénomène de dépendance : l'aire tegmentale ventrale (ATV) et le noyau accumbens (à la base du striatum). Ces deux zones sont situées le long du Faisceau Médian du Télencéphale (FMT).

L'ATV contient des neurones à dopamine qui vont se projeter dans le noyau accumbens, dans le cortex préfrontal, l'amygdale et dans le septum par l'intermédiaire du FMT [9].

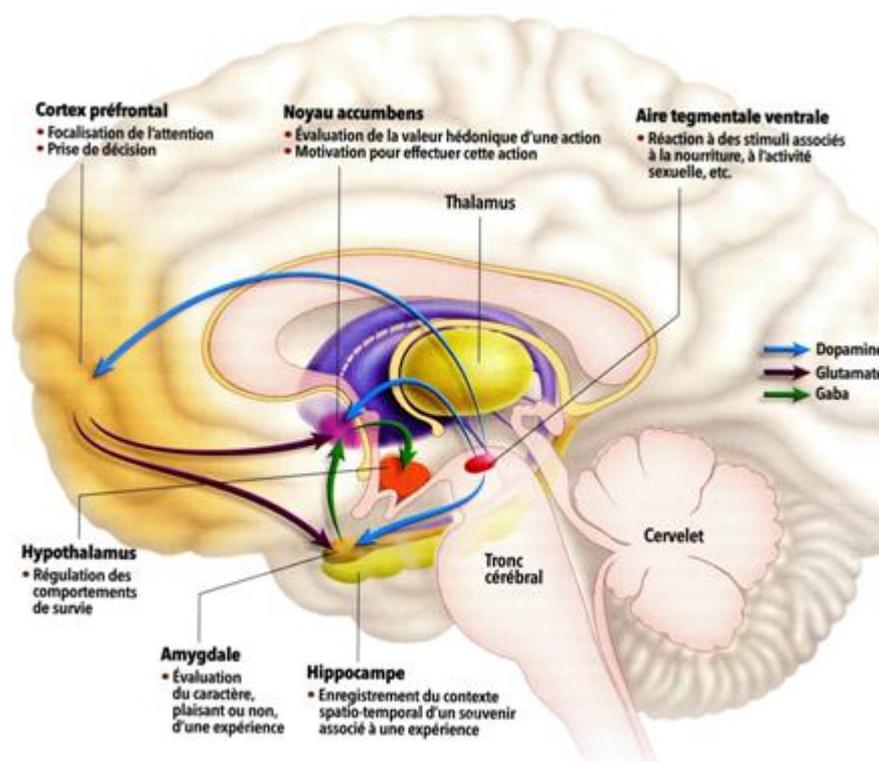


Figure 1 : Circuit de récompense. Les régions impliquées

Source : www.lewebpedagogique.com

Le noyau accumbens est composé de trois parties à savoir le cortex, le cœur et le pôle rostral. Dans le domaine des addictions, la partie la plus importante est le cortex [10].

3.1 Structure du récepteur GABA_A [11]

C'est un récepteur canaux ionique, formé d'une glycoprotéine transmembranaire à 4 sous-unités (α , β , γ , δ).

Ce récepteur est la cible de plusieurs familles de molécules pharmacologiques dont les benzodiazépines, les barbituriques, les convulsivants et l'éthanol.

Son activation par l'Acide Gamma-Aminobutyrique (GABA) engendre l'ouverture d'un canal chlorure Cl⁻ : par conséquent, cela aboutit à un potentiel d'action post-synaptique inhibiteur et donc une hyperpolarisation de la membrane.

Ce récepteur est principalement retrouvé au niveau du cortex cérébral, du noyau thalamique et de la couche granulaire du cervelet.

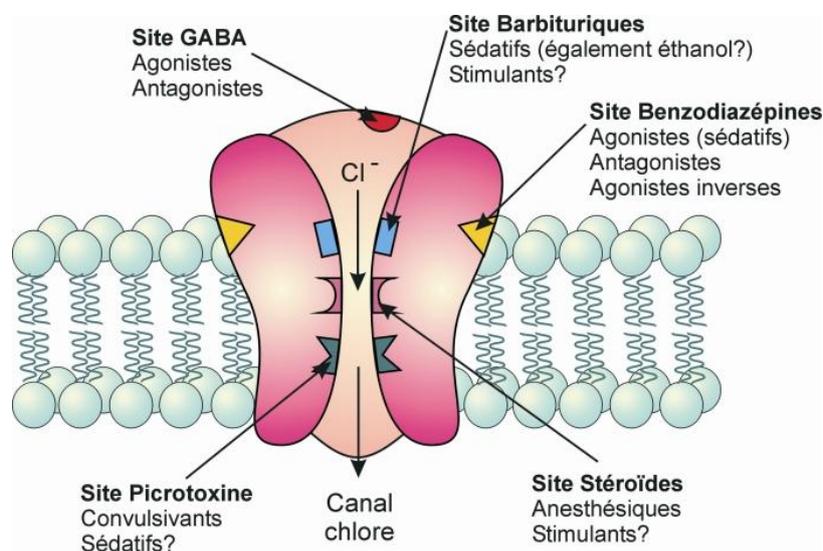


Figure 2 : Représentation schématique de l'organisation du récepteur ionotrope GABA_A

Source : www.ipubli.inserm.fr

3.2 Structure du récepteur GABA_B [12]

Ce récepteur est métabotrope : il agit via une protéine G et via les systèmes de seconds messagers.

C'est un récepteur hétérodimérique obligatoire composé d'une sous-unité $GABA_{B1}$ et une $GABA_{B2}$.

La sous-unité $GABA_{B1}$ est constituée d'une chaîne d'acides aminés (AA) extracellulaire : elle permettra ainsi la fixation du ligand.

La sous-unité $GABA_{B2}$ interagit avec une protéine G.

Au niveau central, il est principalement retrouvé au sein des couches I-III du cortex, du thalamus, de la couche moléculaire du cervelet, de la corne dorsale de la moelle épinière, du noyau accumbens et de l'ATV.

Au niveau périphérique, on le retrouve au niveau de la rate, de la vessie, de l'intestin, de l'estomac, du pancréas, du foie, des reins, des poumons, du myocarde, des testicules, des muscles squelettiques.

La fixation du GABA sur ce récepteur provoque la fermeture des canaux potassiques (K^+) et calciques (Ca^{2+}) : la fermeture des canaux K^+ entraîne une hyperpolarisation de la membrane et celle des canaux Ca^{2+} induit une diminution de la libération de dopamine, de GABA et de glutamate.

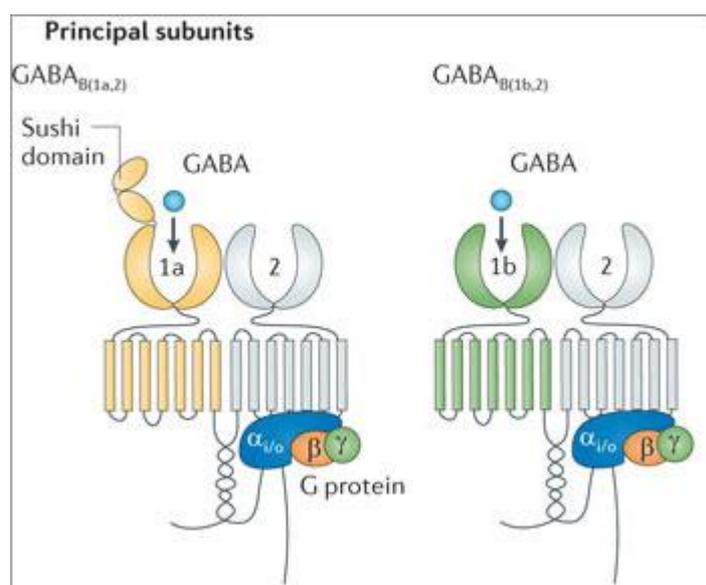


Figure 3 : Sous-unités du récepteur $GABA_B$

Source : www.inserm.fr

3.3 Circuit de récompense

C'est en 1954 qu'Olds et Milner constatent que la stimulation électrique de certaines zones du cerveau chez les rats avait un effet de renforcement positif : ainsi les rats appuyaient en continu sur les leviers [13].

Selon l'INSERM⁶, ce renforcement positif incite à répéter une expérience agréable et entraîne peu à peu une dépendance.

Il faut savoir que toutes les substances qui induisent une dépendance possèdent pour point commun ce **circuit de récompense**.

- L'éthanol est un **agoniste des récepteurs GABA_A**, entraînant une augmentation de la libération de molécules d'acide de GABA : or, c'est un neurotransmetteur inhibiteur induisant alors un effet anxiolytique sédatif [9], [15].

- L'éthanol provoque une **augmentation de la libération de la dopamine** au niveau de l'ATV : la dopamine agit au niveau des récepteurs dopaminergiques du noyau accumbens (plaisir) et du cortex préfrontal (décision), provoquant une sensation de plaisir et de bien-être responsable d'une vulnérabilité vis-à-vis de la dopamine [9], [14].

La dopamine libérée dans l'ATV et dirigée dans le noyau accumbens est responsable de la réponse subjective de la récompense [15].

Lors d'une consommation chronique d'alcool, il y a un déficit en dopamine, responsable des états dysphoriques quand il y a une tentative de sevrage.

L'éthanol agit aussi comme un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate, qui est un neurotransmetteur excitateur [9], [14].

⁶ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale a été créé en 1964 : c'est le seul établissement public qui est entièrement dédié à la santé humaine.

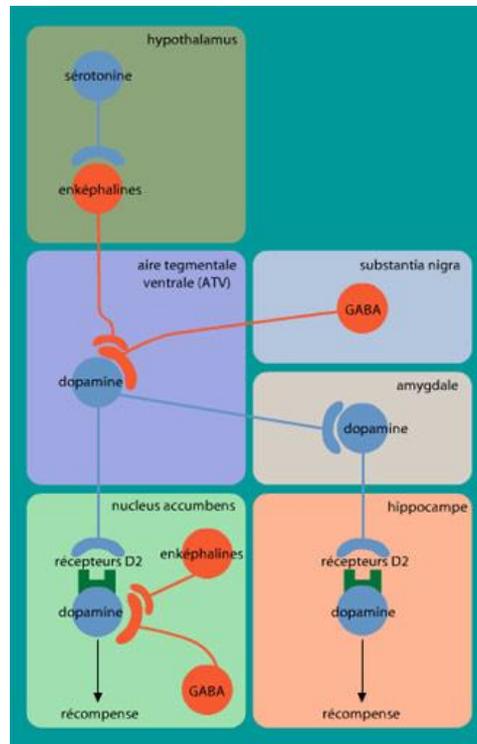


Figure 4 : Schéma du fonctionnement du circuit de récompense

Source : www.lasantepourtous.unblog.fr

Par contre, consommées de façon régulière, ces substances induisent des adaptations dans le circuit de récompense : elles entraînent ainsi le développement des phénomènes d'accoutumance et de dépendance.

L'accoutumance entraîne une augmentation des doses de drogues consommées pour atteindre les mêmes effets : c'est cette escalade des doses qui entraîne le phénomène de dépendance.

Il a été observé que seul un faible pourcentage de consommateurs d'alcool développe une dépendance : plusieurs hypothèses ont été formulées à savoir une hypothèse génétique, psychosociale, environnementale et neurobiologique. Plusieurs facteurs permettraient de favoriser le développement de la dépendance à l'alcool [16] :

→ Age précoce du début de la consommation

→ Poly-consommation

→ Recherche de l'ivresse

- Difficultés scolaires
- Problèmes sociaux
- Troubles psychologiques
- Certains traits de personnalité (prise de risque)

4- [Syndrome de sevrage](#)

[4.1 Définition](#)

On parle de syndrome de sevrage à la suite de l'arrêt brutal ou même d'une simple diminution mais prolongée de la consommation d'alcool. Le syndrome de sevrage dépend directement du type et de la dose d'alcool immédiatement ingéré avant son arrêt brutal ou même sa réduction.

Selon le CIM-10, c'est un « ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable : ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive ».

Selon l'ANPAA⁷, le syndrome de sevrage n'apparaît que lorsque le patient est dépendant physiquement de l'alcool [17].

[4.2 Origine](#)

L'étiologie de ce syndrome serait un déséquilibre de la balance des neurotransmetteurs Glutamate/GABA : la prise chronique d'alcool perturberait la synthèse de ces deux neurotransmetteurs [18].

⁷ Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie qui a pour objectif la prévention des risques, des conséquences de l'alcoolisation et des autres pratiques addictives. De plus elle veille à l'application de la législation en la matière et exerce ses droits reconnus de partie civile.

Un groupe de 23 patients (groupe 1) étant en intoxication alcoolique aiguë avec un syndrome de sevrage compliqué (score >7 à l'échelle Cushman) est comparé à un groupe témoin (groupe 2) sans mésusage de l'éthanol.

Les dosages de GABA et de glutamate sont réalisés à l'admission des patients (T0) et 10-14heures plus tard (T1) :

- T0 : la concentration en GABA du groupe 1 est significativement inférieure à celle du groupe 2 et la concentration en Glutamate est significativement supérieure pour le groupe 1. Par conséquent le rapport Glutamate/GABA est plus élevé pour le groupe 1 que pour le groupe 2
- T1 : la concentration en glutamate du groupe 1 est inférieure à celle obtenue à T0 alors que le taux de GABA est stable entre les 2 temps.

Par conséquent, les auteurs ont pu confirmer leur hypothèse à savoir que la diminution de la synthèse de GABA et l'augmentation de la synthèse de Glutamate pourraient être responsables des symptômes du sevrage [18].

[4.3 Classification selon l'échelle de CUSHMAN](#)

L'utilisation de cette grille a plusieurs intérêts dont :

→ La mesure rapide des symptômes de sevrage et le choix de la dose de diazépam adéquate

→ La prévention du risque de surdosage.

En fonction du score obtenu, on en déduit le niveau de sévérité de l'alcoolodépendance :

Niveau de sévérité :

→ 0-7 : minime

→ 8-14 : moyenne

→ 15-21 : sévère

	0	1	2	3
Pouls ₂	< 80	81-100	101-120	>120
PA systolique ₁	<135	136-145	146-155	>155
FR ₂	<16	16-25	26-35	> 35
Tremblement	0	De la main en extension	Tout le membre supérieur	Généralisé
Sueur ₂	0	Paumes	Paumes et front	Profuse
Agitation	0	Discrète	Généralisée, contrôlable	Généralisée, incontrôlable
Troubles sensoriels	0	Gêné par le bruit, lumière et prurit	Hallucinations critiquées	Hallucinations non critiquées

Tableau 1 : Classification du Cushman

Adapté d'après Fourestié (1998) [19] [20]

₁ : Critère valable entre 31-50 ans. Ajouter 10 mm de Hg au-delà de 50 ans

₂ : Critères valables en l'absence de fièvre (<38°C)

Prise en charge :

Score	<5	5-7	>7
Diazépam 10mg	0	1cp / 4 heures	1 cp / 3 heures

Tableau 2 : Prise en charge du syndrome de sevrage en fonction de sa sévérité

Adapté d'après Marc B (2008) [20]

4.4 Clinique

Selon l'OMS, le syndrome de sevrage se caractérise par des tremblements, une anxiété, une agitation, une dépression, des nausées, un état de malaise. Ces signes apparaissent environ **6 à 48 heures** après l'arrêt de la consommation de l'alcool et peuvent disparaître au bout de 2 à 5 jours.

Dans certaines situations, il peut se compliquer par des crises d'épilepsie de type « grand mal »⁸, qui sont la cause d'une contraction générale du corps et d'une perte de conscience. Il peut par la suite évoluer vers un Delirium Tremens (DT) [21].

Juste avant l'apparition du DT, un pré-délirium peut se manifester : ce terme n'existe pas dans le CIM-10 ou même dans le DSM-V : il est spécifique du langage médical français, ce qui signifie que les symptômes prédictifs du DT tiennent une place importante chez les médecins français.

A ce stade, on peut observer une accentuation des tremblements à laquelle s'ajoute une difficulté à parler. Le patient peut également être soumis à de fortes hallucinations (impossibilité de faire la distinction entre l'illusion et la réalité) [21].

L'OMS définit le DT comme le **symptôme le plus grave** du syndrome de sevrage avec mise en jeu du pronostic vital du patient. Il se caractérise par un état de conscience diminué, une forte agitation, des hallucinations très importantes. A ces symptômes, peuvent s'ajouter une hypersudation, des tremblements de tout le corps, des troubles du sommeil et une angoisse très forte.

Tous ces symptômes sont dus à l'ajustement du système nerveux pour maintenir sa fonction « normale » en cas de consommation d'alcool : pour cela, les récepteurs GABA_B subissent des changements adaptatifs tels qu'une diminution de la concentration en GABA ainsi qu'une diminution de leur sensibilité [22].

La prévention du syndrome de sevrage se fait par la prescription de benzodiazépines chez les patients alcoolo-dépendants qui débutent un sevrage [23].

⁸ Crise tonico-clonique : c'est le plus spectaculaire des symptômes épileptiques à savoir contractions et convulsions musculaires induisant un état de rigidité du corps, spasmes et secousses désordonnées des membres et de la face

5- [Définition de l'abstinence](#) [24]

Selon le DSM-V, la rémission complète correspond à **12 mois d'abstinence**.

6- [Métabolisation de l'éthanol](#) [14]

Pour comprendre la dépendance à l'alcool, il faut comprendre le système d'élimination de l'alcool par le foie :

→ l'alcool est transformé en acétaldéhyde, par l'Alcool deshydrogénase (ADH), **toxique**, pouvant provoquer des dommages dans tout l'organisme.



Lors d'une consommation excessive d'alcool, une voie supplémentaire est activée grâce au **système microsomial d'oxydation de l'éthanol** (MEOS) et plus particulièrement le cytochrome P450 II E1 : cette voie peut éliminer jusqu'à 25% de l'alcool ingéré.



→ l'acétaldéhyde est métabolisé en acétate par l'Acétaldéhyde deshydrogénase (ALDH) avec la participation du Nicotinamide Adénine dinucléotide (NAD) qui joue le rôle de coenzyme :



→ Puis les acétates sont transformés en acétylcoenzyme A (AcétylcoA) par l'intermédiaire d'une thiokinase.

Par la suite, l'acétylcoA est intégré dans le **cycle de krebs**, conduisant à la production d'eau (H₂O), de gaz carbonique (CO₂) et d'énergie cellulaire (ATP).

Lors d'un alcoolisme chronique où de grandes quantités d'alcool sont régulièrement ingérées (environ 0,3 g/L de sang), le système ADH est saturé : ainsi, le système enzymatique MEOS devient très actif, ce qui permet une

dégradation plus rapide de l'alcool en acétaldéhyde. Par conséquent, il faudra une quantité d'alcool supérieure à celle habituelle pour ressentir une ivresse : c'est ce qu'on appelle le phénomène d'accoutumance à l'alcool. Par contre, le temps d'élimination de l'acétaldéhyde ne change pas, d'où les nombreuses atteintes de l'organisme observées lors d'un alcoolisme chronique puisque l'acétaldéhyde est toxique et présent en quantité plus importante.

Le métabolisme de l'alcool entraîne la formation de grandes quantités d'acide lactique responsable de crampes, de douleurs musculaires. De plus, des crises de goutte apparaissent dues à l'augmentation de la concentration en acide urique dans le sang.

7- Action de l'éthanol sur les membranes cellulaires

7.1 -En cas d'alcoolisation aiguë

L'éthanol est une molécule lipophile : elle est composée d'un atome d'oxygène, de 4 atomes de carbone et de 10 atomes d'hydrogène.

L'alcool agit à 2 niveaux distincts [25]:

→ Cette molécule, lipophile, se lie aux phospholipides de la membrane, responsable d'une modification structurale de la membrane. En augmentant le rapport **cholestérol/acides gras** des phospholipides, l'éthanol fluidifie la membrane, ce qui perturbe la transmission de l'influx nerveux entre les neurones. A la suite de l'élimination totale de l'éthanol, la membrane reprend son aspect normal.

→ L'éthanol agit sur les récepteurs des membranes neuronales : tout d'abord, sur les récepteurs **GABA_A** (canaux chlorés), ce qui entraîne une augmentation de la concentration des ions chlorures Cl⁻ dans le neurone, donc une hyperpolarisation membranaire : cette **hyperpolarisation** inhibe l'activité du neurone.

De plus, l'alcool inactive les **récepteurs calciques**. Le Ca²⁺ est un ion excitateur : il va ainsi se fixer sur les récepteurs couplés aux canaux calciques tels

que les récepteurs NMDA du glutamate (neurotransmetteur excitateur du système nerveux).

Ces 2 actions combinées entraînent une dépression du système nerveux central.

7.2-En cas d'alcoolisation chronique [25]

On observe la même action de l'éthanol qu'en ingestion aiguë, à la différence que l'organisme enrichit la membrane en cholestérol et en acides gras polyinsaturés : cela permet de rigidifier la membrane et rend ainsi le passage de l'éthanol plus difficile au long cours, d'où la nécessité d'augmenter les doses d'alcool pour avoir le même effet. Cette membrane va conserver un fonctionnement quasi normal tant qu'elle sera imprégnée d'éthanol.

8- Etapas de l'alcoolisation aiguë [26], [27]

Une phase peut apparaître avant l'alcoolisation aiguë proprement dite : c'est la forme infraclinique de l'ivresse. Aucun signe physique, même comportemental ne peut être observé à cette étape de l'ivresse.

Cette alcoolisation aiguë peut être constituée de plusieurs étapes :

→ Phase d'excitation psychomotrice ou phase de facilitation (Alcoolémie entre 1-2g/L)

A cette étape, on observe une levée de l'inhibition corticale : en effet, le sujet est **excité, loquace**, voit son assurance grandir, le contact avec les personnes est plus **facile**, certaines **imprécisions** dans la réalisation des mouvements peuvent apparaître. Le **temps de réaction** et la **vigilance** peuvent être **altérés** mais à des degrés différents selon les sujets.

→ Phase d'incoordination ou phase d'ivresse caractérisée (Alcoolémie supérieure à 2g/L)

C'est le début de la **dépression** cérébrale c'est-à-dire que les **troubles du comportement** et les troubles dans la **coordination** s'accroissent. A ce stade, des **idées délirantes** et des **hallucinations** peuvent se manifester. De plus, on peut observer des **troubles de la marche** (chutes fréquentes) et la **parole** semble difficile.

→ Phase comateuse (Alcoolémie supérieure à 3g/L)

Le sujet ne réagit pas aux différentes stimulations extérieures car à cette étape, il est dans **un coma profond**. Les pupilles ne sont plus réactives, les réflexes sont très atténués : le sujet est **hypotonique**. Les **complications respiratoires** et **cardiovasculaires** sont les plus à craindre car elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient.

9- Alcoolisme chronique

Selon l'OMS, les alcooliques sont des « buveurs excessifs dont la dépendance à l'égard de l'alcool est telle qu'ils présentent soit un trouble mental décelable, soit des manifestations affectant leur santé physique ou mentale, leur relation avec autrui et leur bon comportement social et économique, soit des prodromes des troubles de ce genre. Ils doivent être soumis à un traitement. »

A long terme, cette consommation excessive d'alcool peut entraîner plusieurs effets au niveau de l'organisme. Les deux organes principalement touchés par ce type d'alcoolisme sont le **foie** et le **cerveau**.

Les conséquences organiques de l'alcoolisme chronique les plus courantes sont [14] :

- Cancers : bouche, œsophage, larynx, foie, côlon, rectum, sein
- Affections hépatiques : cirrhose (13-22% des alcooliques), stéatose hépatique (30 à 75% des alcooliques)

- Pancréatites chroniques
- Atteintes cardiovasculaires : myocardopathies, hypertension artérielle, troubles du rythme cardiaque
- Atteintes neurologiques : atteinte cérébrale (atrophie cérébelleuse, lésion du tronc cérébral)
- Troubles métaboliques et endocrinaux (diabète type 2, diminution de la fertilité)
- Altérations immunitaires
- Troubles psychiques (anxiété, névrose, dépression, schizophrénie)

Comme dit précédemment, le symptôme le plus difficile à gérer dans l'alcoolisme chronique est le **craving**. Il a été repéré au début des années 1990 en neurosciences.

La prise chronique d'alcool entraîne une fluidification de la membrane : pour palier à ce dysfonctionnement, un mécanisme homéostatique de rigidification est mis en place pour retrouver un équilibre. Ce dysfonctionnement continu entraîne une hypersensibilité des neurones : cette hypersensibilité est interprétée par les neurones comme un besoin de fluidifiant, à savoir d'alcool [28].

10- [Diagnostic de l'alcool-dépendance](#)

[10.1 Outils d'aide au diagnostic](#)

Il existe des questionnaires standardisés pour repérer de façon précoce la consommation d'alcool.

[10.1.1 Test AUDIT \(Alcohol Use Disorders Identification Test\)](#)

Il est axé sur les personnes consommant de l'alcool et courant un risque avéré. A l'origine, c'est un questionnaire comportant au total 10 questions portant sur la

consommation d'alcool, sur la dépendance à l'alcool et sur les conséquences sociales. (*Annexe 1*)

Une forme abrégée, **AUDIT-C** (Consumption) a été mise en place et a prouvé la même sensibilité que la forme d'origine : elle ne comporte que les 3 premières questions de l'AUDIT. (*Annexe 1*)

La première question aborde la fréquence de la consommation d'alcool, la seconde porte au sujet de la quantité quotidienne d'alcool consommée, et enfin la dernière parle de la fréquence des consommations épisodiques massives.

L'AUDIT complet a été conçu pour repérer les personnes dont le mode de consommation induit déjà des troubles ou risque de causer des problèmes de santé physique et/ou mentale. Sa version abrégée permet de mesurer l'usage à risque ponctuel qui expose à des risques spécifiques, en particulier chez les jeunes [8].

Pour interpréter les résultats, cela diffère selon le sexe :

- pour les hommes, un score supérieur ou égal à cinq ou qui consomment plus de 210 g/semaine d'alcool, ils devront être soumis au test AUDIT (évaluation plus complète).

- pour les femmes, un score supérieur ou égal à quatre ou si elles consomment plus de 140 g/semaine d'alcool, alors elles devront être soumises au test AUDIT (évaluation plus complète).

10.1.2 Test DETA-CAGE (Diminuer, Entourage, Trop, Alcool-Cut, Annoying, Guilty, Eyes wide open)

Ce questionnaire permet d'évaluer en quatre questions la consommation d'alcool et le niveau de dépendance à l'alcool.

1- Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?

2- Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?

3- Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?

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

Si le score est supérieur ou égal à deux réponses positives, la probabilité d'une consommation excessive et d'une dépendance à l'alcool est très élevée.

La probabilité que le patient abuse de l'alcool est fonction du nombre de « oui » répondu [29] :

→ 62% pour une réponse positive

→ 89% pour deux réponses positives

→ 99% pour trois ou quatre réponses positives.

10.1.3 Test FACE (Fast Alcohol Consumption Evaluation)

C'est un questionnaire rapide qui comporte cinq questions : l'interprétation de ce test est différente selon le sexe.

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

Réponse	Jamais	1 fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine
Score	0	1	2	3	4

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

Réponse	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus
Score	0	1	2	3	4

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

Réponse	Oui	Non
Score	4	0

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

Réponse	Oui	Non
Score	4	0

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

Réponse	Oui	Non
Score	4	0

- Pour les femmes, un score compris entre **quatre** et **huit** indique une probable consommation excessive d'alcool et un score **supérieur à huit** indique qu'une dépendance à l'alcool est possible.

- Pour les hommes, une consommation excessive d'alcool est probable quand le score est compris entre **cinq et huit**, et si le score est **supérieur à neuf**, cela implique une éventuelle dépendance à l'alcool.

10.1.4 Test MAST (Michigan Alcoholism Screening Test)

Il contient 13 questions et possède une sensibilité de 90%. Mais en pratique dans la médecine générale, il semble difficilement utilisable. Sa version plus courte, **sMAST** (Short Michigan Alcoholism Screening Test) comporte les quatre premières questions du test MAST et possède une sensibilité⁹ de 60-95% et une spécificité¹⁰ de 50-95%. Ces quatre questions peuvent être intégrées au cours de l'entretien clinique après que le patient se soit déclaré consommateur régulier : par conséquent, cette dernière semble plus appliquée à la médecine générale [5].
(Annexe 2)

Si le patient répond « oui » à au moins deux questions, il est possible que la consommation d'alcool soit problématique.

10.2 Marqueurs biologiques

Trois marqueurs biologiques peuvent être analysés pour repérer les répercussions de la consommation alcoolique chronique [30] :

→ la Gammaglutamyl Transferase (γ -GT) : le taux de γ -GT augmente 8-10 jours après une consommation excessive d'alcool régulière puis diminue de 50% au bout de 15 jours après l'arrêt de la prise d'alcool. A noter que d'autres causes peuvent entraîner une augmentation de ce marqueur telles que l'obésité, le diabète.

→ Le Volume Globulaire Moyen¹¹ (VGM) : le VGM augmente deux mois après le début d'une consommation régulière excessive d'alcool.

⁹ La sensibilité d'un test (Se) est la probabilité que le test soit positif si la personne est malade (Vrai positif)

¹⁰ La spécificité d'un test (Sp) est la probabilité que le test soit négatif si la personne n'est pas malade (Vrai négatif)

¹¹ Le VGM désigne le volume moyen et la taille de chaque globule rouge : en fonction des résultats obtenus, on parle alors d'anémie microcytaire (taille des globules rouges diminuée), une normocytaire ou une macrocytaire (taille augmentée).

→ La Transferrine Déficiente en Carbohydate (CDT) : son dosage ne se fait qu'en deuxième intention en raison de son coût élevé et d'une méthode délicate.

Le rôle de la CDT est de transporter le fer : sous l'influence chronique de l'éthanol, la transferrine anormale libérerait plus facilement le fer au niveau du foie que la transferrine normale. Ainsi cet événement serait responsable d'une surcharge hépatique en fer [31].

11- Prise en charge de l'alcool-dépendance

11.1 Prise en charge psychologique

Le soutien psychologique fait partie intégrante de la prise en charge de l'alcool-dépendance.

Une relation de confiance doit s'établir entre le patient et le personnel soignant pour repérer les patients alcool-dépendants et pour les convaincre de se soigner. En effet, pour une prise en charge efficace, le patient doit adhérer au projet thérapeutique proposé [32].

Pour cela, le patient peut consulter un psychiatre et/ou un psychologue. De plus, il peut participer aux réunions de groupes d'entraide, type les Alcooliques Anonymes (AA), qui permettent aux patients de partager leurs histoires avec d'anciens consommateurs et d'apprendre à gérer leur dépendance [33].

Dans un premier temps, les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) s'intéressent aux émotions, aux situations qui engendrent la prise d'alcool et dans un second temps, elles mettent en place une modification de comportement du malade pour favoriser l'abstinence [34].

11.2 Prise en charge médicamenteuse

11.2.1 – Médicaments du sevrage

→ Les benzodiazépines

Les benzodiazépines (BZD) agissent comme des agonistes spécifiques sur un récepteur central et permettent de faciliter la transmission GABAergique : elles entraînent une action myorelaxante, anxiolytique, sédatrice, hypnotique, anti-convulsivante et amnésiante. Elles permettent de prévenir et/ou de limiter un éventuel syndrome de sevrage.

Elles représentent le traitement de référence du sevrage, en particulier les benzodiazépines à demi-vie longue (dont le diazépam).

Du fait de leurs nombreux effets indésirables, il est recommandé de les prescrire à la dose minimale efficace et de les diminuer progressivement jusqu'à l'arrêt total sur une période d'au moins deux semaines en cas d'utilisation prolongée ou d'utilisation à forte dose [35].

Les benzodiazépines utilisables dans la prévention du syndrome de sevrage sont [35] :

- Alprazolam = XANAX®
- Bromazépam = LEXOMIL®
- Clobazam = URBANYL®
- Clorazépate dipotassique = TRANXENE®
- Clotiazépam = VERATRAN®
- Diazépam = VALIUM®
- Lorazépam = TEMESTA®
- Nordazépam = NORDAZ®
- Oxazépam = SERESTA®
- Prazépam = LYSANXIA®

La molécule utilisée en première intention, selon les recommandations de HAS¹², dans le syndrome de sevrage est le diazépam en raison de ses propriétés anti-convulsivantes, de sa **bonne tolérance** générale et de sa **grande maniabilité** à la dose de 1 comprimé de 10 mg toutes les 4 heures avec diminution de 10mg toutes les 48 heures jusqu'à l'arrêt total.

Cependant, cette molécule possède des effets indésirables qui ne sont pas anodins : développement d'une dépendance à la substance, augmentation du risque de chute car effet myorelaxant, risque de décompensation sévère chez l'insuffisant respiratoire, aggravation d'une encéphalopathie préexistante [20].

→ **Méprobamate**

EQUANIL® est un ester de l'acide carbamique ayant un effet anxiolytique, sédatif, myorelaxant, hypnotique à forte dose [34].

Il ne devrait plus être utilisé en raison d'un risque léthal important en cas d'intoxication aiguë. Il est utilisé en traitement court de 1 à 3 semaines avec une réduction progressive des doses.

11.2.2 Médicaments de l'abstinence alcoolique

Pour prévenir les éventuelles rechutes, il est nécessaire de faire appel à la fois à une thérapie cognitivo-comportementale et à une approche pharmacologique qui est, actuellement, en plein développement [36].

Certains médicaments sont indiqués dans le traitement et/ou la prévention des rechutes chez les patients alcoolo-dépendants.

→ **Acamprosate = AOTAL®** : c'est un dérivé de la taurine présentant une analogie structurale avec la molécule GABA : il stimule les récepteurs GABA, déprimés chez les sujets alcoolo-dépendants en sevrage, et antagonise les récepteurs NMDA au glutamate [35].

¹² Haute Autorité de Santé

Ce médicament a pour effet de diminuer l'envie de boire car le manque d'alcool peut déclencher la libération de neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate [4].

Cette molécule expose à des troubles cutanés, digestifs, des dépressions et quelques rares réactions d'hypersensibilité [35].

→ **Disulfirame = ESPERAL®** : il inhibe l'aldéhyde déshydrogénase bloquant le catabolisme de l'alcool au stade d'acétaldéhyde (toxique) et provoquant un effet antabuse. L'effet antabuse se manifeste par une congestion du visage, des nausées et vomissements, des malaises, une tachycardie, un essoufflement, une hypotension [35].

Par conséquent, son administration est conseillée au petit déjeuner après une abstinence de 24 heures.

A noter que ce médicament ne stoppe pas l'envie de boire mais empêche seulement le foie de métaboliser l'alcool pour que le patient ressente seulement les symptômes négatifs d'une intoxication alcoolique sévère : il est censé dissuader le malade, mais comme le font beaucoup de patients, ils stoppent la prise de ce médicament 24 heures avant la prochaine ingestion d'alcool. Ainsi, ils ne ressentiront aucun des effets de l'alcoolisation aiguë [4].

→ **Naltrexone = NALOREX®/ REVIA®** : c'est un antagoniste spécifique des opiacés bloquant la libération de dopamine, diminuant ainsi la sensation de plaisir et de récompense de l'alcool. Il est indiqué dans le maintien de l'abstinence chez le sujet alcoolo-dépendant.

Les effets indésirables de cette molécule sont des troubles digestifs, neuropsychiques (dépressions, idées suicidaires, hallucinations), urinaires, sexuels et des réactions d'hypersensibilité [35].

Des études ont été menées afin d'étudier une éventuelle différence d'efficacité en associant la naltrexone avec l'acamprosate : cette association a montré une efficacité significativement supérieure à celles des molécules seules [37].

Mais ces résultats ont été contredits par une autre étude ayant le même objectif que la précédente : les résultats n'ont pas démontré une efficacité supérieure de l'association des deux molécules comparée à celles des deux molécules seules [38].

Nota Bene : une supplémentation en vitamine B1 (thiamine) est souvent obligatoire car l'alcoolisme entraîne une carence avec un effondrement des réserves. En l'absence de complications neurologiques, la posologie de 500-1000 mg par semaine semble suffisante. Il est important de corriger cette carence avant son aggravation car elle peut conduire au syndrome de Wernicke-Korsakoff [39].

C'est un trouble du système nerveux central caractérisé par une ataxie brutale et par une paralysie des muscles oculaires, entraînant une altération de la vision, une impossibilité de maintenir la station debout et des difficultés à marcher sans l'aide de quelqu'un [40].

Son diagnostic doit être fait dès le début de l'apparition d'un des signes suivants : confusion mentale, troubles oculaires ou même des signes cérébelleux statiques. En ce qui concerne sa prise en charge, le traitement d'urgence consiste en l'administration de la thiamine par voie intraveineuse.

Malheureusement, en l'absence de traitement, l'évolution se fait vers un syndrome de Korsakoff à savoir un syndrome amnésiant (fausses reconnaissances) : ce syndrome à des conséquences sociales graves [40].

2^{ème} partie :

Baclofène : LIORESAL®

Baclofène

1- Indications – Effets indésirables

La spasticité musculaire se définit comme une augmentation du tonus musculaire avec une exagération des réflexes se traduisant par des contractions involontaires du muscle. Cela est dû à des lésions du système nerveux central (SNC) avec une diminution de l'activité inhibitrice du GABA.

Depuis 1974, le Baclofène 10 mg, LIORESAL®, est un décontractant musculaire ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le **traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaque, des affections médullaires d'origine infectieuse, dégénérative, traumatique ou néoplasique et dans le traitement des affections cérébrales** à la dose maximale de 80 mg par jour. En milieu hospitalier, des doses de 100 à 120 mg par jour peuvent être atteintes.

C'est un antispastique qui agit comme un analogue structural du GABA et qui se lie sur les récepteurs GABA_B centraux et périphériques : cette liaison entraîne une diminution des neurotransmetteurs excitateurs au niveau médullaire. Par conséquent, il y a une diminution de la fréquence et de l'intensité des spasmes en flexion et en extension [35].

A noter que l'isomère actif est le R-baclofène car il présente une affinité pour le récepteur GABA_B trois fois supérieure à celle du mélange racémique [41].

Les effets indésirables de type GABAergiques sont dose-dépendants et sont liés à la complexité pharmacologique du récepteur GABA_B : les plus fréquemment observés sont une somnolence en début de traitement ainsi que des nausées aux doses utilisées dans la spasticité musculaire [35].

2- Contre-indication et interactions médicamenteuses

L'unique contre-indication absolue de son utilisation est une **hypersensibilité** au baclofène ou à l'un de ses excipients [35].

D'après le compte rendu du Comité de pharmacovigilance de l'année 2012, d'autres contre-indications existent mais elles sont dites relatives [35], [42] :

- Antécédents épileptiques
- Enfant de moins de 6 ans
- Premier trimestre de grossesse
- Allaitement (passage dans le lait maternel)
- Allergie au blé (autre que la maladie cœliaque)

Son association avec certains médicaments doit être faite avec prudence [35], [42] :

- Anti-hypertenseurs dont les β -bloquants (augmentation de l'effet hypotenseur)
- Lithium (aggravation des symptômes d'hyperkinésie)
- Antidépresseurs imipraminiques (augmente l'hypotonie musculaire)
- Dépresseurs du système nerveux central dont les dérivés morphiniques, les barbituriques, les benzodiazépines, les anxiolytiques autres que benzodiazépines, les hypnotiques, les neuroleptiques, les anti-histaminiques H1 sédatifs, les antidépresseurs sédatifs (majoration de la dépression centrale)
- Lévodopa (augmentation des effets indésirables de la lévodopa à type de confusion mentale, hallucinations, agitation)

En association avec l'alcool, le baclofène augmente l'effet dépressif du système nerveux [43].

3- [Précautions d'emploi](#) [35]

L'instauration du traitement par le baclofène doit être réalisée avec prudence en cas :

- D'insuffisance hépatique avec des antécédents d'ulcères gastriques (le baclofène augmente les sécrétions acides de l'estomac)
- D'insuffisance rénale (élimination du baclofène par voie rénale donc risque de surdosage)
- D'antécédents épileptiques
- De diabète (risque d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie)
- D'antécédents de troubles psychiques

4- [Prise en charge d'un surdosage en baclofène](#)

Plusieurs signes cliniques peuvent alerter quant au surdosage en baclofène [35] :

→ Altération de la conscience pouvant aller jusqu'au coma

→ Hypotonie musculaire qui peut persister pendant environ 72 heures (risque d'atteinte des muscles respiratoires)

→ Troubles cardiaques (hypotension, bradycardie, modification de l'électroencéphalogramme)

→ Confusion mentale, hallucinations, vertiges, nausées, vomissements, convulsions.

En ce qui concerne la prise en charge, il n'existe aucun antidote spécifique. La première chose à faire est d'arrêter le traitement et de transférer le patient dans un hôpital. Au cours des premières heures de l'intoxication, l'administration de charbon activé peut être envisagée.

Si le patient est dans le coma ou s'il est l'objet de convulsions, une intubation devra précéder le lavage gastrique.

L'hémodialyse est réservée aux patients présentant une intoxication sévère au baclofène car elle permet une évacuation plus facile du baclofène et permet aussi de soulager les symptômes [41].

5- Historique de l'utilisation du baclofène

Le baclofène a été utilisé pour la première fois dans le traitement de l'alcool-dépendance en 1993 : dans cette étude, il s'est avéré que le baclofène était plus efficace que le placebo dans la diminution des symptômes de dépression et d'anxiété consécutifs au sevrage [44].

Le premier à utiliser le baclofène à hautes doses dans le traitement de l'alcool-dépendance est le Docteur Ameisen Olivier, cardiologue, devenu dépendant à l'alcool. Selon lui, son alcool-dépendance était due en partie à son anxiété continuellement présente et à des tensions musculaires. Ainsi, il a été traité par l'acamprosate et par le disulfirame sans succès : il a aussi utilisé le diazépam en prévention du syndrome de sevrage. Ensuite, des antidépresseurs lui ont été prescrits (paroxétine, citalopram) pour calmer son anxiété mais sans aucun effet bénéfique. De plus, il avait essayé l'acupuncture, l'hypnose [4].

C'est en lisant un article publié dans le New-York Times [45] que l'envie d'essayer le baclofène lui est venue.

Dans cette étude, 10 sujets masculins alcool-dépendants ont été inclus. Le baclofène leur a été administré par voie orale pendant quatre semaines. Le schéma posologique utilisé était de 15 mg/jour les trois premiers jours jusqu'à 30 mg/jour les 27 jours suivants en augmentant progressivement la dose.

A noter que neuf patients sur 10 ont terminé l'étude. Durant les quatre semaines, deux patients ont continué à boire de l'alcool tout en diminuant leur consommation quotidienne alors que les sept autres patients sont restés

abstinents pendant toute la durée de l'essai. Cet article a montré l'effet étonnant du baclofène sur la consommation d'alcool et sur le craving [45].

Vu que son alcoolo-dépendance serait due à un état anxieux et à des tensions musculaires continuellement présentes et, que le baclofène est un myorelaxant, il s'est dit que cette molécule pourrait être efficace dans le traitement de son alcoolisme.

Ainsi le Docteur Ameisen a décidé de le montrer aux médecins alcoologues qui le suivaient mais aucun d'entre eux n'a accepté de lui prescrire ce médicament car ils ne le connaissaient pas [4].

Suite au refus auquel il avait été confronté, le Docteur Ameisen décide alors de se l'auto-prescrire : mais, il demande plus de renseignements concernant ce médicament à un de ses amis neurologues, le Docteur John Schaefer. Ce dernier l'encourage à essayer cette molécule tout en faisant attention en augmentant et en diminuant les doses : cela doit se faire de façon progressive. En effet, l'augmentation progressive permettrait de limiter la survenue et l'intensité de la sédation provoquée par le baclofène, et la diminution progressive permettrait de diminuer le risque de survenue d'un syndrome de sevrage.

De plus, il a indiqué au Docteur Ameisen de commencer à la dose de 5 mg trois fois par jour, puis 10 mg trois fois par jour et de continuer ainsi jusqu'à ce qu'il arrive à la dose efficace [4].

C'est le 22 mars 2002 que le Docteur Ameisen commence à se traiter seul par le baclofène à la dose de 5 mg trois fois par jour selon les recommandations de John Schaefer. Il a commencé à ressentir une détente musculaire qui lui a permis de mieux dormir. Après plusieurs mois de traitement, il est arrivé à la dose de 180 mg/jour. A cette dose, il se sentait beaucoup moins anxieux et plus détendu qu'auparavant. De plus, son envie de boire de l'alcool diminuait ce qui lui permettait de mieux gérer le *craving* (sans le stopper) et de prolonger les périodes d'abstinence. A chaque augmentation de la dose du baclofène, il ressentait une légère somnolence, qui selon lui, n'avait rien à voir avec celle induite par les benzodiazépines. C'est le premier à avoir utilisé des doses aussi élevées, alors que dans les essais publiés, celles utilisées étaient bien inférieures

(de l'ordre de 30 mg/jour). Par conséquent, il décide d'appeler un médecin du service de neurologie de la Salpêtrière pour lui demander son avis concernant ces doses élevées en faisant croire que c'était pour l'un de ses patients : le neurologue n'avait jamais entendu parler de l'utilisation de doses aussi élevées mais lui a conseillé de poursuivre si le patient les supportait bien. Par la suite, il a informé son médecin alcoologue qu'il se traitait par le baclofène à cette posologie pour atténuer ses fasciculations musculaires : ainsi, son médecin a décidé de lui faire une ordonnance [4].

Durant cette période, il a alterné des périodes d'abstinence et de rechutes. En 2003, il lit un article au sujet du topiramate utilisé dans le traitement de l'alcoolodépendance [46] : le topiramate est un anti-épileptique qui stimule l'activité du GABA dans le cerveau (tout comme le baclofène). La durée de cette étude est de douze semaines et a inclus 150 patients. Les résultats ont montré une **diminution de 27,6%** du nombre de jours où les patients boivent abondamment ainsi **qu'une augmentation de 26,2%** de jours d'abstinence. A la suite de la lecture de cet article, il a diminué progressivement le baclofène jusqu'à son arrêt total au bout de dix jours pour le remplacer par le topiramate. Il a suivi le même protocole que l'étude c'est-à-dire qu'il a commencé le topiramate à la dose de **25 mg/jour jusqu'à atteindre 300 mg/jour**. Mais le topiramate s'est avéré inefficace sur le Docteur Ameisen car les envies de boire étaient très importantes, et il avait perdu les effets bénéfiques du baclofène sur son anxiété et sa tension musculaire. Il décide donc d'arrêter le traitement par cette molécule.

Il continue alors à lire les articles et un jour il s'est aperçu qu'une notion était commune à tous ces articles : à faible dose, le baclofène est capable de réduire le *craving* mais à partir d'une dose seuil, il le supprime. Il a recommencé à prendre le baclofène en augmentant progressivement la posologie jusqu'à atteindre **180 mg/jour** : en Janvier 2004, il s'est blessé lors d'une chute, ce qui aurait pu être grave. Il a alors décidé de mettre en place son propre protocole thérapeutique en repartant à zéro avec le baclofène. La dose initiale était de **30 mg/jour** qu'il a augmenté de 20 mg tous les trois jours en s'accordant, si besoin, **20 à 40 mg supplémentaires** quand le *craving* était trop important. Les effets ressentis ont été un soulagement de la tension musculaire ainsi qu'une

diminution de son anxiété. Il a noté qu'en prenant les 20 à 40 mg supplémentaires, son envie de boire était forte pendant une heure puis s'estompait.

Trente-sept jours après la mise en place de son protocole, il atteint la dose de **270 mg/jour** : il s'aperçoit alors que le fait de voir des gens consommer de l'alcool ne lui faisait plus rien. Mais à cette dose, il ressent une somnolence qui pouvait parfois être gênante. Donc il décide de diminuer progressivement la dose de baclofène jusqu'à atteindre **120 mg/jour ± 40 mg** en cas de stress. C'est à ce moment qu'il est devenu totalement indifférent à l'alcool sans subir la somnolence causée par des doses élevées de baclofène.

Il en a parlé à un de ses amis qui dirigeait le Laboratoire d'Hématologie et d'Oncologie à la Northwestern University Medical School (Chicago), le Docteur Boris Pasche, et ils décident d'écrire un article sur son propre sevrage. Une fois rédigé, il a envoyé son article à la revue *Alcohol and Alcoholism* [4].

Ainsi l'étude de son propre cas a été publiée : (Ameisen, Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen : a self-case report of a physician, 2005) [47].

La publication de cet article a eu l'effet escompté à savoir la curiosité de plusieurs médecins : le Docteur Ameisen a été en relation avec certains d'entre eux pour les aider à prendre en charge leurs patients alcoolo-dépendants.

Il considère alors le baclofène comme un médicament anti-craving.

Suite à la publication de son article, plusieurs études ont été mises en place : durant les trois premiers jours, le baclofène a été administré à la dose de 5 mg trois fois par jour. Ensuite, elle est augmentée à 10 mg trois fois par jour. Une étude a démontré que chez 84 personnes alcoolo-dépendantes, 71% de ces patients étaient devenus totalement abstinents avec le baclofène après un traitement de trois mois contre 29% dans le groupe placebo [48].

6- Indication dans l'alcoolisme

Pourquoi utiliser un décontractant musculaire dans le traitement de l'alcoolisme ?

- Les agonistes GABA_B activent les récepteurs GABA_B et diminuent ainsi la libération de nombreuses molécules dont le glutamate et la dopamine par fermeture des canaux calciques. Ainsi la quantité de dopamine au sein du noyau accumbens et de l'ATV diminue : donc la réponse induite par l'alcool (bien-être et plaisir) est réduite voire supprimée [4].

- De plus, le baclofène aurait une action de fluidification de la membrane synaptique pour compenser ainsi l'absence de consommation d'éthanol [28].

- Un autre mécanisme d'action est avancé à savoir que le baclofène se fixe sur les récepteurs pré-synaptiques au niveau des neurones glutamatergiques situés au niveau de l'amygdale : il faut savoir que l'amygdale est impliquée dans le processus mnésique des expériences plaisantes ou déplaisantes. De plus, elle est aussi impliquée dans l'anxiété, qui est une des causes principales du phénomène de rechute [49].

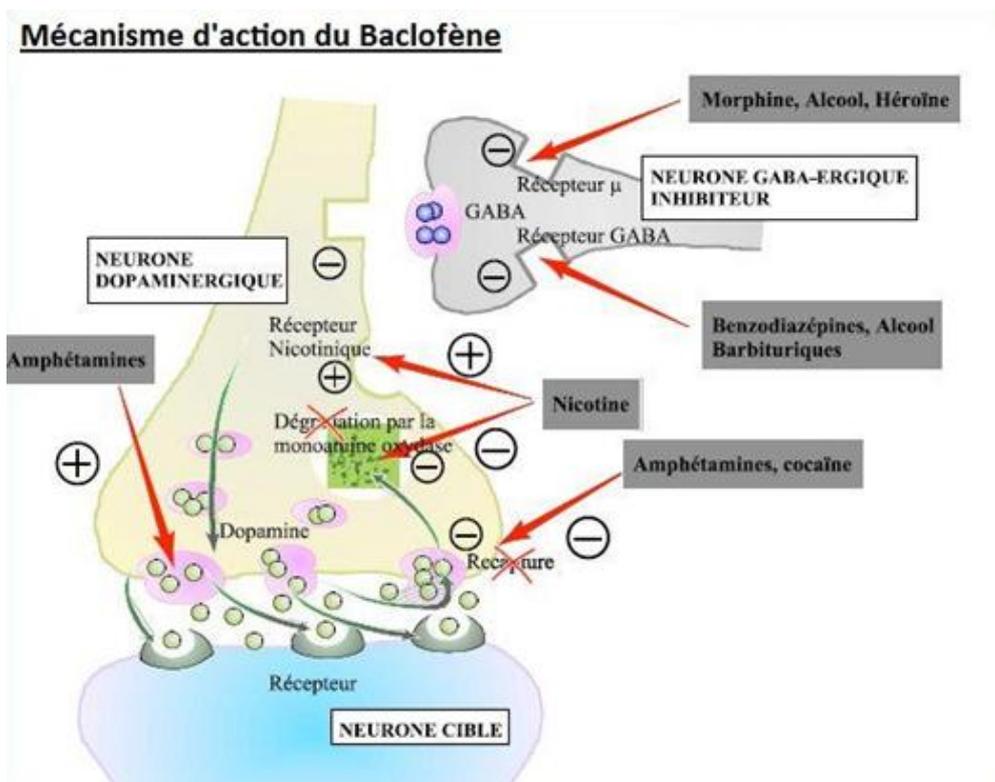


Figure 5 : Mécanisme d'action des substances GABAergiques

D'après Paille et Malet (2011) [11]

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a considéré que le rapport bénéfice/risque était favorable, compte tenu des notifications du Comité de Pharmacovigilance mis en place pour le recueil des effets indésirables du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance : cela a conduit l'ANSM à accorder une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) au baclofène dans le traitement de l'alcoolisme le 14 Mars 2014. Une RTU permet ainsi la mise en place de mesures de minimisation des risques telle que l'orientation des patients vers des centres spécialisés. De plus, cette RTU permet de couvrir les médecins prescripteurs ainsi que les pharmaciens dispensateurs de la prescription hors AMM [50].

Cette RTU permet aux médecins de prescrire le baclofène **après échec** des autres traitements disponibles chez les sujets alcool-dépendants dans :

→ L'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients dépendants à l'alcool

→ La réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation tel qu'il est défini par l'OMS chez les sujets alcool-dépendants à haut risque.

Avant de commencer le traitement, le médecin devra faire remplir une fiche d'initiation au patient. (*Annexe 3*)

Dans la RTU délivrée par l'ANSM, les posologies sont bien encadrées dans un protocole de suivi :

- la posologie initiale devra être débutée à **15 mg/jour** (en trois prises pour maintenir des taux sanguins stables).
- cette dose sera augmentée par **paliers de 5 à 10 mg/jour** tous les trois jours jusqu'à obtention de l'effet attendu [43].

Il est nécessaire d'utiliser des doses élevées de baclofène pour permettre le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) dans le but d'obtenir des taux

intra-cérébraux efficaces car le mauvais passage de la BHE des substances GABA_Bergiques est identifié depuis longtemps [51], [52].

- A partir de la dose quotidienne de **120 mg**, l'avis d'un psychiatre, addictologue ou tout autre médecin avec une formation et de l'expérience dans la prise en charge des patients alcoolo-dépendants est nécessaire.
- De plus, si la posologie journalière dépasse **180 mg/jour**, l'avis d'un collègue du Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou d'un service spécialisé en addictologie sera obligatoire.

Cette RTU fixe une **posologie maximale de 300 mg/jour** qui ne devra jamais être dépassée.

En ce qui concerne l'arrêt du traitement, il devra être progressif c'est-à-dire en une à quatre semaines en diminuant les doses par paliers [43].

6.1 Place du baclofène dans le traitement de l'alcoolo-dépendance

Les données du Sniiram¹³ ont pu être utilisées afin de déterminer l'ampleur de l'utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolo-dépendance. Les personnes étudiées ont débuté leur traitement entre 2007 et 2012 : elles ont pu être identifiées grâce aux données de remboursements (remboursement de fauteuils roulants, ALD, prise en charge dans un établissement psychiatrique, dosages répétés des γ -GT).

Les résultats de cette étude ont montré que plus de 33.000 patients ont débuté le traitement par le baclofène en 2012, soit dix fois plus qu'en 2007. En 2012, 70% des prescriptions de baclofène concernaient l'alcoolo-dépendance. Ces prescriptions concernaient majoritairement des hommes (61%).

¹³ Système National d'Information InterRégimes d'Assurance Maladie créée en 1999 par la loi de financement de la sécurité sociale, elle constitue une base de données nationale dont les objectifs sont de contribuer à une meilleure gestion de l'assurance maladie et des politiques de santé, d'améliorer la qualité des soins et de transmettre aux professionnels de santé des informations pertinentes relatives à leur activité ou à leurs prescriptions.

Les posologies moyennes utilisées étaient de **44 mg/jour** le premier trimestre, **50 mg/jour** le second trimestre et **55 mg/jour** le 7^{ème} mois. Dans 60% des cas, les initiations ont été faites par des médecins généralistes (8000 médecins généralistes instaurateurs en 2012) [53].

Différentes hypothèses permettent d'expliquer l'ampleur dont fait l'objet cette molécule [41] :

- Les bons résultats en ce qui concerne l'efficacité chez l'homme
- Les demandes spontanées de la part des patients et des associations

D'après le Comité Technique de Pharmacovigilance, le nombre de boîtes vendues de baclofène est passé de 1 million en 2001 à près de 3 millions en 2011.

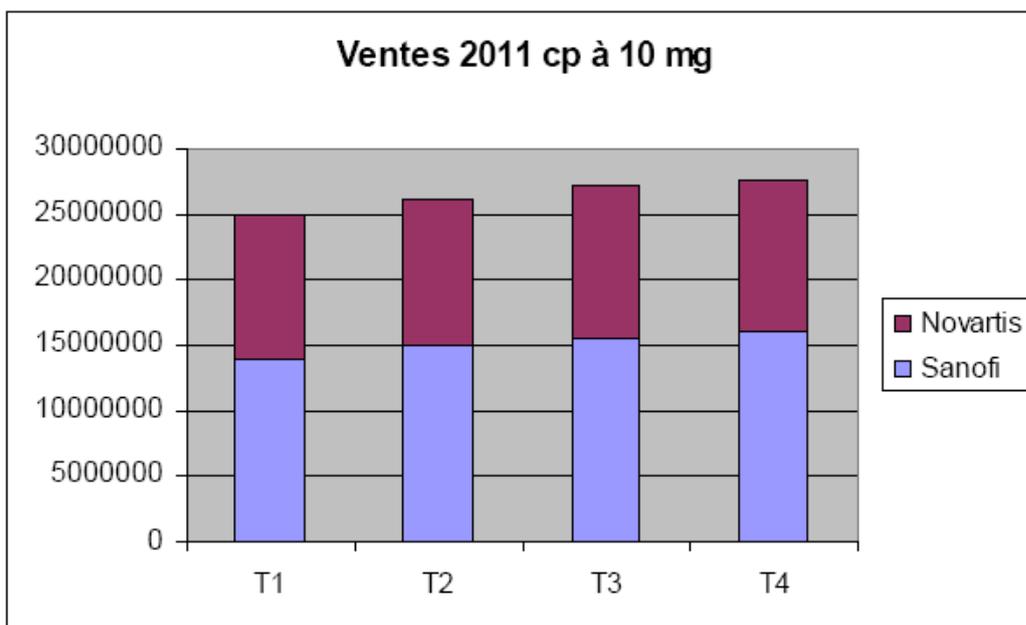


Figure 6 : Ventes des comprimés à 10 mg

D'après Villier et Schir (2012) [42]

Présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance de Mars 2012

(Données recueillies par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble)

Selon le Comité Technique de Pharmacovigilance, le nombre de comprimés vendus en 2013 a progressé de 19,5% par rapport à 2012.

Proportion de l'usage hors AMM dans le traitement des addictions

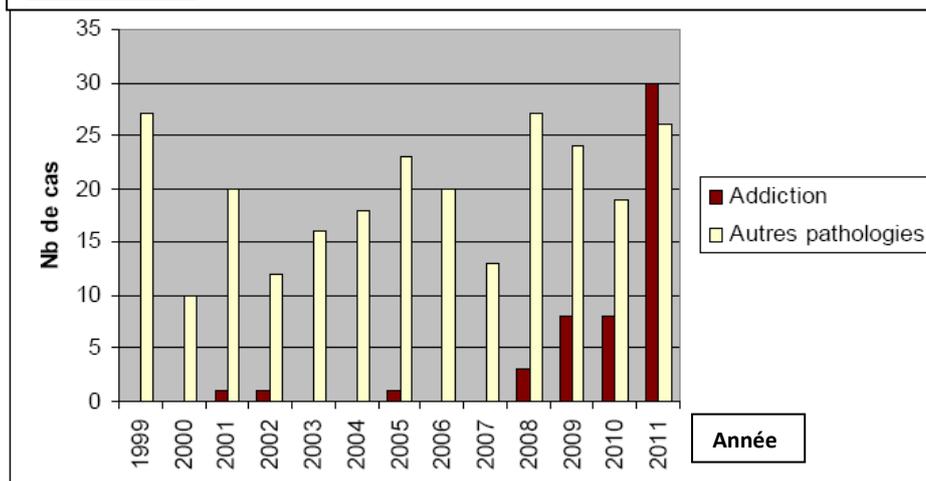


Figure 7 : Importance de la prescription hors AMM du baclofène comparée à celle dans les autres indications

D'après Villier et Schir (2012) [42]

(Données colligées par Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble et présentées au Comité Technique de Pharmacovigilance de Mars 2012)

Selon une étude réalisée par l'ANSM, la proportion du baclofène utilisée hors AMM serait d'environ 50% (données recueillies auprès des laboratoires).

En 2012, le baclofène prescrit hors AMM était indiqué à 99% dans le traitement de l'alcoolodépendance [42].

6.2 Critères de prescriptions [43]

La RTU fixe des critères de prescription dans le protocole de suivi du baclofène afin d'encadrer son utilisation dans les indications autres que celles de l'AMM :

→ Patients **alcoolodépendants de plus de 18 ans**

→ Uniquement après échec des autres traitements disponibles dans la prise en charge de l'alcoolodépendance

→ Pour les femmes en âge de procréer, une **contraception efficace est nécessaire durant le traitement**

→ Un suivi psychosocial est nécessaire.

6.3 Effets indésirables dans le cadre du traitement de l'alcool-dépendance

Pour le recueil des effets indésirables du baclofène, un suivi national de Pharmacovigilance a été mis en place en Mars 2011 : il permet d'évaluer la tolérance des patients au baclofène à des doses élevées dans le traitement de l'alcool-dépendance.

Ainsi, grâce aux notifications recueillies par le Comité de Pharmacovigilance (compte rendu d'Avril 2013), des effets indésirables ont été rapportés aux posologies utilisées dans la prise en charge de l'alcool-dépendance [41] :

- *Troubles neuropsychiatriques* (sédation, insomnie, céphalées, vertiges, tremblements, trouble de l'élocution, dépression, syndrome confusionnel, hallucinations, euphorie, décompensation maniaque, syndrome des jambes sans repos)
- *Risque convulsif* en cours de traitement dû à la diminution du seuil épileptogène
- *Troubles gastrointestinaux* (nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, sécheresse buccale)
- *Troubles cutanés* (érythème, urticaire, hypersudation)
- *Troubles musculosquelettiques* (crampe, hypotonie, myalgie)
- *Troubles sensitifs* (acouphènes, dysgueusie, paresthésie)
- *Troubles rénaux et urinaires* (dysurie, pollakiurie, incontinence)
- *Troubles cardiovasculaires* (hypotension, bradycardie)
- *Troubles métaboliques* (hypertriglycémie, hyper ou hypoglycémie, prise ou perte de poids)
- *Troubles respiratoires* (troubles pulmonaires, syndrome d'apnée du sommeil)
- *Syndrome de sevrage*
- *Troubles sexuels* (trouble de l'érection)
- *Troubles hépatobiliaires* (cholestase, cytolyse)

- *Troubles oculaires* (difficultés d'accommodation)

Les effets indésirables rapportés les plus importants sont les troubles neurologiques (syndrome des jambes sans repos) ainsi que les troubles psychiatriques.

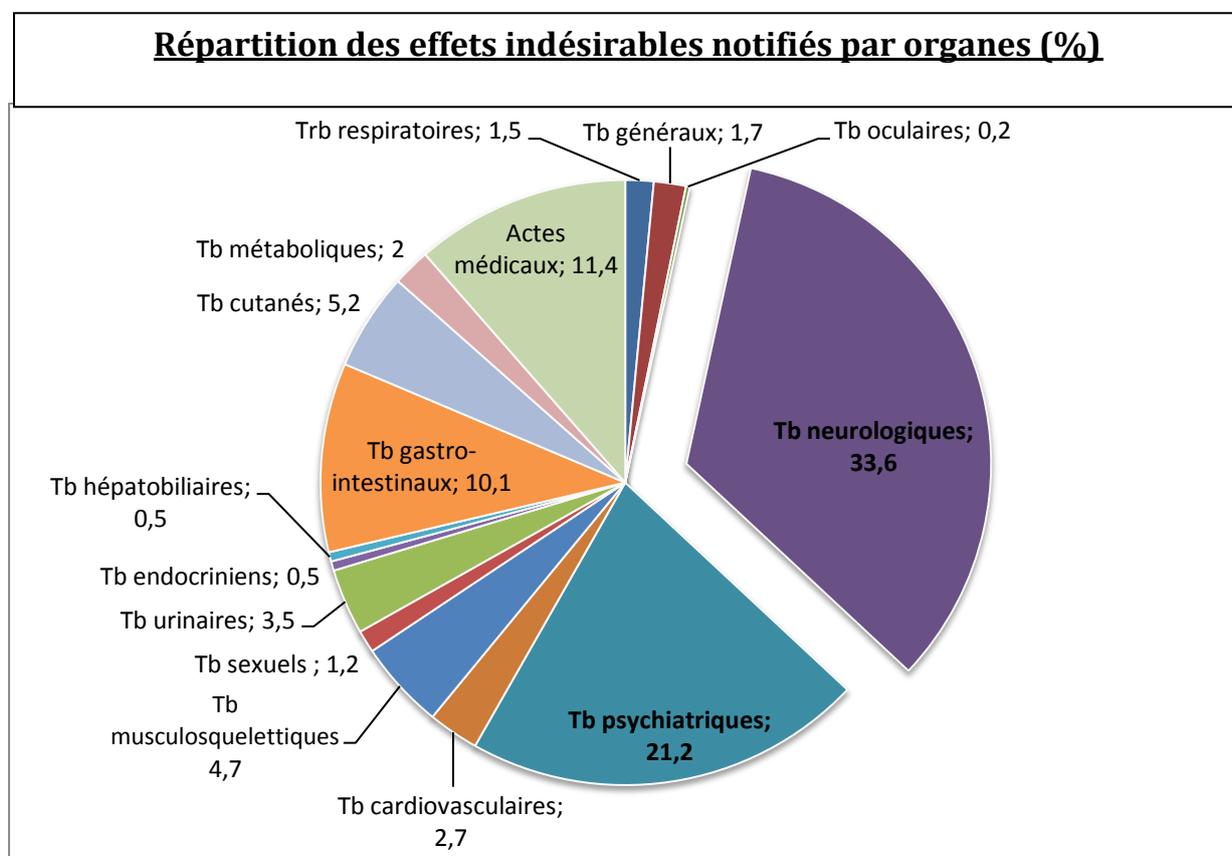


Figure 8 : Répartition des effets indésirables notifiés par organe (%)

Adapté d'après Villier (2013) [41]

Données colligées par le Centre régional de pharmacovigilance de Grenoble

Ces effets sont en augmentation, ce qui peut être dû à l'augmentation des notifications spontanées par les professionnels de santé grâce à la mise en place de la RTU. Mais ces effets indésirables ne doivent pas être la raison de l'arrêt du traitement par le baclofène [41].

Selon les recommandations de l'ANSM, pour diminuer les risques de survenue de ces effets indésirables, plusieurs mesures de minimisation des risques sont à suivre [41] :

- Bien choisir les patients éligibles au traitement
- Recommander une évaluation cognitive avant la mise en route du traitement pour ensuite évaluer les vrais effets du baclofène sur le comportement addictif du patient
- Eduquer les patients quant aux risques d'effets indésirables, les modalités de prise (augmentation et diminution progressive des doses), le respect des prescriptions médicales
- Visite médicale hebdomadaire en début de traitement
- La prescription pluridisciplinaire (CAMTEA¹⁴) semble être la mesure la plus efficace pour minimiser les risques d'effets indésirables.

Des effets indésirables similaires aux précédents ont été rapportés dans divers articles scientifiques : [54], [55].

7- [Protocoles d'études en cours](#)

Deux essais cliniques ont été mis en place à la suite de la publication des résultats du Docteur Ameisen :

[7.1 Alpadir \(14/11/2012\)](#) [56]

C'est un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle incluant au total 316 patients.

Objectifs :

L'objectif principal de cet essai est **d'évaluer l'efficacité du baclofène à la dose de 180 mg/jour (en trois prises) versus placebo dans le maintien de l'abstinence des patients alcoolo-dépendants pendant une durée de 20**

¹⁴Consultations d'Avis Multidisciplinaires de Traitements d'Exception en Addictologie. Il s'agit d'un dispositif collégial de prescription hors AMM des addictologues du Nord-Pas de Calais, mis en place en 2010 à Lille, permettant d'optimiser le repérage ainsi que le signalement des effets indésirables dus aux prescriptions hors AMM. Ce dispositif permet aussi de relayer les médecins qui ne veulent pas prescrire le baclofène à leurs patients.

semaines de traitement, du début de la 5^{ème} semaine (phase d'augmentation des posologies) à la fin du 6^{ème} mois de traitement (après sevrage sur les patients bénéficiant d'un accompagnement psychologique). La durée de l'essai est de 7 mois (6 mois de traitement et 1 mois de suivi).

Il y a quatre autres objectifs secondaires à savoir :

→ Comparer entre les deux groupes **le maintien de l'abstinence en fonction de la phase de traitement, de la sévérité de la dépendance et du niveau de consommation antérieur au sevrage**

→ **Déterminer les caractéristiques des consommations des patients n'ayant pas maintenu une abstinence complète**

→ **Etudier l'évolution de l'addiction**

→ Evaluer la **tolérance du traitement pendant toute la durée de l'étude.**

Recrutement

Le recrutement des patients a été réalisé dans environ une quarantaine de centres spécialisés, hospitaliers ou ambulatoires, en addictologie en France.

Critères d'inclusion : hommes ou femmes (**plus de 18 ans** avec une contraception efficace), **alcoolo-dépendants**, ayant fait au **minimum une tentative de maintien de l'abstinence** et désireux de maintenir une abstinence complète et durable. La dernière consommation d'alcool doit dater de **trois jours et au maximum de 14 jours** avant l'inclusion dans l'étude.

Critères de non-inclusion :

→ Les patients ayant **déjà été traités par le baclofène** et/ou **possédant une ou plusieurs autres dépendances**, actuelles ou dans les 12 mois précédents, autre que l'alcool (excepté le tabac)

→ Les patients **allergiques** à l'un des médicaments expérimentaux

→ La **prise simultanée d'un ou plusieurs médicaments d'aide au maintien de l'abstinence**

- Les patients souffrant d'une **insuffisance rénale, cardiaque ou pulmonaire sévère**
- Les patients souffrant d'une **épilepsie ou ayant des antécédents de crise comitiale**
- Un **traitement parallèle par des psychotropes** (sauf antidépresseurs à dose stable depuis 2 mois, diazépam et oxazépam)
- Une **maladie psychiatrique sévère**
- Un **risque suicidaire ou antécédent suicidaire**
- Un patient présentant une **contre-indication** à la prise de baclofène (intolérance au gluten car présence d'amidon de maïs).

Schéma d'instauration et d'arrêt du baclofène

Les posologies du baclofène devront être instaurées de façon croissante pendant les 7 premières semaines de traitement : si un ou plusieurs effets indésirables apparaissent, la dose est maintenue à la dose maximale tolérée.

- Après avoir atteint la dose efficace, elle sera maintenue pendant 17 semaines.
- Ensuite la posologie sera progressivement diminuée jusqu'à l'arrêt total en deux semaines.

Résultats

Les résultats attendus seront exprimés en **pourcentage de patients, dans chacun des deux groupes, ayant maintenu de façon continue une abstinence complète pendant 20 semaines.**

[7.2 Bacloville \(05/2012\)](#) [57]

C'est une étude randomisée en double aveugle versus placebo, multicentrique (9 régions) incluant au total 304 patients (152 patients dans le groupe baclofène et 152 patients dans le groupe placebo).

Les patients sont suivis pendant un an avec deux consultations le premier mois et le dernier mois, puis une consultation par mois les autres mois.

Objectifs

L'objectif principal est de **montrer l'efficacité à un an du baclofène comparé au placebo.**

Les objectifs secondaires sont :

- **Déterminer la posologie optimale du baclofène**
- Evaluer **la tolérance du baclofène** en recherchant tous les effets secondaires liés aux posologies élevées
- **Définir les profils des patients répondant correctement à la molécule.**

Recrutement

L'étude se déroule dans 9 régions et 50 médecins participent à l'étude Bacloville : Lille, Paris, Seine saint-denis, Strasbourg, Rennes, Poitiers, Avignon, Montpellier, Nice.

Critères d'inclusion : hommes et femmes (contraception efficace) âgés de **18 à 65 ans, alcoolo-dépendants**, volontaires pour participer à l'essai, sevrés ou non, **ayant pris ou non des traitements possédant l'AMM pour le sevrage de l'alcool et ou le maintien de l'abstinence.**

Critères de non inclusion :

- Patients **ayant déjà été traités par le baclofène**
- Patiente **enceinte ou allaitante**
- Patient ayant une **porphyrie**
- Patient ayant une **maladie de parkinson**
- Patient souffrant **d'épilepsie**
- **Pathologie(s) psychiatrique(s) grave associée(s)**

→ **Pathologie somatique grave**

→ **Sans Domicile Fixe**

→ Capacités intellectuelles limitées (**tutelle/curatelle**)

→ Patient **incapable de tenir à jour le carnet de suivi**.

Schéma d'instauration et d'arrêt

L'augmentation des doses est progressive avec des paliers de 5 mg tous les trois jours en fonction de l'efficacité et de la tolérance : l'objectif maximal est de **300 mg/jour**.

Un appel téléphonique est réalisé tous les 15 jours durant la phase de croissance du traitement quand la dose prescrite est supérieure à **200 mg /jour**.

A chaque consultation, le carnet de suivi sera analysé avec le patient et les données manquantes seront recherchées puis complétées.

Un bilan biologique (NFS, γ -GT, transaminases, CDT) est effectué au début de l'étude, à 6 mois et à la fin de l'étude.

Aux consultations du 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois, les échelles d'anxiété, de dépression, du craving et de la qualité de vie sont remplies.

A la fin de l'étude, après la levée de l'insu, les patients sous baclofène et souhaitant l'arrêter, seront suivis pendant le mois qui suivra l'arrêt total du baclofène avec un recueil des effets indésirables pendant toute la durée de l'étude.

Résultats

Les résultats seront exprimés en **pourcentage de patients ayant une consommation à faible niveau de risque ou nulle à un an dans chacun des deux groupes**.

En attendant les résultats de ces 2 essais cliniques, une recommandation temporaire d'utilisation est mise en place le 14 Mars 2014, permettant ainsi aux médecins (sans restriction de prescripteurs) de prescrire ce médicament à leurs patients en toute légalité.

8- [Efficacité du baclofène dans l'alcool-dépendance](#)

[8.1 Efficacité dose-dépendante](#)

Une étude a été réalisée à l'aide de 42 patients : trois groupes de patients ont été créés pour une durée totale de 12 semaines:

- le premier groupe reçoit le placebo
- le second reçoit le baclofène à la dose de 10 mg trois fois par jour
- le dernier reçoit aussi le baclofène mais à la dose de 20 mg trois fois par jour.

Que ce soit à la posologie journalière de 30 mg ou 60 mg, le baclofène montre une efficacité significativement supérieure à celle du placebo.

Les résultats ont montré qu'à la dose de 10 mg trois fois par jour, le baclofène diminue de 53% le nombre de verres par jour contre 68% à la dose de 60 mg par jour.

Les auteurs ont ainsi démontré l'efficacité supérieure du baclofène à la dose journalière de 60 mg comparée à 30 mg par jour. Cette recherche a permis de démontrer une relation dose-effet en ce qui concerne l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance [58].

[8.2 Posologies utilisées](#)

Le baclofène est capable de réduire la quantité d'alcool consommée ainsi que le craving à des doses élevées comprises entre 140 et 270 mg par jour [47].

De plus, cette molécule a été étudiée dans le traitement de l'alcool-dépendance à des doses plus faibles à raison de 30 mg par jour pendant 4

semaines : cette étude a été réalisée chez 10 patients alcoolo-dépendants. Il a ainsi été démontré une diminution significative du craving et de la consommation d'alcool comparé au groupe contrôle recevant le placebo [59].

Dans un autre essai, 84 patients atteints de cirrhose et d'alcoolo-dépendance ont été inclus et répartis en deux groupes : 42 patients ont reçu le baclofène à la dose de 30 mg par jour pendant 3 mois (groupe 1) alors que les 42 autres patients ont reçu la placebo (groupe 2) . Les résultats de cette étude ont montré que 71% (30 patients) des patients du groupe 1 étaient encore abstinents 3 mois après contre seulement 29% (12 patients) dans le groupe 2. La durée de l'abstinence dans le groupe 1 est significativement supérieure à celle du groupe 2 (62,8 jours contre 30,8). Dans cette étude, ont été inclus des patients atteints de cirrhose chez lesquels aucun médicament anti-craving ne peut être utilisé habituellement de part le métabolisme hépatique de ces molécules : ce qui prouve que le baclofène est bien toléré, plus particulièrement sur le plan des effets indésirables hépatiques [48].

Par ailleurs, une autre étude se basant sur les mêmes doses de baclofène que la précédente versus placebo chez 80 patients alcoolo-dépendants répartis en deux groupes n'a montré aucune différence entre les deux groupes au niveau de la durée de l'abstinence ou de la consommation d'alcool [60].

[8.3 Comparaison d'efficacité](#)

Les benzodiazépines sont les molécules de choix utilisées dans la prévention ou le traitement du syndrome de sevrage. Cette étude s'est axée sur la comparaison de l'efficacité, de la tolérance et de la sécurité d'emploi du baclofène à celles du diazépam (molécule de choix utilisée dans le syndrome de sevrage).

Trente-sept patients ont été inclus dans cette étude et ont été divisés en deux groupes :

- le groupe 1 (18 patients) se voit administrer par voie orale le baclofène à la dose de **30 mg/jour** pendant 10 jours consécutifs
- le groupe 2 (19 patients) reçoit le diazépam à la posologie de **0.5-0.75 mg/kg/jour** pendant six jours consécutifs.

Dans les deux groupes, les symptômes de sevrage (transpiration, anxiété et tremblements) s'atténuent sans différence significative entre les deux molécules. De plus les deux molécules calment l'agitation avec cependant une action un peu plus rapide du diazépam.

Les auteurs en ont conclu que le baclofène est une nouvelle molécule efficace pour le traitement du syndrome de sevrage simple [61].

8.4 Accoutumance

L'utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance n'entraîne **aucune addiction** [62].

Cependant, l'arrêt du traitement devra être progressif car s'il est trop brutal, un syndrome de sevrage peut apparaître. Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés sont : **troubles neuromusculaires** (spasticité, dyskinésie, rhabdomyolyse, paresthésie, convulsions), **prurit, dysautonomie** (hyperthermie, hypotension), **troubles de la conscience et du comportement** (état confusionnel, anxiété), **coagulopathie** [43].

3^{ème} partie :

Etude de dossiers du Centre
Hospitalier Henri Laborit de
Poitiers

Etude dossiers CHHL

1- Objectif

L'objectif de notre étude est de comparer une population de patients alcoolo-dépendants traités par baclofène aux données de la littérature et à celles du système national de Pharmacovigilance.

Pour cela, nous nous sommes intéressés à une population de 63 patients traités par baclofène dans la prise en charge de leur alcoolo-dépendance. Nous allons étudier leur répartition en fonction du sexe, de leur âge, de la dose de baclofène utilisée, de la nature et de l'importance des effets indésirables déclarés, de la présence ou non de traitements coexistants, des pathologies éventuellement associées, de la présence éventuelle d'antécédents familiaux et de la présence d'addictions supplémentaires.

2- Matériel et méthode

Nous avons travaillé sur une population de 63 patients actuellement suivis au Centre Hospitalier Henri Laborit (CHHL) de Poitiers et traités par baclofène pour la prise en charge de leur alcoolo-dépendance. Les dossiers cliniques ont été répertoriés par requête informatique à partir du critère de présence du baclofène dans leur traitement sur une durée de un an au Département d'information médicale dirigé par le Docteur BOUET.

3- Résultats

3.1 Etude de la proportion Hommes/femmes

Sur les 63 patients traités par baclofène, 43 sont des hommes (68%) et 20 sont des femmes (32%).

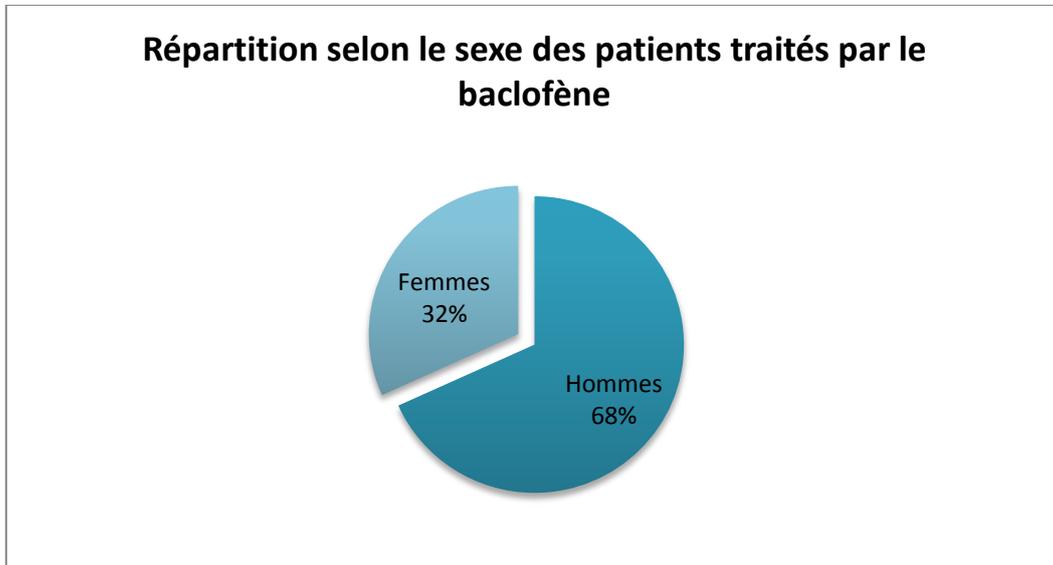


Figure 9 : Répartition des patients traités par baclofène en fonction du sexe

3.2 Age de la population

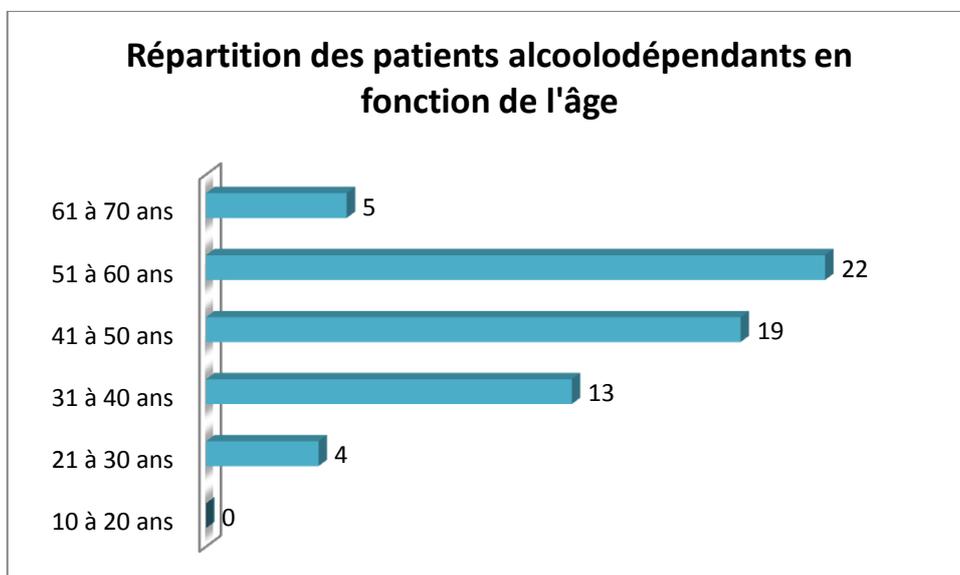


Figure 10 : Répartition des patients alcoolodépendants en fonction de l'âge

Nous pouvons constater que tous les patients de notre étude ont plus de 20 ans.

La plus faible proportion de patients alcoolo-dépendants se trouve chez les moins de 30 ans. Entre 31 et 60 ans, il y a une augmentation parallèle à l'âge : le pic est atteint dans la tranche d'âge 51-60 ans (22 patients).

En étudiant la répartition des patients alcoolo-dépendants en fonction du sexe, les résultats sont les suivants :

- Pour les femmes, nous observons également un pic entre 51-60 ans (huit patientes). De plus, il y a une franche augmentation à partir de la tranche d'âge 31-40 ans.

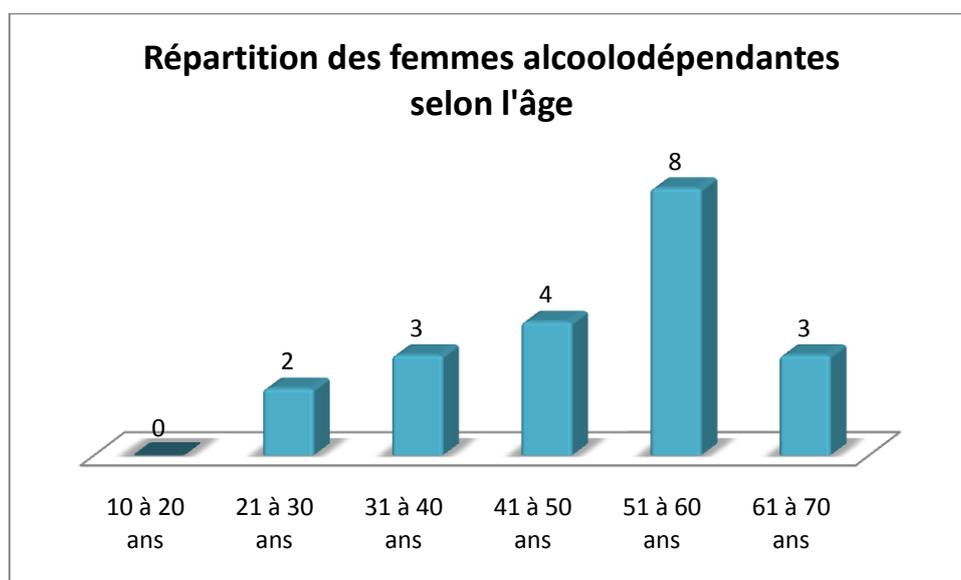


Figure 11 : Répartition des femmes alcoolo-dépendantes selon l'âge

- Chez les hommes, l'augmentation est parallèle à l'âge des patients jusqu'à la tranche d'âge 41-50 ans, qui correspond au pic (15 hommes soit 34,9%).

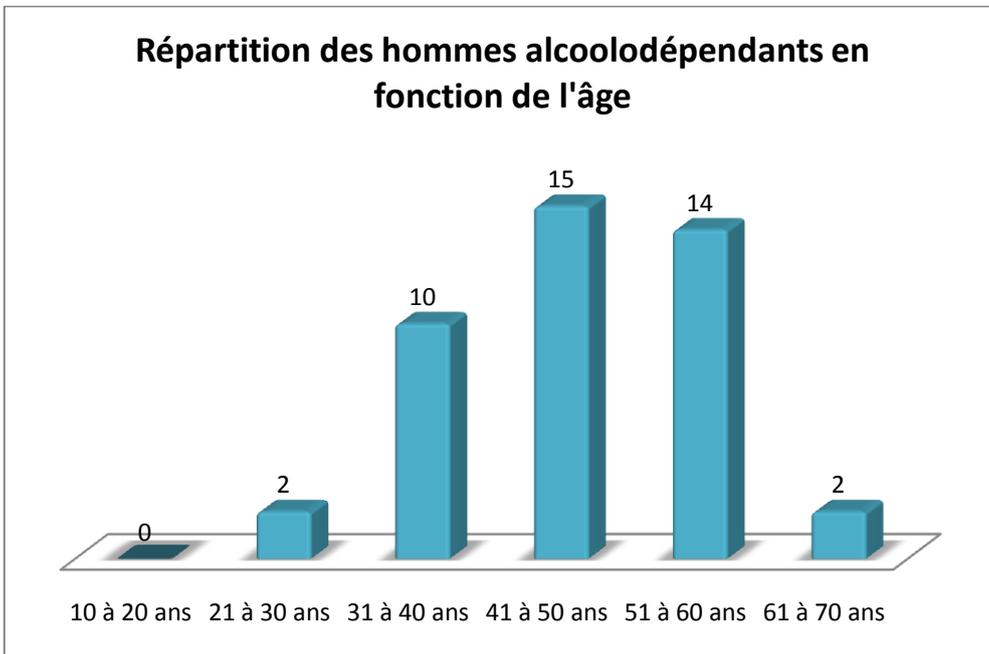


Figure 12 : Répartition des hommes alcoolodépendants en fonction de l'âge

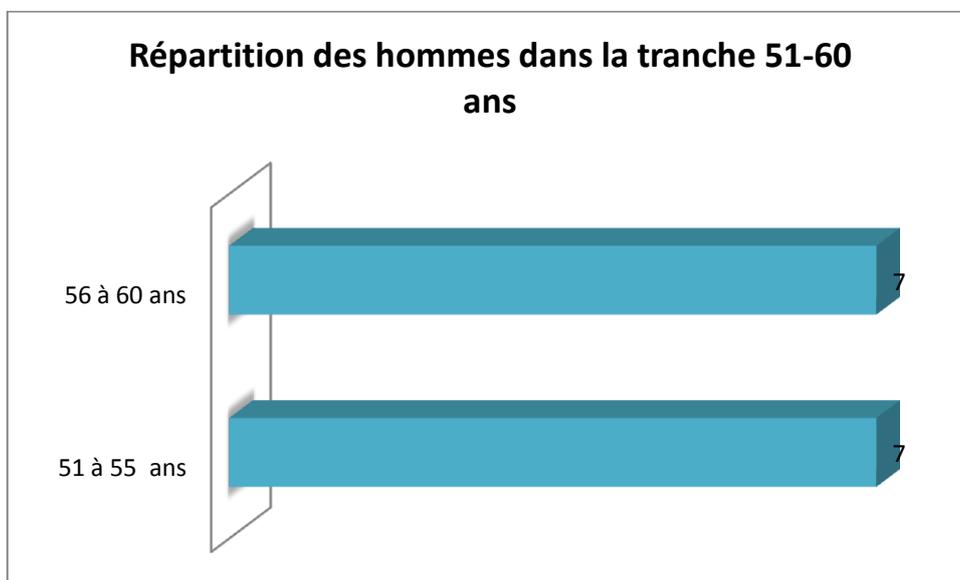


Figure 13 : Répartition des hommes alcoolodépendants dans la tranche d'âge 51-60 ans

Dans notre groupe de patients, il y a autant d'hommes entre 51-55 ans qu'entre 56-60 ans : il y a alors une forte diminution du nombre d'hommes alcoolodépendants à partir de 60 ans.

3.3 Etude des doses journalières de baclofène dans l'alcoolodépendance

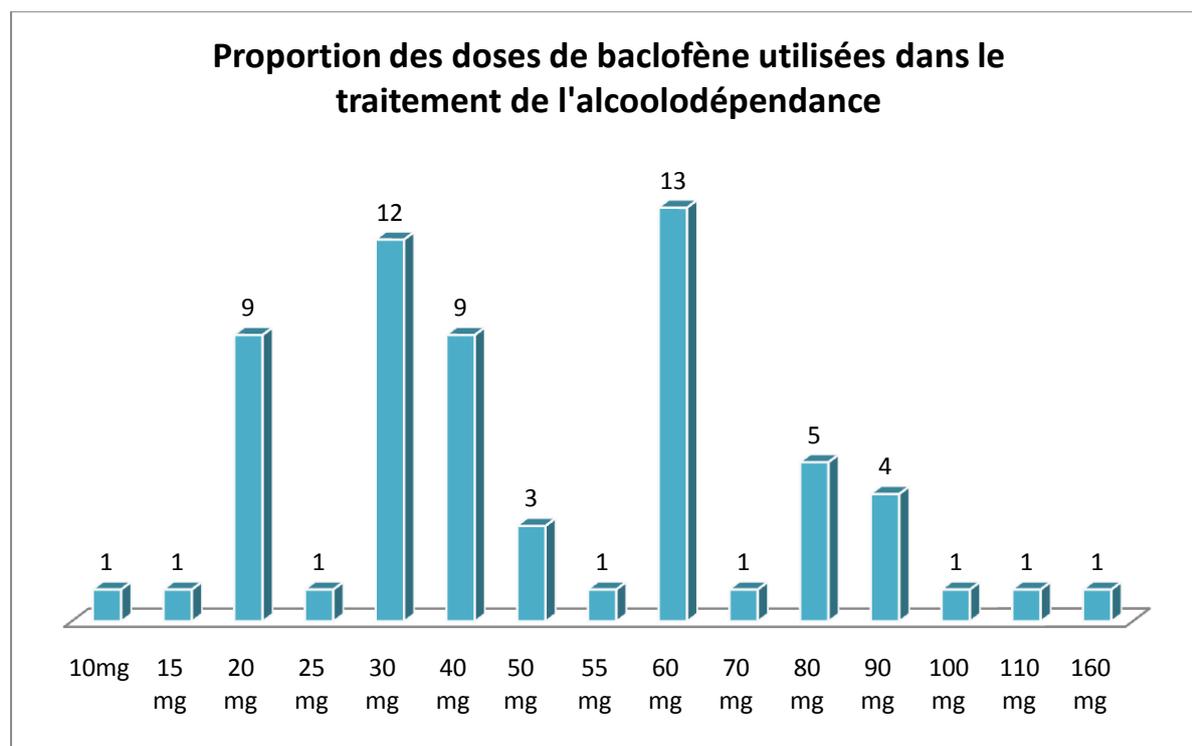


Figure 14 : Proportion des doses de baclofène utilisées dans le traitement de l'alcoolodépendance

Plus de 50% des patients ont une dose de baclofène inférieure ou égale à 40 mg/jour :

- Les deux doses les plus fréquemment prescrites dans cette population de patients sont de **30 mg/jour**, soit trois comprimés (12 patients soit 19%) et **60 mg/jour** soit six comprimés (13 patients soit 20,6%).

- Par ailleurs, la dose la plus élevée est de **160 mg/jour** soit 16 comprimés alors que celle la plus faible est **10 mg/jour** (un comprimé).

Ce graphique permet de déduire que la dose médiane est de **40 mg/jour** et la dose moyenne est de **51 mg/jour** (51,35 mg/jour plus précisément).

3.4 Observations des effets indésirables

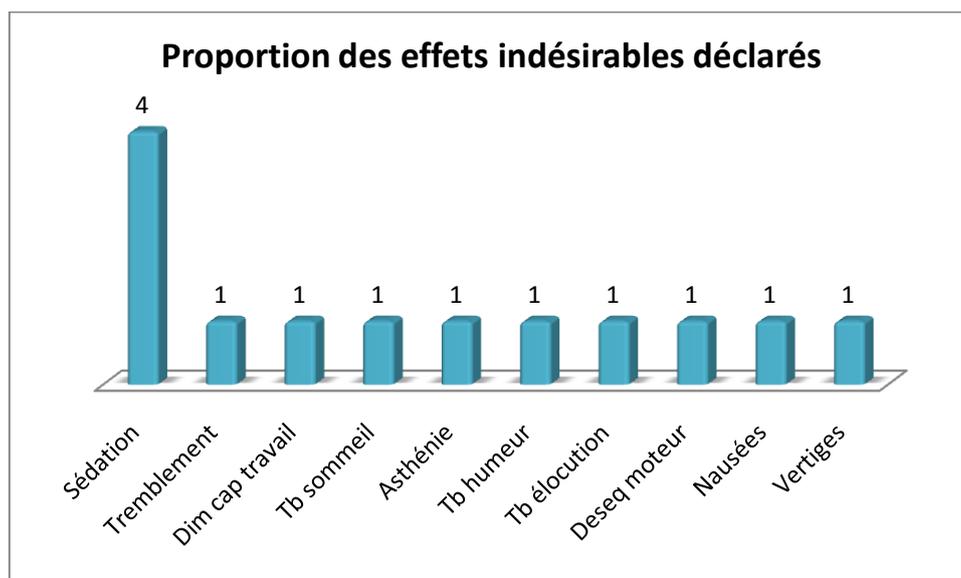


Figure 15 : Analyse des effets indésirables déclarés par les patients

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté par les patients est la **sédation** (30,8%). Pour les autres, une proportion de 7,7% est observée.

Dans ce tableau, les effets indésirables sont classés en fonction des doses pour lesquelles ils ont été observés :

Posologie de baclofène (mg/jour)	Effets indésirables déclarés
10	Trouble de l'élocution Déséquilibre moteur
20	Tremblements Diminution des capacités de travail
30	Nausées
60	Trouble du sommeil Asthénie Trouble de l'humeur Sédation
80	Vertiges
90	Sédation
100	Sédation

Tableau 3: Classement des effets indésirables par doses

3.5 Etude des pathologies associées

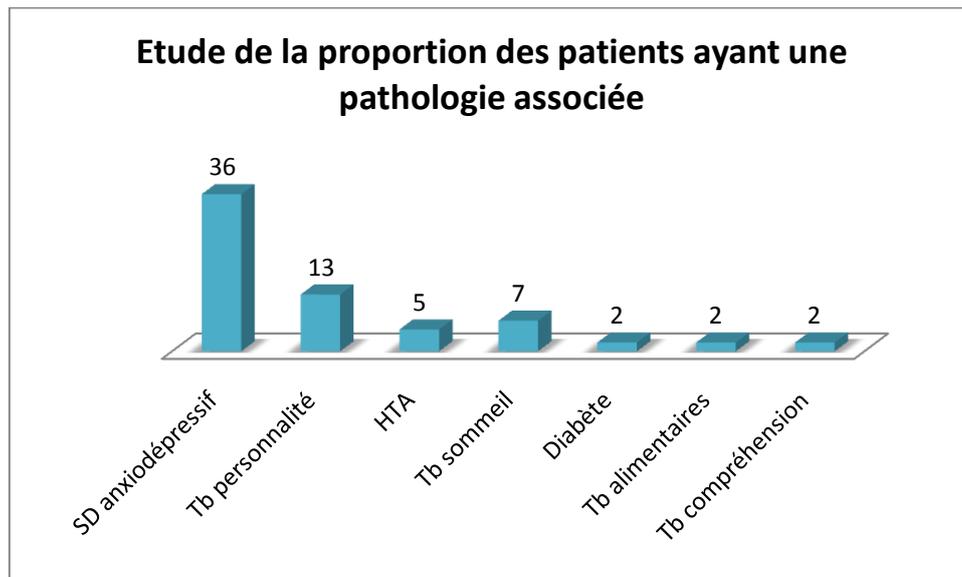


Figure 16 : Etude de la proportion des patients sous baclofène ayant une pathologie associée

- Un syndrome anxiodépressif est présent chez 36 patients (57%).
- Treize patients (20,6%) souffrent de troubles de la personnalité.
- Sept patients présentent des troubles du sommeil (11,1%).
- Cinq patients (8%) possèdent une hypertension artérielle (HTA).
- Une même proportion de patients (deux patients soit 3,2%) possède un diabète non insulino-dépendant (DNID), ou des troubles alimentaires ou des troubles cognitifs.

3.6 Antécédents familiaux d'alcoolodépendance

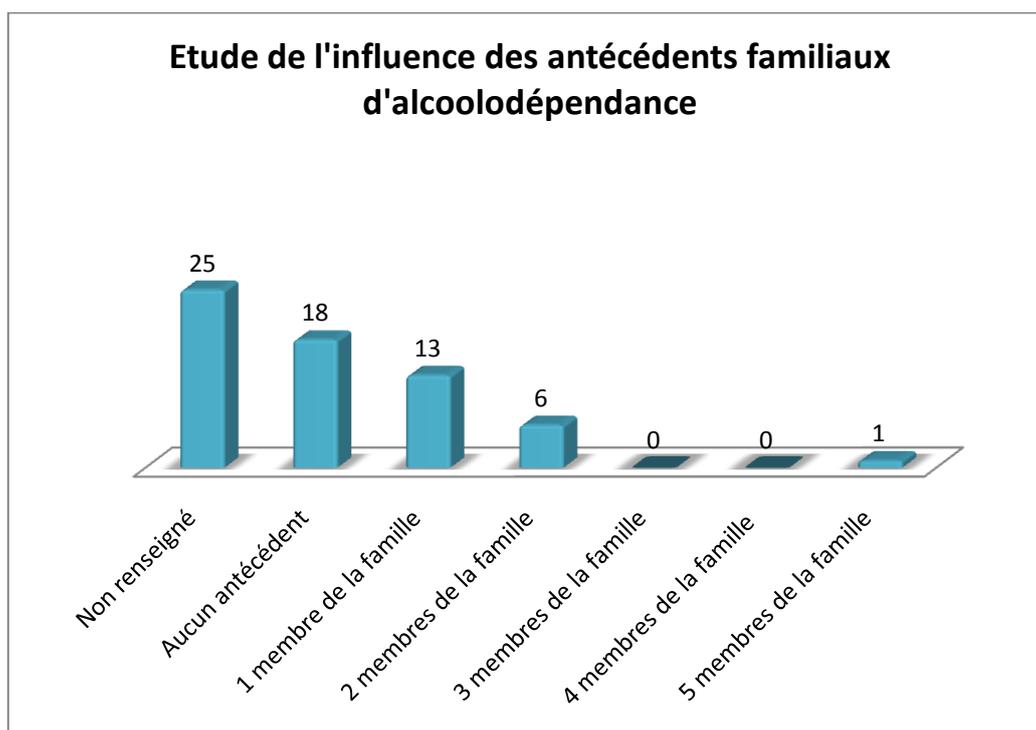


Figure 17 : Etude de l'influence des antécédents familiaux d'alcoolodépendance

- Parmi les 63 dossiers pris en compte, 18 patients ne possèdent aucun cas d'alcoolodépendance au sein de leur famille.
- En revanche, 20 patients possèdent des antécédents d'alcoolisme dans leur famille :
 - **Treize patients** (65%) possèdent un membre de la famille qui a été ou qui est alcoolique à savoir le père, la mère ou un oncle.
 - **Six patients** (30%) possèdent deux membres de la famille connus pour leur alcoolodépendance : pour quatre patients, il s'agit des deux parents et pour les deux autres, il s'agit du père et d'un oncle.
 - **Un patient** (10%) possède 4 membres de sa famille alcoolodépendants : il s'agit du père, du grand-père, d'un oncle, d'une tante et d'une sœur.

A noter qu'il n'y a aucune information concernant les antécédents familiaux pour 25 patients.

Donc sur les 38 patients pour lesquels ces informations existent, **52,6%** possèdent des antécédents d'alcool-dépendance au sein de leur famille alors **47,4%** des patients n'en possèdent pas.

3.7 Influence de l'environnement familial

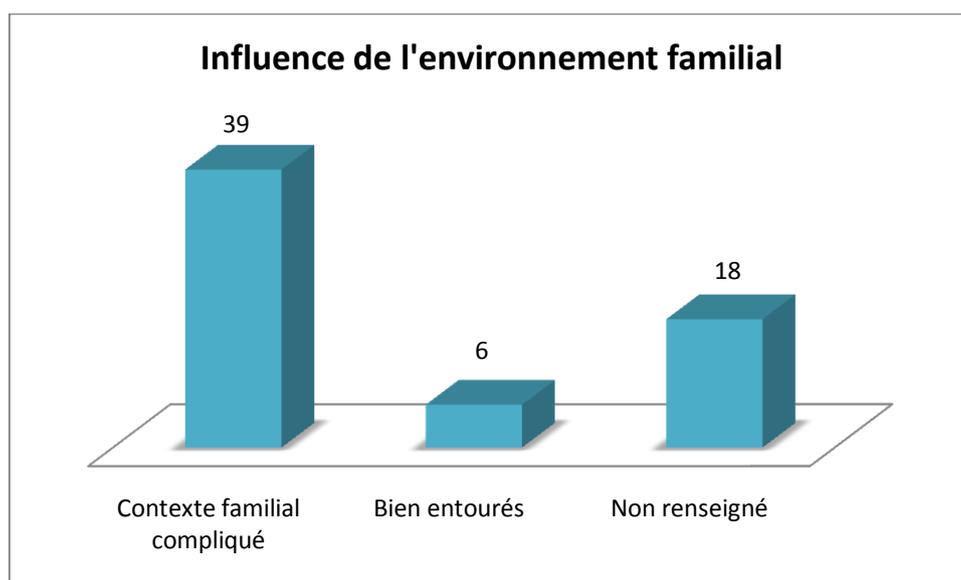


Figure 18 : Etude de l'influence de l'environnement familial

- **Trente-neuf patients** (61,9%) possèdent un climat familial compliqué à savoir : violences conjugales, séparation conjugale, conflit avec un ou plusieurs membres de la famille, une maltraitance pendant l'enfance, une carence affective pendant l'enfance, le décès d'un proche entraînant un sentiment de culpabilité, la perte précoce des parents, un isolement social important ou encore l'alcoolisme du conjoint.

- **Pour six patients** (9,5%), l'environnement familial est sans problème.

Sur les 45 dossiers renseignés, **86,7%** des patients vivent dans un climat familial compliqué et **13,3%** des patients sont bien entourés.

3.8 Etude de la présence d'autres addictions

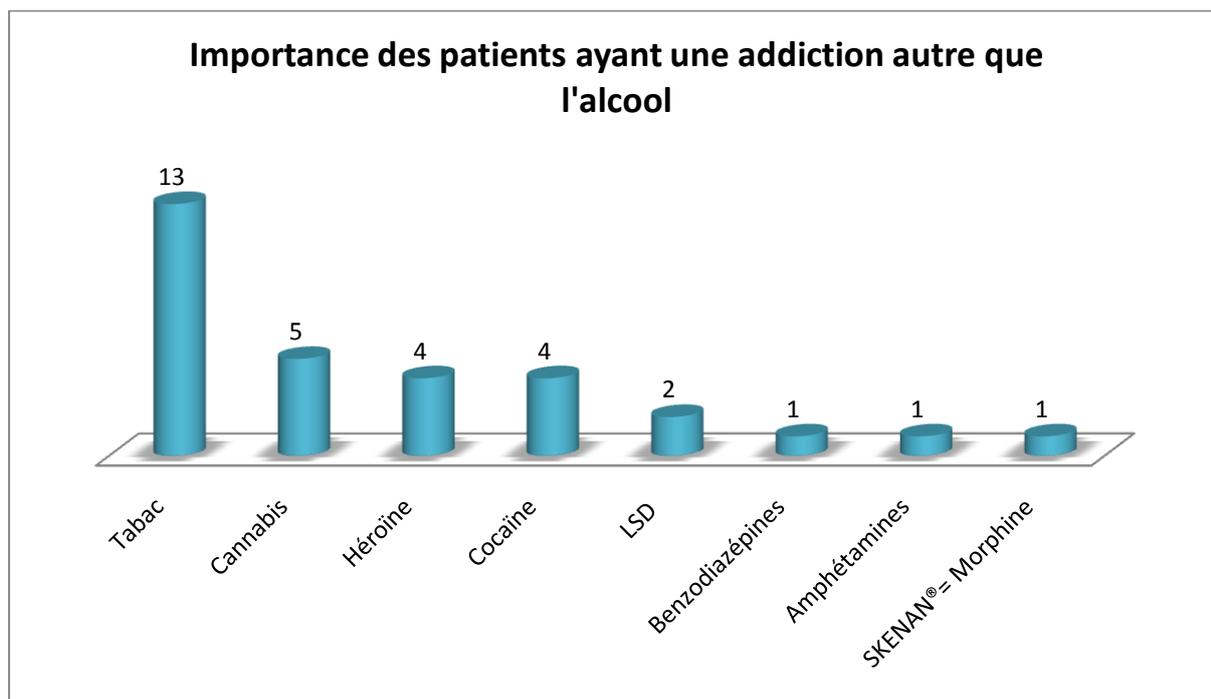


Figure 19 : Etude de l'importance des patients ayant une addiction autre que l'alcool

Le graphique ci-dessus ne différencie pas le type d'association à savoir alcool/tabac, alcool/cannabis, alcool/tabac/cannabis, etc.

- **Treize patients** (20,6%) déclarent fumer de façon régulière, correspondant à 41,9% des addictions.

- **Cinq patients** (7,9%) avouent consommer régulièrement du cannabis soit 16,1% des addictions.

- **Quatre patients** (6,3%) consomment ou ont consommé de la cocaïne et/ou de l'héroïne soit respectivement 12,9% des addictions.

- Le LSD (Diéthylamide de l'acide lysergique) est consommé par **2 patients** (3,2%) soit 6,5% des addictions.

- Les amphétamines sont consommées par **un patient** de l'étude (1,6%) ainsi que SKENAN® (Morphine) et les benzodiazépines, ce qui correspond respectivement à **3,2%** des addictions.

Parmi les associations observées dans notre étude, deux se démarquent très nettement : l'association alcool/tabac (**10 patients**) et l'association alcool/cannabis (**trois patients**).

Pour ces deux principales associations, nous avons étudié leur répartition en fonction de l'âge des patients :

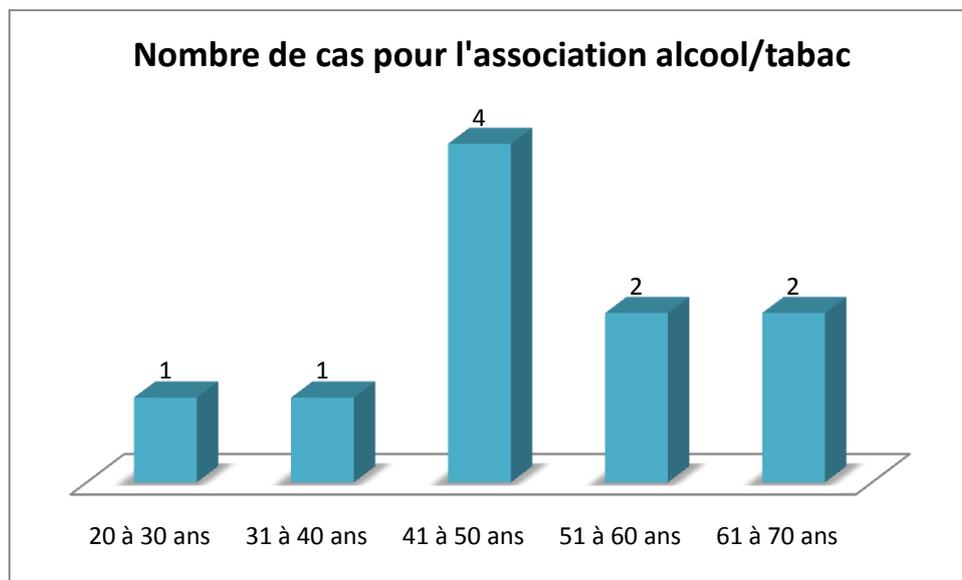


Figure 20 : Nombre de cas pour l'association alcool/tabac

- Dans l'association alcool/tabac, nous avons un pic dans la tranche d'âge **41-50 ans** (quatre patients).

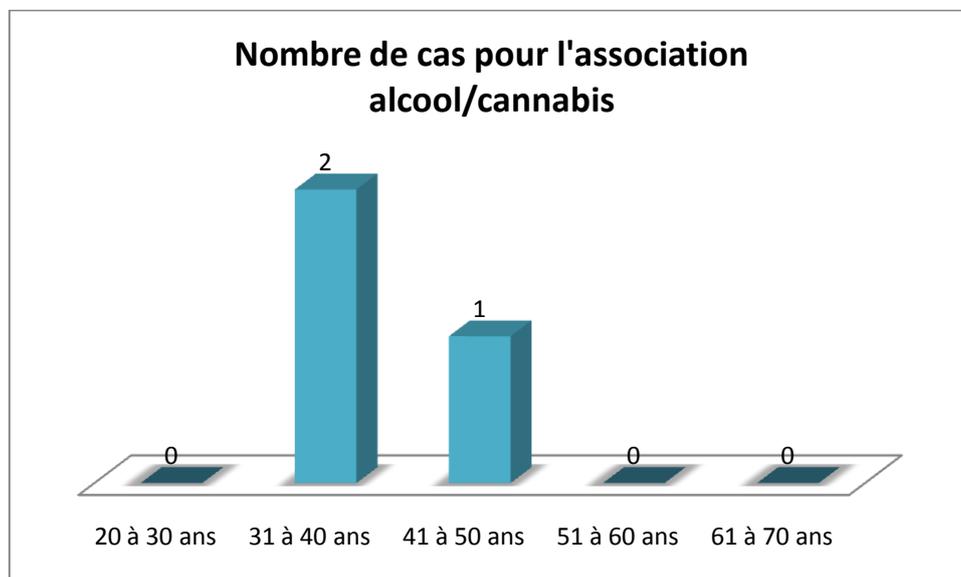


Figure 21 : Nombre de cas pour l'association alcool/cannabis

- Le pic de consommation associée alcool/cannabis se situe dans la tranche d'âge **31-40 ans** (deux patients).

4- Discussion

4.1 Interprétation de l'âge

• Femmes

Selon l'IRDES¹⁵, seulement 2% des femmes sont des consommatrices à risque chronique : de plus, ils ont pu constater que le nombre de patientes alcoolo-dépendantes augmente à partir de la tranche 35-44 ans, jusqu'à atteindre un maximum entre 55-64 ans [63].

Les observations de notre étude sont cohérentes avec celles réalisées par l'IRDES : l'IRDES a observé un pic de femmes alcoolo-dépendantes entre 55-64 ans, coïncidant avec celui des femmes alcoolo-dépendantes traitées par baclofène de notre étude (Figure 11).

¹⁵Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé

Ce pic pourrait être lié à une augmentation de la survenue de dépression chez les femmes au moment de la ménopause : une étude a montré une association entre la ménopause et une augmentation des symptômes dépressifs [64].

• **Hommes**

D'après les données de l'IRDES, les hommes ne consomment pas de façon chronique l'alcool avant 25 ans et à partir de 65 ans : à partir de 25 ans, il y a une augmentation parallèle du risque de chronicité jusqu'à 64 ans [63].

Or, dans notre étude, le plus jeune patient a 24 ans (Figure 12).

Le constat réalisé par l'IRDES n'est donc pas en accord avec celui de notre étude : le pic d'hommes traités par baclofène dans notre étude (Figure 12) atteint son maximum entre 41-50 ans. De plus, un patient de moins de 25 ans souffre d'alcool-dépendance ce qui est en contradiction avec les données de l'IRDES. Les patients de notre étude sont plus jeunes que les patients alcool-dépendants non traités par baclofène.

[4.2 Etude de la dose journalière de baclofène](#)

D'après les données 2013 du Comité Technique de Pharmacovigilance d'Avril 2013, les données concernant les posologies utilisées sont les suivantes [41] :

- La dose minimale utilisée est de 10 mg/jour
- La dose maximale utilisée est de 400 mg/jour
- La médiane est de 90 mg/jour
- La moyenne est de 135 mg/jour

La dose médiane de baclofène utilisée a diminué entre 2012 et 2013 car elle est passée de 120 mg/jour à 90 mg/jour [65].

• Dans notre étude (Figure 14), les doses ne sont pas identiques à celles des données de Pharmacovigilance sauf la dose minimale.

- De plus, la médiane est de **40 mg/jour**, soit deux fois moins que celle des données du Comité de Pharmacovigilance.

- La posologie moyenne quotidienne de baclofène utilisée dans notre étude est égale à 51 mg : elle est donc nettement inférieure à celle obtenue par le Comité de Pharmacovigilance (135mg).

Les posologies utilisées par le Centre Hospitalier Henri Laborit sont nettement inférieures à celles du Comité de Pharmacovigilance.

On peut expliquer ces différences par le fait que le nombre de patients pour notre étude est bien inférieur aux nombres de données récoltées par le Centre de Pharmacovigilance.

[4.3 Etude des effets indésirables déclarés](#)

Selon les données 2013 de Pharmacovigilance, les effets indésirables les plus notifiés aux doses utilisées dans le traitement de l'alcoololo-dépendance sont les troubles neuropsychiatriques [65].

Dans notre étude (Figure 15), la **sédation** a été l'effet indésirable le plus déclaré (**30,8%**). D'autres troubles neuropsychiatriques ont été subis par quelques patients :

- des tremblements (7,7%)
- des troubles du sommeil (7,7%)
- des troubles de l'humeur (7,7%)
- des déséquilibres moteurs (7,7%)
- des vertiges (7,7%)
- une asthénie (7,7%)
- une diminution des capacités de travail (7,7%).

De plus, des troubles gastro-intestinaux (**nausées**) ont été rapportés à hauteur de 7,7% des effets indésirables.

Donc les résultats de l'analyse des effets indésirables déclarés par les patients de notre étude sont proches de ceux du compte rendu de Pharmacovigilance.

Effets indésirables [42] (Pharmacovigilance)	Dose (mg/jour)	Effets indésirables (Etude)
	10	Trouble de l'élocution Déséquilibre moteur
Tremblements Troubles du sommeil (jusqu'à 420 mg/jour) Trouble de l'élocution Vertiges	15	
Sédation	20	Tremblements Diminution des capacités de travail
Troubles de l'humeur (jusqu'à 120 mg/jour) Asthénie (jusqu'à 90 mg/jour)	30	Nausées
	60	Troubles du sommeil Asthénie Troubles de l'humeur Sédation
	80	Vertiges
	90	Sédation
	100	Sédation
Troubles de l'élocution	200	
Sédation	300	

Tableau 4 : Comparaison des données de Pharmacovigilance et de notre étude concernant la survenue des effets indésirables selon les doses de baclofène utilisées

Les effets indésirables signalés par les patients de notre étude ont été notifiés dans les données des Centres de Pharmacovigilance : cependant, ils apparaissent pour des doses de baclofène différentes [41].

Ces différences peuvent s'expliquer par l'inégalité du nombre de patients dans le groupe Pharmacovigilance et dans celui de notre étude. De plus, les posologies utilisées au sein du Centre Hospitalier Henri Laborit sont inférieures à celles des données récoltées par les centres de Pharmacovigilance.

La survenue des effets indésirables entraîne l'arrêt définitif du traitement dans **28,8%** des cas et la diminution de la posologie n'intervient que dans **11,9%** des cas [63].

4.4 Pathologies associées à l'alcool-dépendance

Pathologie	Nombre de patients atteint de la pathologie
SD anxio-dépressif	36 (57%)
Hypertension artérielle	5 (7,9%)
Diabète	2 (3,2%)
Goutte	2 (3,2%)
Troubles du sommeil	7 (11,1%)
Troubles de la personnalité	13 (20,6%)

Tableau 5 : Etude des pathologies associées à l'alcool-dépendance

Une étude, comparant un groupe de 1308 patients alcool-dépendants à un groupe témoin de 1018 personnes, a pu observer que plus de 10% des patients consommateurs chronique d'alcool présentent un diabète, près de 30% ont développé une hypertension artérielle et la moitié ont développé un trouble anxieux ou une dépression [66].

Une autre étude (47.000 hommes) a démontré que le risque de goutte s'accroît avec la quantité d'alcool consommée : mais le risque est plus ou moins élevé en fonction de la nature de l'alcool. Il est très élevé avec la bière car une consommation de deux bières par jour augmente le risque de développer une goutte de 2,5 fois. Cela serait dû à une teneur élevée d'un des composants de la bière : les purines. En effet, l'acide urique, responsable de l'inflammation des articulations, provient de la dégradation des purines. Or les deux cas de goutte observés dans les dossiers touchent des patients qui présentent une consommation excessive de bière [67].

Les résultats de cette étude ne sont pas en accord avec ceux obtenus dans notre étude (Figure 16) sauf ceux du syndrome anxio-dépressif : seulement 8% des patients possèdent une hypertension artérielle, un peu plus de 3% ont développé un diabète.

Il paraît difficile de comparer un groupe de 63 patients alcoolo-dépendants traités par baclofène à une population générale de 1308 patients alcoolo-dépendants.

Pour pouvoir les comparer et les interpréter, il faudrait plus de patients alcoolo-dépendants traités par baclofène au sein de notre étude.

[4.5 Impact des antécédents familiaux et de l'environnement familial](#)

L'IRDES a constaté que le risque d'alcoolo-dépendance est supérieur chez les personnes isolées socialement : ainsi l'IRDES décrit l'« effet protecteur famille » [63]. Les résultats obtenus dans l'étude sont les suivants :

- **Environnement familial**

Le nombre de patients alcoolo-dépendants sous baclofène est supérieur (86,7%) quand le contexte familial est compliqué. (Figure 18).

Une étude a mis en évidence l'importance de l'environnement familial, tout particulièrement le contrôle parental, dans l'apparition des problèmes d'alcool :

les enfants dépourvus de contrôle parental ont un risque plus important de développer des problèmes d'alcool [68].

Nos résultats sont donc conformes à ceux de la littérature : quand un contexte familial difficile existe, il y a un plus grand risque de développer une alcoolo-dépendance, donc plus de patients potentiellement traités par baclofène.

- **Antécédents familiaux**

Le nombre de patients alcoolo-dépendants traités par baclofène et qui possèdent dans leur famille des antécédents d'alcoolo-dépendance, est légèrement supérieur (52,6%) au nombre de patients alcoolo-dépendants sans antécédents familiaux (47,4%). (Figure 17)

Ainsi, cela permet d'appuyer la remarque de l'IRDES à savoir que les modes de consommation d'alcool de l'entourage influent de façon très importante sur ceux de l'individu [63].

De plus, l'alcoolisme possède une composante génétique (pas de gène spécifique) non négligeable puisqu'elle représente **50%** des facteurs à l'origine de cette maladie [69].

Une autre étude a démontré que le risque d'alcoolo-dépendance était plus élevé (trois à quatre fois supérieur) chez les enfants nés de parents biologiques alcoolo-dépendants mais élevés par des parents adoptifs alcoolo-dépendants ou non [70].

Ce qui signifie qu'une personne possédant dans sa famille des antécédents d'alcoolo-dépendance a plus de risque de développer une dépendance à l'alcool.

4.6 Etude des addictions

Près de la moitié des patients de notre étude possède au moins une autre addiction (en plus de l'alcool). Cela permet d'émettre une hypothèse à savoir que les patients traités par le baclofène sont plus sensibles aux substances addictives (alcool, cannabis, tabac...) et donc, ont plus de difficultés à s'abstenir de les consommer, les rendant plus résistants aux traitements actuels sur le marché.

• **Tabac**

Le tabac est la **substance la plus fréquemment consommée** chez les patients alcoolo-dépendants sous baclofène (41,9%) (Figure 19).

De plus, l'association alcool-tabac est la plus importante avec une proportion de 10 patients parmi les 13 fumeurs (Figure 20). La HAS a pu avoir le même constat au cours d'une étude au sein de la population alcoolo-dépendante [71].

D'après des études réalisées, 71 à 97% des patients consommant de l'alcool sont fumeurs [72], [73].

Dans notre étude, le pic de patients consommant à la fois de l'alcool et du tabac se situe dans la tranche d'âge **41-50 ans** (Figure 20) : ce qui coïncide avec les données d'une étude publiée dans *La Presse médicale*, où ils ont trouvé un début d'augmentation des fumeurs à 35 ans jusqu'à 49 ans [74].

Ainsi, toutes les observations que nous avons pu faire au cours de notre étude sont donc cohérentes avec celles publiées dans la littérature.

• **Cannabis**

La **seconde substance** la plus consommée dans notre étude est le cannabis : 7,9% des patients alcoolo-dépendants de notre étude déclarent en consommer régulièrement (Figure 19). La consommation de cannabis de ces patients a pour l'ensemble d'entre eux commencé au moment de l'adolescence.

L'association alcool/cannabis est la **deuxième association** la plus « fréquente » de notre étude à savoir trois patients parmi les cinq déclarant en consommer : les autres patients consomment l'alcool, le cannabis avec une autre substance (Figure 21).

Un sondage mené en Suisse, sur une population d'adolescents âgés de 13 à 18 ans, montre que 52% des adolescents, qui consomment de façon importante du cannabis, consomment aussi de l'alcool de façon excessive [75].

Nos résultats ne sont donc pas en conformité avec ceux de cette étude : l'association **alcool-cannabis** est peu fréquente dans notre population de patients alcoolo-dépendants car elle concerne « seulement » trois patients.

Ainsi, il faudrait augmenter le nombre de patients traités par baclofène au sein de notre étude afin d'obtenir un nombre de données supérieures.

- **Autres**

Les associations alcool-amphétamines, alcool-benzodiazépines, alcool-morphine ne sont pas nombreuses au sein de notre étude (Figure 19).

5- Conclusion

Au cours de cette étude, des points communs et des différences ont pu être observés grâce à la comparaison de notre groupe de patients à une population générale de patients alcoolo-dépendants (issue des données de la littérature et d'études cliniques).

Points communs		Différences
	<u>Age</u>	
Pic des femmes 51-60 ans	<i>Femmes</i>	
	<i>Hommes</i>	Pic des hommes 41-50 ans Un patient âgé de 24 ans
Dose minimale 10 mg/jour	<u>Doses</u>	Dose maximale, moyenne et médiane
Identiques	<u>Effets indésirables</u>	Surviennent à des doses de baclofène différentes
Importance des SD anxio-dépressifs	<u>Pathologies</u>	Pourcentages plus faibles pour les autres pathologies
Contexte familial compliqué augmente le risque d'alcoolodépendance	<u>Environnement familial</u>	
La présence de cas d'alcoolodépendance dans la famille augmente le risque d'alcoolodépendance pour un sujet	<u>Antécédents familiaux</u>	
	<u>Addictions</u>	
Substance la plus consommée	<i>Tabac</i>	
Association la plus fréquente	<i>Alcool/Tabac</i>	
Seconde substance la plus consommée	<i>Cannabis</i>	
	<i>Alcool/Cannabis</i>	Association peu fréquente

Tableau 6 : Points communs et différences entre les résultats de cette étude et les données de la littérature

Conclusion

Conclusion

La prise en charge de l'alcool-dépendance par baclofène prend une place de plus en plus importante, notamment depuis la publication en 2008 du livre du Docteur Ameisen, « Le dernier verre ». Le comité de pharmacovigilance de 2013 a pu constater que 99% des prescriptions hors AMM de baclofène avaient pour indication le traitement de l'alcool-dépendance [42].

Devant l'ampleur des prescriptions de baclofène, deux essais cliniques ont été mis en place en 2012, l'un en milieu hospitalier (Alpadir) et l'autre en ambulatoire (Bacloville) : en fonction des résultats de ces deux essais, normalement prévus courant Décembre 2014, une Autorisation de Mise sur le Marché pourrait éventuellement être envisagée.

Ce travail nous amène à réfléchir sur plusieurs points :

- Ce qui pourrait être intéressant, ce serait de comparer certains points de nos résultats à ceux des deux essais cliniques quand leurs résultats seront disponibles.
- Cette étude pourrait être réalisée en incluant un nombre de patients plus important.
- Il faudrait comparer un groupe de patients traités par baclofène à un groupe témoin (patients alcool-dépendants non traités par baclofène) pris en charge au Centre Hospitalier Henri Laborit

A l'issue de ce travail, nous ne pouvons pas conclure quant à l'efficacité du baclofène dans la prise en charge de l'alcool-dépendance car le nombre de patients que nous avons étudié est trop faible et le recul n'est que de un an.

Cependant, une étude de 2010, incluant 60 patients, a voulu prouver l'efficacité du baclofène dans cette indication : pour cela, des doses croissantes (palier de 30 mg/semaine) ont été utilisées allant de 15 à 300 mg/jour. La dose moyenne utilisée était de 145 mg/jour. Les résultats de cette étude ont montré que 88%

des patients ont soit totalement arrêté leur consommation d'alcool, soit l'ont diminuée de manière significative (de plus de 50%). De plus, la plupart des patients sont devenus totalement indifférents à l'alcool.

Ainsi les auteurs en ont conclu que le baclofène est le seul médicament, aujourd'hui, à pouvoir supprimer l'alcool-dépendance [76].

Le nombre de patients va sûrement être amené à augmenter : le baclofène bénéficie aujourd'hui d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation depuis le 14 Mars 2014 autorisant ainsi une prescription encadrée pour tous les médecins, une prise en charge « officielle » par la Sécurité sociale. Cette RTU se veut rassurante autant pour les patients que pour l'ensemble des professions médicales dans un contexte actuel de méfiance vis-à-vis des prescriptions hors AMM (Affaires MEDIATOR®, DIANE 35®).

Annexes

Annexes

Annexe 1

Questionnaire AUDIT (Adapté d'après le questionnaire AUDIT)

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

Réponse	Jamais	1fois/mois au moins	2 à 4 fois / mois	2 à 3 fois/ semaine	Au moins 4 fois / semaine
Score	0	1	2	3	4

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

Réponse	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus
Score	0	1	2	3	4

3- Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standards ou plus ?

Réponse	Jamais	Moins d'1fois/mois	1fois/mois	1fois/semaine	Tous les jours ou presque
Score	0	1	2	3	4

4- Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?

Réponse	Jamais	Moins d'1fois/ mois	1fois/mois	1fois/semaine	Tous les jours ou presque
Score	0	1	2	3	4

5-Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?

Réponse	Jamais	Moins d'1fois/ mois	1fois/mois	1fois/semaine	Tous les jours ou presque
Score	0	1	2	3	4

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 ?

Réponse	Jamais	Moins d'1fois/mois	1fois/mois	1fois/semaine	Tous les jours ou presque
Score	0	1	2	3	4

7-Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?

Réponse	Jamais	Moins d'1fois/mois	1fois/mois	1fois/semaine	Tous les jours ou presque
Score	0	1	2	3	4

8-Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous été incapable de vous souvenir de ce qui s'était passé la nuit précédente parce que vous aviez bu ?

Réponse	Jamais	Moins d'1fois/mois	1fois/mois	1fois/semaine	Tous les ours ou presque
Score	0	1	2	3	4

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

Réponse	Non	Oui mais pas au cours de l'année écoulée	Oui au cours de l'année
Score	0	2	4

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

Réponse	Non	Oui mais pas au cours de l'année écoulée	Oui au cours de l'année
Score	0	2	4

Questionnaire AUDIT-C (Adapté d'après le questionnaire AUDIT-C)

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

Réponse	Jamais	1fois/mois au moins	2 à 4 fois / mois	2 à 3 fois/ semaine	Au moins 4 fois / semaine
Score	0	1	2	3	4

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

Réponse	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus
Score	0	1	2	3	4

3- Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standards ou plus ?

Réponse	Jamais	Moins d'1fois/mois	1fois/mois	1fois/semaine	Tous les jours ou presque
Score	0	1	2	3	4

Annexe 2

Questionnaire MAST(Adapté d'après le questionnaire MAST)

1/ Pensez-vous que vous consommez de l'alcool en quantité plus que la normale ?	Oui=2	Non=0
2/ Vos proches vous ont-ils déjà fait des reproches au sujet de votre consommation d'alcool ?	Oui=1	Non=0
3/ Vous êtes-vous déjà senti coupable au sujet de votre consommation d'alcool ?	Oui=1	Non=0
4/ Est-ce que vos amis et vos proches parents pensent que vous êtes un buveur normal ?	Oui=0	Non=2
5/ Arrivez-vous toujours à stopper votre consommation d'alcool quand vous le voulez ?	Oui=0	Non=2
6/ Avez-vous déjà assisté à une réunion d'anciens buveurs (AA..) pour un problème d'alcool ?	Oui=5	Non=0
7/ Est-ce que l'alcool a déjà créé des problèmes entre vous et votre conjoint(e) ?	Oui=2	Non=0
8/ Avez-vous eu des problèmes professionnels à cause de votre consommation d'alcool ?	Oui=2	Non=0
9/ Avez-vous déjà négligé vos obligations, votre famille ou votre travail pendant 2 jours de suite ou plus en raison de votre consommation d'alcool ?	Oui=2	Non=0
10/ Avez-vous demandé de l'aide ou des conseils à autrui au sujet de votre consommation d'alcool ?	Oui=5	Non=0
11/ Avez-vous déjà été hospitalisé en raison de votre consommation d'alcool ?	Oui=5	Non=0
12/ Avez-vous déjà été arrêté ne serait ce que quelques heures en raison d'une ivresse ?	Oui=2	Non=0
13/ Avez-vous déjà été inculpé d'ivresse au volant ?	Oui=2	Non=0

Annexe 3

	Initiation de traitement	Suivis (consultations ou contacts téléphoniques)	si arrêt du traitement
Historique du patient :			
Objectifs du patient	X		
Vérification des critères de prescription dans la RTU	X		
Dépendance :			
Tentative précédente (oui/non)	X		
Consommation (g d'alcool dans la semaine précédente)	X	X	
Score de craving (0 à 10)	X	X	
Bilan biologique (si disponible) :			
ALAT / ASAT	X	X	X
Gamma GT	X	X	X
Survenue d'un événement indésirable depuis le dernier suivi (si oui) et nature selon la liste proposée :			
Fracture		X	X
Chute		X	X
Accident de la voie publique		X	X
Trouble anxieux ou dépressif sévère		X	X
Idées suicidaires		X	X
Tentative de suicide		X	X
Autres comportements suicidaires		X	X
Décompensation maniaque		X	X
Convulsions		X	X
Coma		X	X
Autre événement indésirable jugé médicalement significatif		X	X
Traitement par Baclofène :			
Date de début de traitement par baclofène	X	X	
Date de fin de traitement par baclofène			X
Posologie (mg/j) et Phase (titration ou plateau)	X	X	
Raison principale d'arrêt			X

FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT

OU FICHE D'ENTREE DANS LE SUIVI DANS LE CADRE DE LA RTU POUR LES PATIENTS DEJA SOUS TRAITEMENT

Médecin prescripteur : _____ Adresse e-mail : _____ Numéro RPPS : _____ Date de contact : _ _ _ _ _ _ _ _ _ JJ MM AAAA	Initiales patient : _ _ _ _ - _ _ (NOM – Prénom) Date de naissance : _ _ _ _ _ _ _ _ _ JJ MM AAAA Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin N° de patient : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ <small>(Sera attribué automatiquement par le système lors de la déclaration par le médecin)</small>
---	---

PATIENT

Initiation de traitement : Objectif du patient :

Affichage conditionnel si le patient est en initiation de traitement

- Patient ayant bénéficié d'un sevrage récent (moins d'un mois) et ayant pour objectif une abstinence totale
- Patient non sevré désirant une réduction de la consommation d'alcool

Patient déjà en cours de traitement par Baclofène :

Affichage conditionnel si le patient est déjà en cours de traitement

Date de début du traitement |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

Posologie actuelle* : _____ mg / j le patient est-il en phase de :

- plateau titration

**Attention : en cas de posologie supérieure à 180 mg/j un avis collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie est recommandé.*

Le patient répond-il aux critères de la RTU (notamment le respect des critères de prescription et l'absence de contre-indications) ?

- Oui Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

Le patient a-t-il été informé de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM ?

- Oui Non=> Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

Le patient a-t-il reçu la note d'information et a-t-il été informé de l'interdiction de conduire ou d'utiliser des machines en début de traitement ?

- Oui Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

HISTOIRE DE LA DEPENDANCE

Patient ayant déjà fait des tentatives infructueuses de maintien de l'abstinence ou de diminution de la consommation d'alcool avec des autres traitements ayant une AMM pour ces indications :

- Oui Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

Dépendance :

➤ **Consommation Déclarée d'Alcool journalière, « CDA » en grammes d'alcool⁽⁶⁾, au cours de la semaine précédant la visite :**

|_|_| gramme(s) d'alcool (moyenne journalière)

(6) : Unité standard : un verre de vin / bière / apéritif / digestif ⇒ 10 grammes d'alcool pur, environ, voir tableau [\(lien\)](#)

➤ **Score de Craving : Comment votre patient évalue-t-il son envie de boire dans la semaine précédente ? (entourer un des nombres ci-dessous)**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jamais								Tout le temps		

Bilan biologique

Disposez-vous de résultats biologiques ? Oui Non

Affichage conditionnel si le médecin dispose de résultats biologiques

☞ Si oui, merci de les reporter ci-dessous

Date du dernier bilan : |__| |__| |____| (JJ/MM/AAAA)

Résultats :	<i>Unité SI</i>	<i>Autre Unité</i>	<i>Valeur</i>
ALAT :	UI/L	____	____
ASAT :	UI/L	____	____
γGT :	UI/L	____	____

Affichage conditionnel du tableau ci-dessous en cas de demande du médecin lors de la saisie de la CDA

Une unité standard correspond à environ 10 g d'alcool pur environ.
Le tableau ci-dessous présente le nombre d'unités standards consommées par type de contenant :

Boisson	Degré d'alcool	Format	Nombre d'unité(s) standard(s)
Bière	• Normal (~ 4.5 %)	• Demi (0,25 L)	• 1
		• Pinte (0.5 L)	• 2
	• Fort (~ 7 %)	• Demi (0,25 L)	• 1.5
		• Pinte (0.5 L)	• 3
Cidre	• ~ 6 %	• Pinte (0.5 L)	• 2.5
Vin	• 12.5 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 7,5
	• 14 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 8,5
Alcool fort (vodka, whisky, gin, etc...)	• 40 %	• Une mesure (3 cL)	• 1
	40 %	Bouteille (0.75 L)	24

FICHE DE SUIVI
TOUS LES 15 JOURS EN PERIODE DE TITRATION OU MENSUEL

Médecin prescripteur :	Initiales patient : - <i>(NOM - Prénom)</i>
Adresse e-mail :	Date de naissance : JJ MM AAAA
Numéro RPPS :	Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
Date de contact : JJ MM AAAA	N° de patient : <i>(automatique)</i>

- **Type de contact :** Téléphonique
 Consultation en cabinet

INFORMATIONS SUR LE TRAITEMENT PAR BACLOFENE

Affichage conditionnel : S'il s'agit de la première fiche pour un patient en instauration de traitement

Date d'instauration du traitement : | | | | | | | | | | | | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

Nom de marque du traitement reçu depuis le dernier contact
Baclofène Zentiva® Liorésal®

- **Le patient est-il toujours sous traitement ?** Oui Non

☞ **Si Oui : posologie actuelle :** _____ mg / j ; le patient est-il en phase de : plateau titration

⇒ *En cas de posologie supérieure à 120 mg/j vous devez solliciter l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcool-dépendance (un psychiatre, un addictologue ou un médecin exerçant dans un CSAPA).*

⇒ *En cas de posologie supérieure à 180 mg/j vous devez avoir obtenu un avis favorable collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie.*

Affichage conditionnel à la place des deux phrases au-dessus : S'il s'agit d'un patient âgé de plus de 65 ans

⇒ *Attention, votre patient est âgé de plus de 65 ans, la progression posologique doit être encore plus prudente, en cas de posologie supérieure ou égale à 120 mg/j vous devez avoir obtenu un avis favorable collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie*

⇒ *La posologie de 300 mg/j ne doit pas être dépassée.*

>> **Si la posologie est supérieure ou égale à 120 mg/jour :**

Avez-vous obtenu un avis favorable d'un spécialiste? Oui Non

=> *Si la réponse est non, vous ne devez pas continuer à augmenter les doses avant d'avoir adressé votre patient à un spécialiste*

☞ **Si Non,**

☞ **Date de dernière prise du traitement :** | | | | | | | | | | | | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

☞ **Posologie avant l'arrêt => Dose totale journalière:** _____ mg/j et **Prise(s) :** ___ / jour

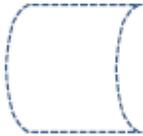
☞ **Raison principale de l'arrêt du traitement (une seule réponse possible):**

Effet thérapeutique non satisfaisant

Souhait du patient d'interrompre le traitement

Patient perdu de vue - date dernière visite : | | | | | | | | | | | | | | | | | | (JJ/MM/AAAA)

- Décès : préciser la date : _____ (JJ/MM/AAAA)
 ☞ Décès suspecté être lié au traitement par Baclofène: Oui ⁽¹⁾ Non
 Effet indésirable lié au **baclofène** ⁽¹⁾
 Grossesse
 Autre raison :



(1) Vous avez signalé un évènement indésirable ou un décès susceptible d'être lié au baclofène, nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/>) à l'aide du formulaire disponible en Annexe V du protocole (lien).

SUIVI DE LA DEPENDANCE

► **Consommation Déclarée d'Alcool journalière, « CDA » en grammes d'alcool⁽⁶⁾, au cours de la semaine précédente:**

_____ gramme(s) d'alcool (moyenne journalière)

(6) : Unité standard : un verre de vin / bière / apéritif / digestif ⇒ 10 grammes d'alcool pur, environ, voir tableau [\(lien\)](#)

► **Score de Craving : Comment votre patient évalue-t-il son envie de boire dans la semaine précédente?** (entourer un des nombres ci-dessous)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Jamais											Tout le temps	

Affichage conditionnel du tableau ci-dessous en cas de demande du medecin lors de la saisie de la CDA

(2) Une unité standard correspond à environ 10 g d'alcool pur environ.
 Le tableau ci-dessous présente le nombre d'unités standards consommées par type de contenant :

Boisson	Degré d'alcool	Format	Nombre d'unité(s) standard(s)
Bière	• Normal (~ 4.5 %)	• Demi (0,25 L)	• 1
		• Pinte (0.5 L)	• 2
	• Fort (~ 7 %)	• Demi (0,25 L)	• 1.5
		• Pinte (0.5 L)	• 3
Cidre	• ~ 6 %	• Pinte (0.5 L)	• 2.5
Vin	• 12.5 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 7,5
	• 14 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 8,5
Alcool fort (vodka, whisky, gin, etc...)	• 40 %	• Une mesure (3 cL)	• 1
	• 40 %	Bouteille (0.75 L)	24

Bilan biologique

Disposez-vous de résultats biologiques ? Oui Non
 ☞ Si oui, merci de les reporter ci-dessous

Affichage conditionnel si le médecin dispose de résultats biologiques

Date du dernier bilan : |__| |__| |__| (JJ/MM/AAAA)

Résultats :		Unité SI	Autre Unité	Valeur
ALAT :	UI/L	_____	_____	
ASAT :	UI/L	_____	_____	
γGT :	UI/L	_____	_____	

TOLERANCE

➤ Depuis la dernière visite, le patient a-t-il présenté un ou plusieurs des événements indésirables suivants ?

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à un EI ou noté un texte dans la zone de texte libre

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à un EI ou noté un texte dans la zone de texte libre

		Préciser la gravité de cet événement	Suspectez-vous que l'événement soit susceptible d'être dû au baclofène ?
Fracture	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Chute	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Accident de la voie publique	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Trouble anxieux sévère	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Trouble dépressif sévère	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non

Idées suicidaires	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Tentative de suicide	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Autres comportements suicidaires	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Décompensation maniaque	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Convulsions	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Coma	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Autre évènement indésirable jugé médicalement significatif (à compléter)		<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à suspectez-vous que l'un de ces événements soit susceptible d'être dû au baclofène ?

(3) Vous avez signalé un évènement indésirable susceptible d'être lié au baclofène, nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/>) à l'aide du formulaire disponible en Annexe V du protocole (lien).

Affichage conditionnel si le médecin n'a coché oui à aucun EI et rien noté dans la zone de texte libre

Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/>), à l'aide du formulaire Cerfa disponible en Annexe V du protocole (lien).

Bibliographie

Bibliographie

- [1] Batel P. et Nédélec S. Alcool : de l'esclavage à la liberté. *Démos* 2007:270.
- [2] Turner C. How much alcohol is a "standard drink"? An analysis of 125 studies. *Br J Addict* 1990,85:1171-5.
- [3] Rigaud A. Le DSM-V : nouveau concept, nouvelle clinique ?. *SFA* 2013:5.
- [4] Ameisen O. Le dernier verre. *Denoël* 2008:288pp.
- [5] Gache P. Repérage et diagnostic des malades de l'alcool. *La revue du praticien* 1999:375-8.
- [6] Batel P. Risques liés à l'alcool. Les stratégies doivent évoluer. *La revue du Praticien* 2011:10.
- [7] OFDT. Chiffres clés. 5^{ème} édition 2013:6-7.
- [8] Beck F. et Richard J. La consommation d'alcool en France. *Press med* 2014;43:1067-79.
- [9] Ganong W. Physiologie médicale. *Boeck* (2^{ème} édition) 2003:247.
- [10] John C. et Brust M. Aspects neurologiques de l'addiction. *Elsevier* 2007;27:42-5.
- [11] Paille F. et Malet L. Le GABA et ses récepteurs. *SFA* 2011:1.
- [12] Dematteis M. Le récepteur GABAB-B : une nouvelle piste pharmacologique en addictologie. 7^{ème} atelier de Pharmacovigilance Biarritz 2012:18-20.
- [13] Olds J. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954;47:419.
- [14] Richard D., Senon J., Valleur M. Dictionnaire des drogues et des dépendances. *Larousse* 2009;31-2,45-6.
- [15] Koob G. et Lemoal M. Drug addiction, dysregulation of reward and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:97.
- [16] Cloninger C. Neurogenetic adaptative mechanism in alcoholism. *Science* 1987;236:410-6.
- [17] ANPAA. La rencontre de l'alcool et du Patient. <http://www.internet.anpaa.asso.fr> 5.
- [18] Brousse G., Arnaud B., Richard D., Liotier J., Minet-Quinard R., Sapin V., et al. Altération de la balance Glutamate/GABA dans l'alcoolodépendance et au cours du syndrome de sevrage éthylique. *Journal européen des urgences* 2009;47:501-8.

- [19] Fourestié V. Le syndrome de sevrage d'alcool est une urgence dont le traitement a évolué. *Revue du Praticien-Médecine Générale* 1998;431.
- [20] Marc B., Miroux P., Piedade I., Benveniste R., Jeleff C., Pateron D. Score de Cushman. *In B* 2008;733.
- [21] SFA. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. *Maison de la chimie* 1999;6.
- [22] Amato L., Minozzi S., Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;6:1-26.
- [23] Mayo-Smith M. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of addiction medicine working group on pharmacological management of alcohol withdrawal. *JAMA* 1997;278:144-51.
- [24] L'alcoolodépendance : après le sevrage. *Prescrire* 2009;306:270-3.
- [25] Morenon J. et Rainault J. L'alcool, Alibis et Solitudes. Chapitre 7 : Tolérance et dépendances physiques. *De boeck* : Paris 1997:1-5.
- [26] Davido A., Levy A., Bessa Z. Présentation clinique de l'ivresse alcoolique aiguë complications exclues. *Réanimation Urgences* 1992;1:645-9.
- [27] Ninet J., Ducluzeau R., Lery N., Rouzioux J. Conduite à tenir devant une crise d'éthylisme aigu. *Cah.Med* 1982:983-8.
- [28] Delile J. Supplément technique : Le baclofène. *Fédération addiction* 2012:1-4.
- [29] Ewing J. Detecting alcoholism : The CAGE questionnaire. *JAMA* 1984;252:1908.
- [30] Yersin B., Nicolet J., Decrey H., Burnier M., van Melle G., Pecoud. A screening for excessive alcohol drinking : comparative value of carbohydrate deficient transferrin (CDT), gammaglutamyltransferase (GGT) and mean corpuscular volume (MCV). *Arc Internal medicine* 1995;155:1907-11.
- [31] Regoeczi E., Chindemi P., Debanne M. Transferrin glycans : a possible link between alcoholism and hepatic siderosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1984;8:287-92.
- [32] Prochaska J., DiClemente C., Norcross J. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *American psychologist* 1992;47:1102-14.
- [33] Humphreys K., Wing S., McCarty D., Chappel J., Gallant L., Haberle B., et al. Self-help organizations for alcohol and drug problems : toward evidence-based practice and policy. *Journal of substance abuse treatment* 2004;26:151-8.
- [34] Finney J., Monahan S. The cost-effectiveness of treatment for alcoholism : a second approximation. *Journal of Studies on Alcohol and drugs* 1996;57:229-43.
- [35] Vidal 2014 : le dictionnaire. 88° éd. Paris : Ed. du Vidal, 2014:128,795,1282-3,1996.

- [36] Cottencin O., Guardia D., Karila L., Rolland B. Alcoologie clinique. *Press med* 2012;41:1248-58.
- [37] Kiefer F., et Wiedemann K. Combined therapy : what does acamprosate and naltrexone combination tell us ? *Alcohol* 2004;39:542-7.
- [38] Anton R., O'Malley S., Ciraulo D., Cisler R., Couper D., Donovan D., et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence. The combined study : a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2003-17.
- [39] Kosten T. et O'Connor P. Management of drug and alcohol withdrawal. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:1786-95.
- [40] Isenberg-Grzeda M., Haley E., Kutner M., Stephen E., Nicolson M. Wernicke-Korsakoff-syndrome : under-recognized and under-treated. *The Academy of Psychosomatic Medicine* 2012;53:507-16.
- [41] Villier C. e. Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions. Suivi national de pharmacovigilance. 2013;7,16-34,40.
- [42] Villier C. et Schir, E. Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions. Suivi national de pharmacovigilance : année 2011. 2012:8.
- [43] ANSM. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène dans l'alcool-dépendance. 2014:1-64.
- [44] Krupitsky E., Burakov A., Ivanov V., Krandashova G., Lapin I., Grinenko A., et al. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend* 1993;33:157-63.
- [45] Colombo G., Agabio R., Carai M., Lobina C., Pani M., Reali R., et al. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake : Preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:58-66.
- [46] Johnson B. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence : a randomised clinical trial. *The Lancet* 2003:1677-85.
- [47] 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* 2005;40:147-50.
- [48] Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., Cardone S., Vonghia L., Mirijello A., et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis : randomised, double-blind controlled study. *The Lancet* 2007;370:1915-22.

- [49] De beaurepaire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen : a 2 year observational study of 100 patients. *Frontiers in psychiatry* 2012;3:103.
- [50] Smadja J. et Paradis M. Baclofène, traitement révolutionnaire ou polémique française ? *La revue de médecine interne* 2014;4820:1-4.
- [51] Su W., Yegappan C., Carlisle E., Clase C. Reduced level of consciousness from baclofen in people with low kidney function. *BMJ* 2009;722-3.
- [52] Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol Alcohol* 2007;42:159-60.
- [53] Chaignot C., Well A., Alla F. Evolution de la consommation de baclofène dans un contexte d'alcoololo-dépendance entre 2007-2012 : une estimation à partir du Sniiram et du PMSI. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 2014;62:S96-97.
- [54] Edouard B. Martindale : The complete drug reference. *Le pharmacien hospitalier* 2007;42:161.
- [55] Smith C., Larocca N., Giesser B., Scheinberg L. High-dose oral baclofen : experience in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:1829-31.
- [56] Etude clinique Alpadir <http://baclofene.org/baclofene/etude-clinique-alpadir-112012>.2012:1.
- [57] Résumé du protocole Bacloville <http://baclofene.org/baclofene/protocole-bacloville-demarre-mi-mai-2012>.2012:1-3.
- [58] Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., Cardone S., Bedogni G., Caputo F., et al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence : secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol and alcoholism* 2011;46:312-7.
- [59] Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Domenicali M., Bernardi M., Janiri L., et al. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake : a preliminary clinical evidence. *Alcohol clinical and experimental research* 2002;24:67-71.
- [60] Garbutt J., Kampov-polevoy A., Gallop R., Kalkajuhl L., Flannery B. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence : a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Alcohol : clinical and experimental research* 2010;34:1-9.
- [61] Giovanni A., Lorenzo L., Ludovico A., Roberta A., Fabio C., Esmeralda C., et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome : a comparative study vs Diazepam. *The American Journal of Medicine* 2006;119:276.
- [62] Addolorato G., Leggio L., Agabio R., Colombo G., Gasbarrini G. Baclofen : a new drug for the treatment of alcohol dependence. *Int J Clin Pract* 2006;60:1003-8.

- [63] Com-ruelle L., Dourgnon P., Jusot F., Lengagne P. *Questions d'économie*. Les problèmes d'alcool en France : quelle est la population à risque ? 2008;129:1-6.
- [64] Vivian J. et Hickey M. Menopause and depression : Is there a link ? *Maturitas* 2014;79:142-6.
- [65] Maison P. Compte rendu de la réunion du Comité technique de pharmacovigilance : données 2013. 2014 :19pp.
- [66] Hoertel N., Crochard A., Rouillon F., Limosin F. L'alcool en France et ses conséquences médicales et sociales : regard de l'entourage et des médecins généralistes. *L'Encéphale* 2014;40:S11-S31.
- [67] Presles P. Goutte : pas une goutte de bière. *The Lancet* 2014:1277-81.
- [68] Clark DB., Thatcher DL., Maisto SA. Supervisory neglect and adolescent alcohol use disorders: Effects on AUD onset and treatment outcome. *Addictive Behaviors* 2005;30:1737-50.
- [69] Schuckit Marc. Alcohol-use disorders. *The Lancet* 2009;373:492-501.
- [70] Cadoret R., Yates WR., Troughton E., Woodworth G., Stexart MA. An adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:42-52.
- [71] Gillet C. Abus, dépendance et poly-consommations : tabac, alcool, cannabis. *HAS* 2007:133.
- [72] Burling T. et Ziff D. Tobacco smoking : a comparison between alcohol and drug abuse inpatients. *Addictive behaviors* 1998;13:185-90.
- [73] Di Franza J. et Guerrera M. Alcoholism and smoking. *Journal of studies on alcohol* 1990;51:130-5.
- [74] Beck F., Legleye S., Spilka S. Polyconsommation de substances psychoactives (alcool, tabac et cannabis) dans la population générale française en 2005. *Press med* 2008;2:210.
- [75] Griesching E. Projet pilote INCANT (International Cannabis Need of Treatment). 2006:2.
- [76] Ameisen O. et De beaurepaire R. Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai ouvert. *Annales médico-psychologiques, revue psychiatrique* 2010;168:159-62.

Résumé

L'alcool-dépendance est un réel problème de santé publique touchant plus de trois millions de personnes en France. Elle représente un vrai coût sanitaire avoisinant 15 milliards d'euros chaque année.

La recherche des médicaments pour la prise en charge de l'alcool-dépendance est en plein essor puisqu'à l'heure actuelle, aucun traitement pharmacologique n'est vraiment efficace.

Une ancienne molécule est aujourd'hui utilisée pour le traitement de l'alcool-dépendance : le baclofène, agoniste des récepteurs GABA_B. Cette molécule est, depuis les années 1970, utilisée pour le traitement des affections neurologiques.

Pourquoi une molécule aux propriétés anti-spastiques serait-elle efficace dans la prise en charge de l'alcool-dépendance ? Pourquoi ne possède-t-elle pas une Autorisation de Mise sur le Marché dans cette indication ?

Pour répondre à ces questions, nous avons décrit le mécanisme moléculaire de la dépendance à l'alcool et le mécanisme d'action du baclofène.

Un suivi national de Pharmacovigilance a été mis en place en Mars 2011 pour le recueil des effets indésirables du baclofène dans la prise en charge de l'alcool-dépendance.

Au cours de cette thèse, nous avons étudié le profil des patients alcool-dépendants traités par baclofène au sein du Centre hospitalier Henri Laborit (Poitiers) et l'avons comparé aux données de la littérature.

Mots clés : Alcool-dépendance, GABA, IRDES, baclofène, ANSM.