

Le traitement médicamenteux de la dépendance alcoolique (en dehors de la période aiguë)

Objectifs pédagogiques

- Comment identifier les dépendances alcooliques (physique et psychologique)
- Indications d'un traitement médicamenteux au cours de la dépendance alcoolique et règles d'utilisation
- Évaluer l'efficacité et la tolérance de ces traitements

L'approche thérapeutique en alcoolologie évolue constamment.

La notion de conduites addictives a progressivement remplacé celles de toxicomanie et d'alcoolisme et les structures de soin différenciées ont fusionné pour devenir des CSAPAs (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie). Elle met au centre non plus le produit ou la dépendance physique mais la notion de perte de contrôle ou de compulsion dans les comportements de consommation. Dans la mesure où la dimension comportementale est au premier plan, la notion de conduite addictive peut s'appliquer à des conduites de perte de contrôle sans qu'un toxique ne soit obligatoirement impliqué : c'est le cas des achats pathologiques, du jeu excessif, de la sexualité compulsive.

Goodman définit en 1990 le concept d'addiction comme suit : « Processus selon lequel un comportement, qui permet à la fois l'éprouvé d'un plaisir et le soulagement d'une tension

interne, est répété, malgré les efforts pour en réduire la fréquence, du fait de la perte de contrôle au cours de sa réalisation, et poursuivi malgré ses conséquences négative ».

L'identification du trouble et son diagnostic

Dans le champ médical et sur un plan nosographique, la délimitation de la « maladie » renvoie aux définitions communes du DSM 4 et de la CIM 10 d'abus ou d'usage nocif et de dépendance. La notion d'abus ou usage nocif renvoie à l'existence de dommages sans les critères de dépendance et la dépendance à la présence d'un certain nombre de critères sur une période de 12 mois.

- DSM 4 : Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 4^e édition, version révisée, Association des Psychiatres Américains, Washington DC, 2000.
- CIM-10/ICD-10 : Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement, 10^e édition, OMS, Genève, 1993.

Critères DSM 4 d'abus de substance

Au moins une des manifestations suivantes :

- incapacité à remplir obligations majeures (travail, école, maison...);
- situations dangereuses (conduite, machine, escalade);

Laurent Michel

- problèmes judiciaires répétés (violences, agressions, comportement anormal...);
- utilisation répétée malgré les problèmes interpersonnels ou sociaux (difficultés conjugales, divorce, disputes, bagarres...).

Critères DSM 4 de dépendance

Trois ou plus des manifestations suivantes à un moment quelconque d'une période de 12 mois :

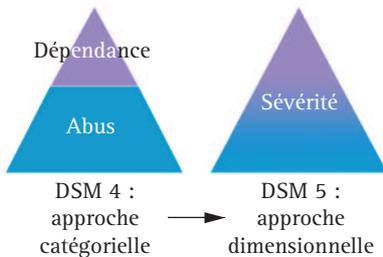
- tolérance
- syndrome de sevrage
- perte de contrôle (quantité / durée)
- désir persistant ou incapacité à réduire / arrêter
- temps passé
- abandon des autres activités
- utilisation poursuivie malgré la connaissance des répercussions psychologiques / physiques

Il faut noter qu'une nouvelle version du DSM (DSM 5) va être publiée au printemps 2013, abandonnant les notions d'abus et de dépendance pour n'identifier qu'un seul trouble générique pour tous les comportements addictifs : « le trouble lié à une substance » de définition non plus catégorielle (abus *vs.* dépendance) mais dimensionnelle (intensité du trouble en fonctions du nombre de critères présents) :

- Incapacité à remplir des obligations majeures
- Situations dangereuses
- Utilisation répétée malgré les problèmes sociaux désir puissant ou compulsif

- Perte de contrôle (quantité / durée)
- Syndrome de sevrage
- Tolérance
- Désir persistant ou efforts infructueux pour réduire
- Temps passé
- Abandon des autres activités
- Utilisation poursuivie malgré la présence manifeste de conséquences nocives
- Craving ou désir puissant ou compulsif de consommer

Le trouble sera considéré comme modéré si 2 à 3 critères sont présents, sévère pour 4 critères ou plus. Ce sont ces critères diagnostiques qui seront à employer dans les années à venir sauf modifications éventuelles.



Dans le champ de la prévention, la notion d'usage à risque est également présente, définie essentiellement par le seuil quantitatif de consommation d'alcool au-delà duquel des conséquences pour la santé peuvent survenir. L'OMS fixe ces seuils comme suit :

- Usage ponctuel : jamais plus de 4 verres par occasion.
- Usage régulier : jamais plus de :
 - 21 verres par semaine chez l'homme ;
 - 14 verres par semaine chez la femme.
- Abstention de toute consommation au moins un jour par semaine.

Un verre standard d'alcool (10 g d'alcool pur) est, au moins en France, une dose de bar, soit :



En pratique, la fréquence élevée de consommations excessives d'alcool en population générale en France justifie son dépistage systématique lors de consultations « tout venant ». Banaliser le questionnement autour de la consommation d'alcool et de tabac est important en pratique courante. Il peut être initié par une question simple comme : « Consommez-vous de l'alcool ? du tabac ? » en précisant ensuite les quantités et fréquences.

Pour apprécier le caractère excessif de la consommation d'alcool, l'utilisation d'outils comme le questionnaire AUDIT [1] (Alcohol Use Disorders Identification Test) peut être préconisée. Il s'agit d'un autoquestionnaire explorant les consommations des 12 derniers mois par 10 questions dont les réponses sont cotées de 0 à 4. Le questionnaire peut être remis en salle d'attente avant la consultation et discuté ensuite au vu des résultats (Tableau I).

Ce questionnaire a été validé tant en population générale qu'en populations spécifiques (prévention routière, jeunes de plus de 18 ans, femmes enceintes, malades présentant des troubles mentaux). Son interprétation est la suivante :

- Score ≥ 5 : consommation à risque probable
- Score ≥ 8 : usage nocif (7 chez la femme) probable
- Score ≥ 12 : alcoolodépendance probable (11 chez la femme)

Le questionnaire DETA (CAGE) est un autoquestionnaire de débrouillage en 4 questions, explorant la vie entière, qui peut facilement être déposé en salle d'attente pour que les patients s'auto-évaluent (un score ≥ 2 réponses positives est en faveur d'un mésusage) :

- 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 ?

L'établissement du diagnostic d'abus ou de dépendance, utile surtout sur un plan épidémiologique ou de recherche, peut reposer sur l'utilisation en face à face d'un outil d'entretien diagnostique structuré comme le MINI [2] (MINI International Neuropsychiatric Interview) (Tableau II).

La prise en charge thérapeutique

L'organisation de la prise en charge thérapeutique présuppose une évaluation attentive de « là » où en est le patient et de ce qu'il se sent prêt à faire ou paraît capable de faire. En attendant la possibilité de mettre en place une prise en charge structurée, une approche pragmatique basée sur une réduction des risques associés à la consommation d'alcool peut être mise en place. L'approche doit pouvoir être globale, portant sur les aspects à la fois médicaux, mais aussi psychologiques et sociaux. Il est évidemment illusoire d'espérer aborder une consommation excessive d'alcool si le patient présente un trouble dépressif actuel sévère ou est sans domicile fixe. Une évaluation et une orientation spécialisée peuvent être nécessaires.

Le repérage d'une dépendance et plus globalement d'une perte durable de contrôle des consommations justifie d'envisager en priorité une abstinence au moins pendant une période de temps initiale.

La détermination des objectifs à court terme est une étape importante. Si les objectifs sont clairement énoncés, la stratégie peut être déterminée avec le patient avec des échéances chronologiques précises. Si par contre le patient ne sait pas encore ce qu'il souhaite ou

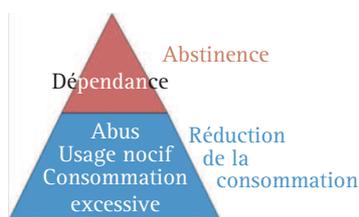
Tableau I. Questionnaire AUDIT

	0	1	2	3	4	Score de la ligne
1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?	Jamais	1 fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	Au moins 4 fois par semaine	
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 ou 8	10 ou plus	
3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir bu la veille ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
9. Avez-vous été blessé ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?	Non		Oui mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année	
10. Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	Non		Oui mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année	
TOTAL						

Tableau II. Entretien diagnostique structuré – Mini – Dépendance alcoolique / abus d'alcool

F1	Au cours des 12 derniers mois, vous est-il arrivé à plus de trois reprises de boire, en moins de trois heures, plus que l'équivalent d'une bouteille de vin (ou de 3 verres d'alcool fort) ?	NON	OUI
F2	Au cours des 12 derniers mois :		
	a Avez-vous besoin de plus grandes quantités d'alcool pour obtenir le même effet qu'auparavant ?	NON	OUI
	b Lorsque vous buviez moins, vos mains tremblaient-elles, transpiriez-vous ou vous sentiez-vous agité(e) ? Ou vous arrivait-il de prendre un verre pour éviter d'avoir ces problèmes ou pour éviter d'avoir la « gueule de bois » ? Coter OUI, si OUI à l'un ou l'autre	NON	OUI
	c Lorsque vous buviez, vous arrivait-il souvent de boire plus que vous n'en aviez l'intention au départ ?	NON	OUI
	d Avez-vous essayé, sans pouvoir y arriver, de réduire votre consommation ou de ne plus boire ?	NON	OUI
	e Les jours où vous buviez, passiez-vous beaucoup de temps à vous procurer de l'alcool, à boire ou à vous remettre des effets de l'alcool ?	NON	OUI
	f Avez-vous réduit vos activités (loisirs, travail, quotidiennes) ou avez-vous passé moins de temps avec les autres parce que vous buviez ?	NON	OUI
	g Avez-vous continué à boire tout en sachant que cela entraînait chez vous des problèmes de santé ou des problèmes psychologiques ?	NON	OUI
	Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN F2 ?	DÉPENDANCE ALCOOLIQUE ACTUELLE	
	LE PATIENT PRÉSENTE-T-IL UNE DÉPENDANCE ALCOOLIQUE ?	NON	OUI
F3	Au cours des 12 derniers mois :		
	a Avez-vous été à plusieurs reprises ivre ou avec la « gueule de bois » alors que vous aviez des choses à faire au travail (/à l'école) ou à la maison ? Cela a-t-il posé des problèmes ? ne coter OUI que si cela a cause des problèmes	NON	OUI
	b Vous est-il arrivé d'être sous l'effet de l'alcool dans une situation où cela était physiquement risqué comme conduire, utiliser une machine ou un instrument dangereux, faire du bateau, etc. ?	NON	OUI
	c Avez-vous eu des problèmes légaux parce que vous aviez bu comme une interpellation ou une condamnation ?	NON	OUI
	d Avez-vous continué à boire tout en sachant que cela entraînait des problèmes avec votre famille ou votre entourage ?	NON	OUI
	Y A-T-IL AU MOINS 1 OUI EN F3 ?	ABUS D'ALCOOL ACTUEL	

ce qu'il se sent capable de faire, une approche motivationnelle, empathique, constitue une première étape. Elle peut reposer sur un journal des consommations et le détail d'une balance décisionnelle : avantages retirés de la consommation d'alcool, ceux escomptés de la réduction ou de l'arrêt de la consommation, conséquences négatives de la consommation d'alcool et craintes associées au sevrage. Certains patients fonctionnent depuis l'adolescence avec une consommation d'alcool, ont le sentiment de gérer leurs émotions avec, et ne se connaissent finalement pas sans. D'autres ont déjà expérimenté l'abstinence et ses bénéfices mais ont été aussi confrontés à des difficultés lors de ces périodes, en particulier avec l'apparition au premier plan de troubles psychiques (dépression, anxiété, troubles phobiques...) ou la réactualisation de psychotraumatismes plus ou moins enfouis. La prise en compte de ses dimensions avec, si besoin, une prise en charge spécialisée simultanée peut être nécessaire.



Les thérapeutiques médicamenteuses constituent une aide réelle, à l'efficacité démontrée bien que limitée sur un plan clinique. La globalité de la prise en charge, intégrant l'ensemble des besoins du sujet, est essentielle.

Une fois l'orientation thérapeutique choisie, des objectifs doivent être fixés avec les patients :

- date de début du sevrage en cas d'objectif d'abstinence avec mise en place des réaménagements de la vie quotidienne destinés à réduire la fréquence et l'intensité des situations à risque ;

- fréquence, contexte et quantité d'alcool consommée en cas d'objectif de réduction de la consommation d'alcool.

La tenue d'un tableau de bord, recueillant quotidiennement les situations au cours desquelles le patient s'est senti particulièrement exposé et les éventuelles quantités consommées, est d'une aide importante. Les quantités d'alcool sont recueillies en verre standard d'alcool. Même si les objectifs semblent atteints et consolidés, un suivi doit être maintenu dans le temps, avec renforcement des progrès et dédramatisation des « faux-pas » ou périodes de rechute.

Trois médicaments bénéficient actuellement d'une AMM officielle dans le maintien de l'abstinence chez le sujet alcoolo-dépendant : l'Acamprosate, la Naltrexone et le Disulfirame.

L'Acamprosate et la Naltrexone constituent des traitements de première intention, utilisables dès que possible après l'arrêt de la consommation d'alcool dans l'objectif de réduire l'appétence pour l'alcool et ainsi les risques de rechute. L'Acamprosate ne présente pas de contre-indication ou d'incompatibilité majeure, il peut être utilisé dès le début du sevrage chez tout patient alcoolo-dépendant.

La Naltrexone est aussi un traitement de première intention mais contre-indiqué chez les sujets dépendants aux opiacés, bénéficiant d'un traitement de substitution ou relevant d'une antalgie majeure par opiacés. Elle cible la « récompense » associée à l'usage d'alcool et donc peut-être plus les sujets présentant une consommation impulsive. Les deux traitements peuvent être associés. Le maintien d'une consommation d'alcool lors de la prise de ces traitements n'impose pas l'arrêt du traitement mais lors d'un traitement par Naltrexone, les effets sédatifs peuvent être cumulés avec l'alcool, imposant une vigilance accrue.

Le Disulfirame est par contre un traitement de seconde intention présentant de nombreuses contre-indications

et un maniement délicat, réservé aux patients en échec avec les précédents traitements et bénéficiant d'un soutien de l'entourage.

Acamprosate

L'Acamprosate agit sur l'activité GABAergique et antagonise l'action des acides aminés excitateurs, en particulier celle du glutamate. Il corrige l'hyperexcitabilité neuronale et régule l'activité dopaminergique mésolimbique (circuit de la récompense, impliqué dans l'ensemble des phénomènes addictifs).

Selon la méta-analyse Cochrane de 2010 [3], comparé au placebo, l'Acamprosate réduit significativement le risque de consommer de l'alcool (RR 0,86 [95 % CI 0,81 to 0,91]) et augmente significativement la durée cumulée d'abstinence (MD 10,94 [95 % CI 5,08 to 16,81]). Dans cette méta-analyse, le seul effet indésirable significativement plus fréquent que le placebo est la diarrhée.

Il est indiqué dans toute forme d'alcoolo-dépendance, dès l'arrêt de l'alcool. Les seules contre-indications sont l'allaitement et l'insuffisance rénale (élimination exclusive et sous forme inchangée au niveau rénal).

Les posologies sont de 6 cp/j chez l'adulte de plus de 60 kg (répartis en 3 prises, de préférence à distance des repas si la tolérance digestive est bonne) et 4 cp/j chez l'adulte de moins de 60 kg (2 prises/j).

Les principaux effets indésirables sont les troubles digestifs (essentiellement diarrhées mais aussi ballonnements, flatulences) et des troubles de la libido. En cas de troubles digestifs, une baisse temporaire de posologie est recommandée, à maintenir si les troubles réapparaissent à la réaugmentation des doses.

Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse particulière ni de surveillance clinique ou biologique spécifique à proposer.

La grande fréquence des troubles digestifs justifie d'informer au préalable les patients de leur survenue possible, au risque d'une interruption spontanée du traitement.

La durée de traitement est de un an. Le coût quotidien du traitement varie entre 1,01 et 1,51 euro par jour.

Naltrexone

La Naltrexone est un antagoniste des récepteurs opiacés mu. Elle agirait chez les sujets alcoolo-dépendants en favorisant la régulation de l'activité dopaminergique mésolimbique.

Selon la méta-analyse Cochrane de 2010 [4], la naltrexone comparative au placebo réduit le risque de consommation massive d'alcool (RR 0,83 [95 % CI 0,76 to 0,90]) et le nombre de jours d'alcoolisation d'environ 4 % (MD -3,89 [95 % CI -5,75 to -2,04]). Dans cette méta-analyse, les principaux effets indésirables comparativement au placebo sont les troubles digestifs (nausées essentiellement) et un effet sédatif (sommolence diurne).

La naltrexone est indiquée dans toute forme d'alcoolo-dépendance pour prévenir la rechute, à l'exception des sujets présentant une dépendance associée aux opiacés en raison de son profil antagoniste opiacé. Son effet de prévention de la consommation massive d'alcool pourrait le faire préférer chez les sujets présentant une forte dépendance psychique.

Il est contre-indiqué chez les sujets présentant une insuffisance hépatocellulaire sévère (métabolisme hépatique) et ceux présentant une dépendance associée aux opiacés ou un traitement de substitution aux opiacés.

La posologie est de un comprimé par jour.

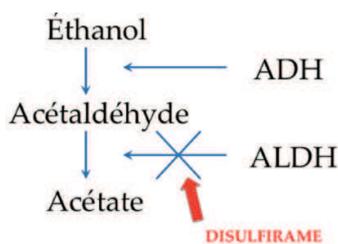
Les principaux effets indésirables relevés sont des nausées et/ou vomissements, céphalées, sédation ou insomnie, anxiété, nervosité, crampes et douleurs abdominales, douleurs articulaires et musculaires.

Les principales interactions concernent d'une part l'effet antagoniste opiacé (antalgiques opioïdes et traitements de substitution aux opiacés) avec perte d'efficacité des antalgiques et sevrage induit chez les sujets dépendants aux opiacés, et d'autre part l'effet sédatif avec potentialisation des effets d'autres déprimeurs du système nerveux central. Il n'y a pas d'interaction signalée avec les traitements de l'hépatite C et en particulier les inhibiteurs de protéases.

La durée préconisée du traitement est de 3 mois et son coût quotidien de 1,30 euro.

Disulfirame

Le disulfirame est un traitement aversif (antabuse), entraînant une réaction physiologique violente lors de la consommation d'alcool, dissuasive chez les sujets alcoolo-dépendants. Le disulfirame inhibe l'acétaldéhyde-déshydrogénase, et entraîne une élévation de la concentration en acétaldéhyde, métabolite de l'alcool éthylique responsable de manifestations déplaisantes : bouffées congestives du visage, nausées et vomissements, sensation de malaise, tachycardie, hypotension.



L'efficacité du Disulfirame a fait l'objet de seulement quelques études anciennes et à la méthodologie limitée. Il en ressort principalement que lorsque la prise du Disulfirame est supervisée, il a un effet sur l'abstinence à court terme, le nombre de jours avant rechute et le nombre de jours d'alcoolisation [5]. Son efficacité a également été explorée dans le cadre de la dépendance à la cocaïne mais sans résultat conclusif pour l'instant (revue Cochrane).

C'est un traitement de seconde intention, pour des patients en grande difficulté avec l'alcool et restant en échec avec une prise en charge de première intention impliquant Acamprosate ou Naltrexone. Les contre-indications sont en effet multiples en raison des effets associés à la prise simultanée d'alcool (avec au maximum collapsus, mort subite, troubles du rythme, angor, dépression respiratoire, accidents neurologiques), des effets indésirables et des interactions médicamenteuses. Son efficacité est conditionnée par la régularité de sa prise et en pratique sa supervision. Il est donc souhaitable, lorsque ce traitement est indiqué, que la prise quotidienne du traitement soit accompagnée par un membre de l'entourage immédiat après échange avec le thérapeute.

En pratique, de faibles quantités d'alcool peuvent déclencher une réaction aversive et le patient doit en être informé. L'alcool contenu dans la solution de méthadone ne suffit cependant *a priori* pas pour déclencher la réaction antabuse. Il faut attendre au moins 24 heures après la dernière prise d'alcool avant la première prise de Disulfirame et une réaction antabuse peut survenir lors de la prise d'alcool jusqu'à 2 semaines après son arrêt. Le traitement sera débuté à la posologie de un demi (pour évaluer la tolérance) puis un comprimé par jour ensuite, le matin.

Les contre-indications au traitement sont nombreuses, incluant insuffisance hépatique, rénale, respiratoire sévères mais aussi diabète, atteintes neuropsychiques (à prendre au sens large, en particulier comitativité) et cardiovasculaires. Il peut exister une hypersensibilité au disulfirame, contre-indiquant son emploi et le traitement ne peut être pris s'il y a eu prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool au cours des 24 dernières heures.

La prescription doit être précédée d'un examen médical attentif et d'un bilan biologique (fonction hépatique surtout mais aussi rénale). Dans la mesure où

de rares cas d'hépatites fulminantes ont été observés, un contrôle régulier du bilan hépatique, et des transaminases en particulier, est préconisé pendant les 3 premiers mois. Une élévation à plus de 3 fois la normale des transaminases impose un arrêt immédiat et définitif du traitement ainsi qu'un suivi attentif. En cas de doute sur une comitialité, un électroencéphalogramme peut être demandé.

Le Disulfirame interagit (associations déconseillées) avec l'Isoniazide (troubles du comportement et de la coordination), les Nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole : observation de bouffées délirantes, d'états confusionnels), la Phénytoïne (augmentation importante et rapide des taux plasmatiques avec signes toxiques liés à une inhibition de son métabolisme) mais aussi (association faisant l'objet de précautions d'emploi) avec la Warfarine, et par extrapolation les autres anticoagulants, entraînant une augmentation de l'effet anticoagulant oral par diminution du métabolisme hépatique.

Les effets indésirables sont également à prendre en compte. Ils peuvent être gastro-intestinaux (modification du goût et de l'haleine, nausées, gastralgies, diarrhées), hépatiques (élévation des transaminases), neurologiques (polynévrite, névrite optique, céphalées, somnolence, troubles neuropsychiques à type de troubles mnésiques ou confusion).

En conclusion, l'importance des contre-indications et effets indésirables peut paraître réhibitoire et décourager de la prescription de ce traitement. Il apparaît cependant que lorsque « tout » a échoué, ce n'est que grâce au Disulfirame que certains patients arrivent à mettre fin à leur consommation d'alcool. Le soutien de l'entourage est cependant essentiel lors de sa prescription et une rencontre avec les proches est fortement recommandée pour le succès de la prise en charge.

Coût quotidien : de 0,07 à 0,13 euro par jour.

Traitements en développement

Différentes molécules sont en cours de développement (Nalmefene, Ondansetron) ou existent déjà sur le marché dans une autre indication (Topiramate, Baclofène) ou avec une autre forme galénique (Naltrexone) et sont évaluées dans le traitement de la dépendance à l'alcool en raison de leur efficacité supposée dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool. Naltrexone et Nalmefene sont des antagonistes des récepteurs opiacés, l'Ondansetron un antagoniste des récepteurs 5HT₃, le Topiramate et le Baclofène agissent au niveau des récepteurs GABA.

Baclofène

Le Baclofène bénéficie d'un statut particulier. Cet ancien traitement (commercialisé en 1974 comme traitement de contractures d'origine neurologique), agoniste des récepteurs GABA-B, n'a pas d'AMM dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Cependant, sa prescription dans cette dernière indication s'est progressivement installée en France dans les suites du bruit médiatique provoqué par la parution de l'ouvrage (« Le dernier verre ») d'un médecin s'étant autotraité par ce médicament, le Dr Ameisen. Ceci malgré l'absence d'évidence scientifique suffisante pour en justifier (à ce jour) une AMM (pour revue, voir la synthèse de la littérature effectuée par la Société Française d'Alcoologie : http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/Baclofene_SFA_15juin2011.pdf)

Le message véhiculé par l'ouvrage du Dr Ameisen répondait à une double attente : proposer des traitements à l'efficacité plus marquée que ceux actuellement disponibles et ne plus axer les objectifs thérapeutiques exclusivement sur l'abstinence, inaccessible ou non souhaitée par de nombreux patients, mais sur la réduction de la consommation, le retour à une consommation contrôlée.

L'ANSM a récemment autorisé la conduite de 2 essais thérapeutiques (Études Bacloville et Alpadir) afin d'objectiver dans le cadre d'essais contrôlés et à une posologie suffisante l'efficacité thérapeutique du Baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance.

Si cette molécule n'a donc pas d'AMM dans cette indication, l'ANSM, au regard de « données observationnelles » récentes ayant mis en évidence des « bénéfices cliniques chez certains patients », admet implicitement la possibilité de son usage : « L'Afssaps rappelle que la prise en charge de l'alcoolodépendance implique une approche globale par des médecins expérimentés dans le suivi de patients dépendants. Le recours au baclofène doit être considéré au cas par cas et avec une adaptation posologique individuelle afin de garantir dans le temps la dose utile pour chaque patient... et une surveillance rapprochée de la réponse thérapeutique et de la survenue des effets indésirables. »

Elle formule une recommandation : « Dans l'attente de la mise en vigueur du dispositif de recommandations temporaires d'utilisation (RTU), prévu par la Loi du 29 décembre 2011, qui pourra, si elle est justifiée, donner un cadre cohérent à la prescription du baclofène hors AMM, l'Afssaps recommande que la prescription et la prise en charge soit effectuée par des médecins formés et impliqués dans la prise en charge de l'alcoolodépendance qu'il s'agisse de psychiatres, d'addictologues, d'alcoologues ou de généralistes, idéalement de manière pluridisciplinaire. » (AFSSAPS, point d'information 2012, Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance : actualisation. [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information-Utilisation-du-baclofene-dans-le-traitement-de-l-alcoolodépendance-Point-d-information-actualisation-juin-2012/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information-Utilisation-du-baclofene-dans-le-traitement-de-l-alcoolodépendance-Point-d-information-actualisation-juin-2012/(language)/fre-FR))

En dehors d'une efficacité insuffisamment démontrée à ce jour, une préoccupation importante repose sur le profil de tolérance du Baclofène à forte dose et de manière prolongée. Les posologies « utiles » sont en effet beaucoup plus élevées que celle lors de son utilisation dans le traitement de contractures d'origine neurologique centrale (30 à 75 mg/j) : 270 mg/j pour le D^r Ameisen, 400 mg/j au maximum dans une série de 180 patients suivis en France avec une posologie moyenne de 145 mg/j ± 75 mg [6].

Sur les ajustements posologiques, le comité technique de pharmacovigilance de mars 2012 du Centre de Pharmacovigilance de Grenoble donne des indications : « Il y a un consensus général sur la nécessité d'une augmentation posologique progressive, mais pas de consensus sur la dose maximale, ni sur le niveau et la durée des paliers posologiques. Aucun auteur ne s'avance sur une dose optimale à atteindre. L'idée est qu'il y a probablement une dose seuil patient-dépendante à atteindre pour laquelle le patient observe une extinction du désir de consommer, qui n'est pas toujours élevée ou qu'il n'est pas toujours possible d'atteindre en pratique du fait des effets indésirables (EI) (les patients se retrouvant avec des doses permettant une moindre consommation mais pas une abstinence, et qui peuvent être comparables aux doses utilisées dans le traitement de la spasticité). »

[http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-du-baclofene-dans-le-traitement-de-l-alcoolodépendance-Point-d-information-actualisation-juin-2012/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-du-baclofene-dans-le-traitement-de-l-alcoolodépendance-Point-d-information-actualisation-juin-2012/(language)/fre-FR)

En pratique, il est recommandé d'augmenter seulement très progressivement les posologies en raison de la fréquence de survenue d'effets indésirables parfois importants et pouvant conduire à l'arrêt du traitement ou une réduction posologique.

Les conclusions du Centre de pharmacovigilance de Grenoble sur les effets indésirables sont :

« Le baclofène a un profil d'effet indésirable typique des GABAergiques (sédation, confusion syndrome de sevrage) y compris pour les EI plus rares comme : désinhibition, troubles mnésiques, syndrome de sevrage, effets paradoxaux ou abus. Néanmoins il s'en distingue par :

- Le risque convulsif en cours de traitement (et pas en sevrage). La faiblesse des effectifs des études épidémiologiques dans le sevrage alcoolique fait qu'il est impossible de se prononcer sur une quelconque aggravation du risque de convulsion lorsque le baclofène est utilisé en phase de sevrage alcoolique. Cela survient majoritairement chez les patients aux antécédents d'épilepsie, mais cela peut néanmoins survenir de manière imprévisible chez le sujet normal.
- Le syndrome des jambes sans repos constitue un véritable signal (4 cas). Le mécanisme physiopathologique passe possiblement par des effets dépresseurs respiratoires et/ou une relaxation du carrefour oropharyngé et/ou une down-regulation dopaminergique. Malgré cet effet indésirable, les patients décrivent une amélioration de la qualité globale de leur sommeil en cours de traitement.
- Les troubles musculaires paradoxaux.
- La dangerosité du fait de l'accumulation en cas d'insuffisance rénale.
- Les troubles cardiovasculaires (hypotension fréquente, rares bradycardies).
- Les troubles urinaires (aggravation fréquente d'une dysurie préexistante).

Les moyens de prévention des complications sont assez évidents :

- évaluation de la fonction rénale avant mise le début du traitement ;
- augmentation progressive plus progressive des doses chez les épileptiques et les insuffisants rénaux ;

- encadrement médical rapproché pendant la phase de montée posologique : 1 visite par semaine ou toutes les 2 semaines (selon le potentiel de dérapage du patient ou l'existence d'un terrain à risque) ;
- n'autoriser les doses supplémentaires, à visée anxiolytique, que chez des patients dont l'aptitude à gérer le traitement a été évaluée ;
- traiter les facteurs prédisposant au risque de rechute pour éviter les interactions baclofène-alcool ;
- déconseiller l'arrêt brutal du traitement ;
- favoriser la prescription pluridisciplinaire dans une unité de concertation calquée sur le modèle lillois (CAMTEA, Rolland, Thérapie, 2010) »

Des cas d'hépatite auraient également été décrits [7].

En tout état de cause, le Baclofène représente un traitement de seconde intention après échec des traitements de première ligne, d'initiation prudente avec accroissement progressif des posologies, associé à une surveillance clinique attentive et rapprochée. Il cible selon les patients le retour à une consommation contrôlée ou l'abstinence.

Nalmefene

Le Nalmefene, qui est un autre antagoniste des récepteurs opiacés prometteur, devrait rapidement bénéficier d'une AMM dans le traitement de la dépendance alcoolique en France. Il agit sans doute *via* un antagonisme dopaminergique (blocage des effets récompensant associés à la prise d'alcool).

Conclusions

En raison de l'importance de la consommation excessive d'alcool et de ses conséquences sanitaires en France, son dépistage systématique aussi bien par l'entretien qu'à l'aide d'outils standardisés simples, est une

nécessité en pratique courante. La réduction des dommages, longtemps cantonnée aux drogues illicites en France, est aussi applicable à la consommation excessive d'alcool et n'est pas incompatible avec la recherche à terme d'un objectif d'abstinence, en particulier pour les plus dépendants. Une approche globale est nécessaire chez les sujets les plus dépendants. Les médicaments actuellement sur le marché (Acamprosate, Naltrexone, Disulfirame) ont une indication dans le maintien de l'abstinence et, s'ils ont une efficacité démontrée, ont un effet d'une amplitude modérée. D'autres molécules dont la mise sur le marché dans le traitement de l'alcoolisme est imminente (Nalmefene) ou dont l'AMM pourrait être étendue à

terme (Baclofène) ciblent la réduction de la consommation et pourrait présenter une efficacité intéressante.

Références

1. Saunders JB, et al. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction* 1993;88(6):791-804.
2. Sheehan DV, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
3. Rosner S, et al. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD004332.
4. Rosner S, et al. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD001867.
5. Jorgensen CH, Pedersen B, Tonnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35(10):1749-58.
6. Rigal L, et al. Abstinence and 'low-risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among 'high-risk' drinkers. *Alcohol Alcohol* 2012;47(4):439-42.
7. Macaigne G, et al. Baclofen-induced acute hepatitis in alcohol-dependent patient. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35(5):420-1.

Les 5 points forts

- ❶ Le dépistage en pratique courante de la consommation excessive d'alcool doit être systématisé. Il repose sur l'interrogatoire et des outils standardisés simples.
- ❷ En cas de consommation excessive, un temps d'évaluation, intégrant une approche motivationnelle et la détermination de l'ensemble des besoins du patient, est nécessaire afin de déterminer les objectifs de la prise en charge (abstinence, retour à une consommation contrôlée). En attendant, une démarche centrée sur la réduction des dommages associée à la consommation d'alcool doit être mise en œuvre.
- ❸ Les traitements bénéficiant actuellement d'une AMM dans le traitement de l'alcool-dépendance sont centrés sur l'abstinence (acamprosate, naltrexone, disulfirame) ; ils sont d'efficacité réelle mais néanmoins limitée.
- ❹ Le disulfirame a de nombreuses contre-indications et des effets indésirables parfois importants, justifiant son utilisation en seconde ligne avec si possible un soutien de l'entourage à l'observance.
- ❺ Plusieurs nouveaux médicaments prometteurs sont en voie de mise sur le marché, ciblant la réduction de la consommation plus que l'abstinence (baclofène, nalmefene) avec une efficacité qui pourrait être supérieure à ceux actuellement disponibles. Le baclofène fait l'objet d'une controverse.

Question à choix multiple

Question 1

Les traitements bénéficiant actuellement d'une AMM dans le traitement de l'alcool-dépendance sont *(choix multiple possible)* :

- A. La naltrexone
- B. L'acamprosate
- C. Le baclofène
- D. Le nalmefène
- E. Le disulfirame

Question 2

Quel est l'objectif des traitements bénéficiant d'une AMM dans la prise en charge de l'alcool-dépendance ? *(une seule réponse exacte)*

- A. L'abstinence
- B. La consommation contrôlée
- C. La réduction des dommages
- D. La réinsertion sociale
- E. La préparation au sevrage

Question 3

Les outils permettant un repérage d'une consommation excessive d'alcool en pratique courante sont *(choix multiple possible)* :

- A. L'interrogatoire
- B. Le questionnaire DETA/CAGE
- C. Le questionnaire AUDIT
- D. Le questionnaire MINI (MINI International Neuropsychiatric Interview)
- E. Le bilan biologique