

**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2016

Thèse N° 3337

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES

tenant lieu de

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 19 juillet 2016

par

Marion GAUTON FORGEOUX

né(e) le 29 octobre 1989, à Rennes

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

Etat des lieux au Centre Hospitalier de Cadillac

Examineur de la thèse :

M. le Professeur Nicolas PICARD

M^{me} le Docteur Christelle CATY-VILLA

M^{me} le Docteur Christelle DONON-PAPAIOANNOU

M. le Docteur Philippe CESTAC

M. le Professeur Marc AURIACOMBE

M. le Docteur Jacques DUBERNET

Président

Directeur

Juge

Juge

Juge

Juge

ERRATUM

1.2.3 Résultats

Lors de la recherche PubMed, 92 articles correspondent aux critères de recherche. La lecture des résumés a permis d'en exclure 19. Les articles exclus sont les suivants :

- Bogenschutz MP, Pommy JM. Therapeutic mechanisms of classic hallucinogens in the treatment of addictions: from indirect evidence to testable hypotheses. *Drug Test Anal.* août 2012;4(7-8):543-55.
- Clapp P. Current progress in pharmacologic treatment strategies for alcohol dependence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* juill 2012;5(4):427-35.
- Cooper E, Vernon J. The effectiveness of pharmacological approaches in the treatment of alcohol withdrawal syndrome (AWS): a literature review. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* sept 2013;20(7):601-12.
- Fürst Z, Riba P, Al-Khrasani M. New approach to the neurobiological mechanisms of addiction. *Neuropsychopharmacol Hung Magy Pszichofarmakológiai Egyes Lapja Off J Hung Assoc Psychopharmacol.* déc 2013;15(4):189-205.
- Gorsane M-A, Kebir O, Hache G, Blecha L, Aubin H-J, Reynaud M, et al. Is baclofen a revolutionary medication in alcohol addiction management? Review and recent updates. *Subst Abuse.* 2012;33(4):336-49.
- Gual A, Bruguera P, López-Pelayo H. Nalmefene and its use in alcohol dependence. *Drugs Today Barc Spain* 1998. mai 2014;50(5):347-55.
- Hillbom M, Saloheimo P, Fujioka S, Wszolek ZK, Juvela S, Leone MA. Diagnosis and management of Marchiafava-Bignami disease: a review of CT/MRI confirmed cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 2014;85(2):168-73.
- Howland RH. Mifepristone as a therapeutic agent in psychiatry. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* juin 2013;51(6):11-4.
- Jordaan GP, Emsley R. Alcohol-induced psychotic disorder: a review. *Metab Brain Dis.* juin 2014;29(2):231-43.
- Mason BJ, Higley AE. A translational approach to novel medication development for protracted abstinence. *Curr Top Behav Neurosci.* 2013;13:647-70.
- Müller CA, Geisel O, Banas R, Heinz A. Current pharmacological treatment approaches for alcohol dependence. *Expert Opin Pharmacother.* mars 2014;15(4):471-81.
- Nutt DJ. The role of the opioid system in alcohol dependence. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* janv 2014;28(1):8-22.

- Oulis P, Konstantakopoulos G. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepine dependence. *Expert Opin Investig Drugs*. Juill 2012;21(7):1019-29.
- Pedersen CA. Schizophrenia and alcohol dependence: diverse clinical effects of oxytocin and their evolutionary origins. *Brain Res*. 11 sept 2014;1580:102-23.
- Rolland B, Deheul S, Louvet A, Gautier S, Cottencin O, Bordet R, et al. [Baclofen and liver cirrhosis: literature review and safety precautions implemented within the system CAMTEA]. *Thérapie*. avr 2014;69(2):143-7.
- Setiawan E, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M. Influence of the OPRM1 A118G polymorphism on alcohol-induced euphoria, risk for alcoholism and the clinical efficacy of naltrexone. *Pharmacogenomics*. juill 2012;13(10):1161-72.
- Uzbay TI. Atypical antipsychotic drugs and ethanol withdrawal syndrome: a review. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. févr 2012;47(1):33-41.
- van den Brink W. Evidence-based pharmacological treatment of substance use disorders and pathological gambling. *Curr Drug Abuse Rev*. mars 2012;5(1):3-31.
- Vuittonet CL, Halse M, Leggio L, Fricchione SB, Brickley M, Haass-Koffler CL, et al. Pharmacotherapy for alcoholic patients with alcoholic liver disease. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 août 2014;71(15):1265-76.

Finalement, seuls 73 articles répondent à l'objectif de recherche. Parmi ces 73 articles, 57 sont accessibles et consultés. En effet, certains articles sont payants et/ou non disponibles via la bibliothèque universitaire ou le centre de documentation du CH de Cadillac. Parmi les articles consultés, 36 sont utilisés pour rédiger la revue des études des différents traitements addictologiques. Les autres se sont révélés être hors sujet ou redondants avec des articles plus récents. La liste des articles non utilisés est la suivante :

- Albertson TE, Chenoweth J, Ford J, Owen K, Sutter ME. Is it prime time for alpha2-adrenoceptor agonists in the treatment of withdrawal syndromes? *J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol*. déc 2014;10(4):369-81.
- Bell RL, Sable HJK, Colombo G, Hyytia P, Rodd ZA, Lumeng L. Animal models for medications development targeting alcohol abuse using selectively bred rat lines: neurobiological and pharmacological validity. *Pharmacol Biochem Behav*. nov 2012;103(1):119-55.
- Gastfriend DR. A pharmaceutical industry perspective on the economics of treatments for alcohol and opioid use disorders. *Ann N Y Acad Sci*. oct 2014;1327:112-30.

- Gorini G, Harris RA, Mayfield RD. Proteomic approaches and identification of novel therapeutic targets for alcoholism. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. janv 2014;39(1):104-30.
- Harvey RJ, Yee BK. Glycine transporters as novel therapeutic targets in schizophrenia, alcohol dependence and pain. *Nat Rev Drug Discov*. nov 2013;12(11):866-85.
- Holmes A, Spanagel R, Krystal JH. Glutamatergic targets for new alcohol medications. *Psychopharmacology (Berl)*. oct 2013;229(3):539-54.
- Kishi T, Sevy S, Chekuri R, Correll CU. Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. juill 2013;74(7):e642-654.
- Kyzar EJ, Pandey SC. Molecular mechanisms of synaptic remodeling in alcoholism. *Neurosci Lett*. 5 août 2015;601:11-9.
- Litten RZ, Egli M, Heilig M, Cui C, Fertig JB, Ryan ML, et al. Medications development to treat alcohol dependence: a vision for the next decade. *Addict Biol*. mai 2012;17(3):513-27.
- Litten RZ, Castle I-JP, Falk D, Ryan M, Fertig J, Chen CM, et al. The placebo effect in clinical trials for alcohol dependence: an exploratory analysis of 51 naltrexone and acamprosate studies. *Alcohol Clin Exp Res*. déc 2013;37(12):2128-37.
- Litten RZ, Falk D, Ryan M, Fertig J. Research opportunities for medications to treat alcohol dependence: addressing stakeholders' needs. *Alcohol Clin Exp Res*. janv 2014;38(1):27-32.
- McKee SA, Weinberger AH. How can we use our knowledge of alcohol-tobacco interactions to reduce alcohol use? *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:649-74.
- Pani PP, Trogu E, Pacini M, Maremmanni I. Anticonvulsants for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD008544.
- Pierce RC, O'Brien CP, Kenny PJ, Vanderschuren LJMJ. Rational development of addiction pharmacotherapies: successes, failures, and prospects. *Cold Spring Harb Perspect Med*. juin 2012;2(6):a012880.
- Rao PSS, Sari Y. Glutamate transporter 1: target for the treatment of alcohol dependence. *Curr Med Chem*. 2012;19(30):5148-56.
- Rezvani AH, Lawrence AJ, Arolfo MP, Levin ED, Overstreet DH. Novel medication targets for the treatment of alcoholism: preclinical studies. *Recent Patents CNS Drug Discov*. août 2012;7(2):151-62.

- Schwappach D, Popova S, Mohapatra S, Patra J, Godinho A, Rehm J. Strategies for evaluating the economic value of drugs in alcohol dependence treatment. *Drug Alcohol Depend.* 1 mai 2012;122(3):165-73.
- Subbaraman MS. Can cannabis be considered a substitute medication for alcohol? *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* juin 2014;49(3):292-8.
- Testino G, Leone S, Borro P. Treatment of alcohol dependence: recent progress and reduction of consumption. *Minerva Med.* déc 2014;105(6):447-66.
- Ubaldi M, Bifone A, Ciccocioppo R. Translational approach to develop novel medications on alcohol addiction: focus on neuropeptides. *Curr Opin Neurobiol.* août 2013;23(4):684-91.
- Zorrilla EP, Heilig M, de Wit H, Shaham Y. Behavioral, biological, and chemical perspectives on targeting CRF(1) receptor antagonists to treat alcoholism. *Drug Alcohol Depend.* 1 mars 2013;128(3):175-86.

Les traitements sont comparés sur les critères suivants :

- Nombre d'études, tailles d'échantillons, type d'études, taille de l'effet, durée des études ;
- Niveau de recommandations.

L'ensemble des résultats est détaillé dans le tableau figurant sur les pages 74 à 79.

Liste des enseignants

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

CHEMIN Guillaume	(01.09.2015 au 31.08.2016) BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE, CANCEROLOGIE
-------------------------	---

FABRE Gabin

(01.10.2015 au 31.08.2016)
CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole

Remerciements

A Monsieur le Professeur Nicolas Picard,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, je vous en suis très reconnaissante. Recevez l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Christelle Caty-Villa,

Tu m'as proposé ce sujet et accepté de me guider dans la rédaction de cette thèse. Je te remercie infiniment pour ton aide, tes relectures et ton soutien pour améliorer mon travail. Merci de m'avoir encadrée au cours de ces deux semestres.

A Madame le Docteur Christelle Donon-Papaioannou,

Je te remercie d'avoir proposé et codirigé ce travail et de m'avoir coachée toute cette année. Merci pour ton aide précieuse, ta disponibilité et tes nombreuses relectures.

A Monsieur le Professeur Philippe Cestac,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'assurance de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Marc Auriacombe,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jacques Dubernet,

Je vous remercie de participer au jury de cette thèse. Je vous prie d'agréer toute ma gratitude.

Je voudrais remercier le Docteur Bérénice Brechat et le Docteur François De Chabalière pour m'avoir aidée dans la réalisation de l'étude et m'avoir guidée pour la méthodologie. Je remercie Elise Meunier pour sa recherche bibliographique et les articles qu'elle a pu trouver.

Je voudrais également remercier les équipes qui m'ont chaleureusement accueillie lors de mes différents stages d'internat au sein de la pharmacie de l'hôpital Haut-Lévêque, de la pharmacie de l'hôpital de Brive la Gaillarde, du service de pharmacovigilance à Bordeaux et de la pharmacie de l'Institut Bergonié.

Je remercie particulièrement l'équipe de la pharmacie de Cadillac, pour votre accueil, votre bonne humeur. Je garde un excellent souvenir de cette année passée avec vous. Merci Laurence de m'avoir permis de travailler dans de bonnes conditions et merci pour vos encouragements et tous les bons moments passés.

Je voudrais également remercier toute ma famille et mes amis.

A mon mari. Tu m'encourages depuis le début, me soutiens et me donnes chaque jour la force d'avancer. Merci pour tout.

A mes parents, merci de m'avoir soutenue pendant toutes ces années d'études, c'était long ! Merci d'être présents à mes côtés tous les jours. Ma réussite, je vous la dois.

A mes frères, merci de me supporter depuis toutes ces années ! Merci d'être là.

A grand-père et grand-mère de Saint-Coulomb, merci d'être présents pour ce grand jour.

A grand-père et grand-mère de Saint-Malo, merci pour tous les bons souvenirs. Je pense fort à vous.

A mes oncles et tantes et mes cousins et cousines, merci à tous les membres de ma famille qui m'ont toujours soutenue. C'est toujours un immense plaisir de se retrouver lors des réunions de famille.

A ma belle-famille, merci de m'avoir accueillie chaleureusement.

A mes amis,

Les colombanais, que dire..., merci pour votre amitié, votre folie, pour tous les souvenirs et ceux à venir.

Merci à toute la bande de la fac de Rennes, pour toutes les soirées. Même si on ne se voit plus très souvent, à chaque fois que l'on se retrouve, c'est comme si on s'était vu la veille.

Merci à tous mes co-internes et amis de Bordeaux pour tous les moments passés et à venir. Les quatre années sont passées à une vitesse folle.

Table des matières

Etat des lieux au Centre Hospitalier de Cadillac.....	1
Liste des enseignants.....	2
Remerciements	5
Table des illustrations.....	12
Liste des abréviations.....	14
Introduction.....	17
I. Addiction à l'alcool, traitements addictolytiques et stratégies thérapeutiques : revue de la littérature	19
I.1 Effets pharmacologiques de l'alcool sur le système nerveux central et mécanismes de l'addiction.....	20
I.1.1 Effets aigus de l'alcool sur le système nerveux central.....	20
I.1.2 Effets chroniques de l'alcool sur le système nerveux central	21
I.1.3 Mécanismes de l'addiction à l'alcool	22
I.1.3.1 Système de récompense	22
I.1.3.2 Perte de contrôle.....	24
I.1.3.3 Typologie de l'addiction	26
I.1.3.4 Typologie du <i>craving</i>	26
I.1.4 Différents gènes impliqués dans l'addiction à l'alcool.....	27
I.1.4.1 Gène OPRM1, gène codant le récepteur opioïde μ (Mu Opioid Receptor)	27
I.1.4.2 Gène 5-HTT/SLC6A4, gène codant le récepteur de la sérotonine (5-HT).....	28
I.1.4.3 Gène GABRA2, gène codant la sous-unité $\alpha 2$ du récepteur GABA _A	29
I.1.4.4 Chromosome 15q25.1 : groupe de gènes codant les sous-unités du récepteur nicotinique.....	29
I.1.4.5 Gène DRD4, codant le récepteur dopaminergique D4.....	29
I.1.4.6 Gènes x Environnement	30
I.2 Traitements addictolytiques	30
I.2.1 Objectif.....	31
I.2.2 Méthodes	31
I.2.3 Résultats	31
I.2.3.1 Disulfirame	32
I.2.3.1.1 Mécanisme d'action	32
I.2.3.1.2 Niveau de preuve	33
I.2.3.1.3 Discussion.....	36

I.2.3.2	Acamprosate	37
I.2.3.2.1	Mécanisme d'action	37
I.2.3.2.2	Niveau de preuve	38
I.2.3.2.3	Discussion.....	42
I.2.3.3	Naltrexone	43
I.2.3.3.1	Mécanisme d'action	43
I.2.3.3.2	Niveau de preuve	44
I.2.3.3.3	Discussion.....	47
I.2.3.4	Nalméfène	49
I.2.3.4.1	Mécanisme d'action	49
I.2.3.4.2	Niveau de preuve	49
I.2.3.4.3	Discussion.....	53
I.2.3.5	Baclofène	55
I.2.3.5.1	Mécanisme d'action	55
I.2.3.5.2	Niveau de preuve	56
I.2.3.5.3	Discussion.....	57
I.2.3.6	Oxybate de sodium.....	59
I.2.3.6.1	Mécanisme d'action	59
I.2.3.6.2	Niveau de preuve	59
I.2.3.6.3	Discussion.....	65
I.2.3.7	Pistes ou traitements expérimentaux	67
I.2.3.7.1	Topiramate	67
I.2.3.7.2	Aripiprazole	70
I.2.3.7.3	Acide Lysergique Diéthylamide (LSD).....	73
I.2.3.7.4	Varénicline.....	76
I.2.3.7.5	Phytothérapie.....	77
I.2.4	Synthèse	79
I.2.5	Discussion	85
I.2.6	Conclusion	88
I.3	Traitements du trouble de l'usage d'alcool : recommandations	89
I.3.1	Stratégies thérapeutiques	89
I.3.2	Place des traitements pharmacologiques	91
I.3.2.1	Prévention du syndrome du sevrage	91
I.3.2.1.1	Benzodiazépines.....	91

I.3.2.1.2	Vitamines.....	93
I.3.2.1.3	Hydratation	94
I.3.2.2	Traitements de l'addiction à l'alcool	95
I.3.2.2.1	Acamprosate	95
I.3.2.2.2	Naltrexone.....	95
I.3.2.2.3	Disulfirame	95
I.3.2.2.4	Nalméfène	96
I.3.2.2.5	Baclofène.....	96
I.3.2.2.6	Oxybate de sodium	97
I.4	Niveau d'utilisation des traitements addictolytiques en France.....	97
II.	Etat des lieux au Centre Hospitalier de Cadillac.....	101
II.1	Contexte au Centre Hospitalier de Cadillac.....	102
II.1.1	Addictologie.....	102
II.1.1.1	Organisation	102
II.1.1.2	Difficultés rencontrés	102
II.1.2	Analyse pharmaceutique des prescriptions	103
II.1.2.1	Organisation	103
II.1.2.2	Difficultés rencontrées	104
II.1.3	Intérêt d'une collaboration entre le psychiatre addictologue et les pharmaciens.....	104
II.2	Objectifs	105
II.3	Méthodes	105
II.3.1	Type d'étude.....	105
II.3.2	Cadre de l'étude	106
II.3.3	Période d'étude	106
II.3.4	Pré-requis	106
II.3.5	Extraction des données	106
II.3.6	Recueil des données.....	107
II.4	Résultats.....	108
II.4.1	Echantillon.....	108
II.4.2	Traitements addictolytiques.....	108
II.4.2.1	Acamprosate	110
II.4.2.2	Baclofène	112
II.4.2.3	Naltrexone.....	112
II.4.2.4	Nalméfène	113

II.4.2.5	Disulfirame	113
II.4.3	Traitements de prévention du syndrome de sevrage éthylique	113
II.4.3.1	Benzodiazépines	113
II.4.3.2	Vitamines	114
II.4.4	Autres psychotropes	115
II.5	Discussion	117
II.5.1	Critique de la méthodologie	117
II.5.1.1	Type d'étude	117
II.5.1.2	Cadre de l'étude	120
II.5.1.3	Période d'étude	120
II.5.1.4	Pré-requis	121
II.5.1.5	Extraction et recueil des données	121
II.5.2	Analyse des résultats	122
II.5.2.1	Echantillon	122
II.5.2.2	Traitements addictolytiques	123
II.5.2.2.1	Acamprosate	124
II.5.2.2.2	Baclofène	125
II.5.2.2.3	Naltrexone	127
II.5.2.2.4	Nalméfène	127
II.5.2.2.5	Disulfirame	128
II.5.2.3	Traitements du sevrage éthylique	128
II.5.2.3.1	Benzodiazépines	128
II.5.2.3.2	Vitamines	129
II.5.2.4	Autres psychotropes	131
II.5.3	Actions d'amélioration	132
II.5.3.1	Bonnes pratiques de prise en charge médicamenteuse	132
II.5.3.2	Codage du trouble de l'usage d'alcool	134
II.5.3.3	Pharmacie Clinique	135
II.5.3.4	Axe Addictologie du projet d'établissement	135
II.6	Guide de prescription médicamenteuse chez le patient présentant un trouble de l'usage d'alcool	136
II.7	Perspectives	137
II.7.1	Informatisation des protocoles du guide	137
II.7.2	Impact de la diffusion du guide	138

II.7.3	Prise en charge des patients hospitalisés non inclus dans l'étude	138
II.7.4	Exploration de la prise en charge des patients ambulatoires	138
	Conclusion	139
	Bibliographie	141
	Table des annexes	147
	Annexes	148

Table des illustrations

Figure 1 : Neuroadaptation (19).....	22
Figure 2 : Effets de l'alcool sur le SNC lors de différentes situations (intoxication aiguë, addiction à l'alcool, rechute) (20)	23
Figure 3 : Localisation de certaines régions du cerveau humain touchées par l'alcool (20).....	24
Figure 4 : Schéma synthétique du fonctionnement d'un cerveau « addict » (21).....	25
Figure 5 : Mécanisme d'action du disulfirame (33).....	33
Figure 6 : Méta-analyse des tailles d'effet des essais randomisés contrôlés comparant l'efficacité du disulfirame vs des médicaments contrôles (30).....	35
Figure 7 : Méta-analyse des essais randomisés contrôlés en ouvert vs en double aveugle (30)	35
Figure 8 : Méta-analyse des essais randomisés contrôlés avec supervision vs sans supervision (30)..	36
Figure 9 : Modulation de l'activité du glutamate par l'acamprostate (36), (37)	38
Figure 10 : Tableau récapitulatif des résultats de la méta-analyse de <i>Maisel et al.</i> (38).....	41
Figure 11 : Représentation schématique des interactions entre neurones GABAergiques et dopaminergiques.....	44
Figure 12 : Récapitulatif des résultats des études nalméfène vs placebo (52).....	53
Figure 13 : Tableau récapitulatif des trois études.....	57
Figure 14 : Efficacité de l'oxybate de sodium dans le maintien de l'abstinence. Résultats des études randomisées en double aveugle versus placebo (61)	62
Figure 15 : Efficacité de l'oxybate de sodium dans le maintien de l'abstinence chez les patients ayant une addiction à l'alcool. Résultats des études randomisées en ouvert, oxybate de sodium versus comparateur actif (61).	65
Figure 16 : Graphique en forêt des effets du topiramate vs placebo (64).....	69
Figure 17 : Amélioration de l'abus d'alcool à court, moyen et long terme de suivi dans les groupes LSD et contrôle (67).....	74
Figure 18 : Résultats du maintien de l'abstinence dans les groupes LSD et contrôle (67).	75
Figure 19 : Evolution des parts de marché des traitements addictolytiques.....	98
Figure 20 : Répartition des addictolytiques sur les ordonnances de sortie avec addictolytique(s)....	109
Figure 21 : Répartition de chaque addictolytique sur les ordonnances de sortie ayant au moins un addictolytique.....	109
Figure 22 : Répartition des associations d'addictolytiques sur les ordonnances de sortie avec addictolytique(s).....	110
Figure 23 : Répartition des prescriptions d'acamprostate	111
Figure 24 : Posologie journalière d'acamprostate.....	111

Figure 25 : Plan de prises des prescriptions d'acamprosate	111
Figure 26 : Répartition des prescriptions de naltrexone	112
Figure 27 : Répartition des prescriptions des benzodiazépines.....	114
Figure 28 : Types de prescriptions des benzodiazépines	114
Figure 29 : Prescriptions de psychotropes et d'addictolytiques sur l'ensemble des ordonnances de sortie.....	115
Figure 30 : Prescriptions de thymorégulateurs.....	116
Figure 31 : Proportions des diagnostics F10, F20 à 29, F31 et F32 de l'ensemble des séjours.....	116
Figure 32 : Répartition des prescriptions d'addictolytiques chez les patients sans diagnostic F10....	119
Figure 33 : Répartition des IP concernant les traitements addictolytiques.....	124
Figure 34 : Répartition des IP concernant les vitamines	130

Liste des abréviations

5-HIAA : acide 5-hydroxyindolacétique

5-HT : 5-Hydrotryptamine

5-HTT : Transporteur de la 5-Hydrotryptamine

5-HTTLPR : Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region

AKR1C4 : Aldo-Keto Reductase family 1, member C4

ALAT : ALanine Amino Transférerase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

ASAT : ASpartate Amino Transférerase

Asn : Asparagine

Asp : Acide Aspartique

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

BZD : Benzodiazépines

CCVD : Canaux Calcium Voltage Dépendants

CH : Centre Hospitalier

CIWA-Ar : Clinical Institute Withdrawal Assessment-Alcohol Revised

CME : Commission Médicale d'Etablissement

CMP : Centre Médico-Psychologique

CMPEA : Centre Médico Psychologique Enfants et Ados

CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

DIM : Département d'Information Médicale

DRD2 : Dopamine Receptor D2

DRD4 : Dopamine Receptor D4

DSM-4 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4^{ème} Edition

DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^{ème} Edition

DT : Delirium Tremens

ELSA : Equipe mobile de Liaison et de Soins en Addictologie

EMA : European Medicines Agency

ESC : Escitalopram

ETP : Equivalent Temps Plein

FDA : Food and Drug Administration

G : Grammes

GABA_A : Acide Gamma Amino-Butyrique de type A

GABA_B : Acide Gamma Amino-Butyrique de type B

GABRA2 : Gène codant la sous-unité $\alpha 2$ du récepteur GABA_A

GGT : Gamma-Glutamyl-Transpeptidases

GHB : Acide Gamma Hydroxybutyrique

HDJ : Hôpital De Jour

IC : Intervalle de Confiance

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

IP : Interventions Pharmaceutiques

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IVL : IntraVeineuse Lente

Kg : Kilogrammes

LSD : Acide Lysergique Diéthylamide

Mg : Milligrammes

ML : Millilitres

mGluR : Récepteurs Métabotropes Glutamatergiques

NAL : Naltrexone

NMDA : Acide N-Méthyl-D-Aspartique

OCDS : Obsessive Compulsive Drinking Scale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPRM1 : Gène codant le récepteur opioïde μ

OR : Odds Ratio

OXY : Oxybate de sodium

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RCP : Réunions de Concertation Pluridisciplinaire

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SFA : Société Française d'Alcoologie

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SLC6A3 : Solute Carrier family 6, member 3

SNC : Système Nerveux Central

TEP : Tomographie par Emission de Positons

UF : Unité Fonctionnelle

UHSA : Unité d'Hospitalisation Spécialement Aménagée

μg : microgrammes

UMD : Unité pour Malades Difficiles

USIP : Unité de Soins Intensifs Psychiatriques

VNTR : Variable Number Tandem Repeat

Introduction

L'alcool est identifié comme la troisième cause de morbidité et de mortalité dans le monde (1). Les estimations de prévalence des troubles de l'usage d'alcool, variant entre 7 et 10% dans les études épidémiologiques en Europe, indiquent que ces troubles sont un problème majeur de santé publique. Des données récentes du Royaume-Uni montrent que les problèmes liés à l'alcool sont considérablement sous-estimés dans les soins primaires (2). Dans une enquête sur la santé mentale en population générale, réalisée en France au début des années 2000 sur un échantillon de 36 000 personnes, le diagnostic de trouble de l'usage d'alcool concernait 4,3% de la population française âgée de 18 ans et plus (7,3% des hommes et 1,5% des femmes) (3).

Les problèmes liés à l'alcool ne concernent pas seulement les sujets présentant une addiction. La cinquième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) ne fait pas la distinction entre l'abus et la dépendance, qu'il regroupe en une seule catégorie : le trouble de l'usage (4). Le syndrome sevrage éthylique est un des critères diagnostiques de cette nouvelle catégorie. Il peut se présenter sous forme de convulsions (5 à 15% des patients), d'hallucinations (3 à 10%) et de Delirium Tremens (DT) (moins de 5 % des patients) (5). Les dommages, somatiques et psychiatriques, en lien avec l'alcool ne sont pas intégrés dans cette catégorie (4).

L'addiction à l'alcool n'est pas toujours reconnue comme une pathologie et elle est également sous-traitée (6). Un essai visant à évaluer l'utilisation des services de santé pour les troubles mentaux en Europe a rapporté que seulement 8% des patients ayant un trouble de l'usage d'alcool ont eu accès à un traitement. Des valeurs similaires ont été rapportées aux Etats-Unis (7).

Pendant plusieurs décennies, seul le disulfirame, enregistré par la Food and Drug Administration (FDA) en 1951, est autorisé aux Etats-Unis (1). En France, le disulfirame a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 1977 dans la prévention des rechutes au cours de l'addiction à l'alcool (8). L'acamprosate et la naltrexone ont obtenu leur AMM dans le maintien de l'abstinence respectivement en 1987 et en 1996 (9,10). Le nalméfène est indiqué depuis 2013 (11) dans la diminution de la consommation d'alcool chez les adultes ayant une addiction à l'alcool (12). L'oxybate de sodium est autorisé en Italie et en Autriche, sous surveillance médicale stricte, dans la prévention du syndrome de sevrage alcoolique et dans le maintien de l'abstinence (13).

L'addiction à l'alcool touche plusieurs catégories de patients. Il est donc difficile de trouver un traitement ou une prise en charge unique qui soit efficace chez l'ensemble des patients. Les traitements médicamenteux doivent être, en règle générale, associés à une prise en charge psychosociale. Les prises en charge psychothérapeutiques les plus efficaces sont les thérapies cognitivo-comportementales et les thérapies systémiques. Cette approche combinée permet une prise

en charge des aspects biologiques et psychosociaux de la maladie. Elle joue un rôle crucial dans l'amélioration de l'efficacité du traitement de l'addiction à l'alcool (13).

Le Centre Hospitalier de Cadillac (CH de Cadillac) est un établissement spécialisé dans la prise en charge de la santé mentale. Comme tout établissement psychiatrique, il accueille de nombreux patients présentant un trouble de l'usage d'alcool. Le temps de médecin addictologue à hauteur de 0,2 équivalent temps plein est principalement dédié aux prises en charge ambulatoires et aux formations des professionnels de santé. La quasi-totalité des prescriptions de médicaments addictolytiques et de traitements pour le sevrage éthylique est réalisée par les psychiatres.

Les prescriptions sont validées quotidiennement par les pharmaciens de l'établissement. Lors de cette analyse pharmaceutique, ces derniers ont constaté une hétérogénéité des prescriptions d'addictolytiques et de médicaments du sevrage. Les variables identifiées concernent à la fois dans le choix des molécules, les durées de traitement mais aussi les posologies prescrites. Par exemple, les traitements du sevrage alcoolique peuvent être prescrits sans médicament addictolytique associé.

Dans le contexte actuel d'optimisation de la prise en charge des patients et de l'amélioration des pratiques professionnelles, les pharmaciens s'interrogent. Quelle molécule addictolytique ou quelle association médicamenteuse doit être privilégiée en première intention ? Quelles sont les alternatives ? Pourquoi certains patients ne sont traités que pour le sevrage éthylique ? Quelle est la place des benzodiazépines dans la prise en charge de ce sevrage ?

Au CH de Cadillac, cette réflexion a mené à une collaboration entre les pharmaciens et le psychiatre addictologue référent de l'établissement. L'objectif de ce projet commun est d'optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients présentant un trouble de l'usage d'alcool.

La première partie de ce travail est une revue de la littérature portant sur les traitements addictolytiques. Après une brève présentation des mécanismes de l'addiction à l'alcool, les différentes études permettant d'évaluer l'efficacité de chaque médicament sont détaillées. Les stratégies thérapeutiques, incluant les recommandations de la prise en charge médicamenteuse du sevrage éthylique, sont précisées.

La seconde partie est consacrée à un état des lieux des prescriptions des patients ayant un trouble de l'usage d'alcool identifié dans le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par les prescripteurs du CH de Cadillac. Après la description des objectifs et de la méthodologie de cette étude, les résultats sont présentés et analysés en regard des recommandations. L'ensemble de ce travail a permis la formalisation d'un guide de bonnes pratiques de prise en charge médicamenteuse des patients ayant un trouble de l'usage d'alcool.

I. Addiction à l'alcool, traitements addictolytiques et stratégies thérapeutiques : revue de la littérature

I.1 Effets pharmacologiques de l'alcool sur le système nerveux central et mécanismes de l'addiction

L'addiction est une pathologie comportementale qui se traduit par la perte de contrôle de l'usage de substances ou de comportements sources de renforcement positif (plaisir). Elle aboutit à l'accumulation de dommages par un usage devenu inadapté à l'environnement. Cette pathologie apparaît chez certains individus vulnérables du fait :

- de traits génétiques ou de troubles psychiatriques co-occurents ;
- de la réponse pharmacologique du Système Nerveux Central (SNC) à la substance.

L'action de l'alcool se fait à plusieurs niveaux, sur la quasi-totalité des organes et systèmes. Mais comme pour toute autre substance ou comportement potentiellement addictif, les mécanismes responsables de l'addiction à l'alcool sont majoritairement liés à son action sur le SNC.

I.1.1 Effets aigus de l'alcool sur le système nerveux central

L'alcool agit au niveau extracellulaire et intracellulaire :

- Au niveau extracellulaire, il agit sur différentes cibles, notamment avec une action sur les canaux ioniques et les récepteurs membranaires.
- Au niveau intracellulaire, il bouleverse le fonctionnement des cellules en entrant dans le noyau et en modifiant l'expression génétique. De plus, il agit sur les protéines intracellulaires ; cette action influence les systèmes excitateurs, inhibiteurs et neuromodulateurs et perturbe la neurotransmission (14,15).

L'Acide Gamma Amino-Butyrique (GABA) est le neuromédiateur inhibiteur majeur du cerveau, activant les récepteurs Acide Gamma Amino-Butyrique de type A ($GABA_A$) et B ($GABA_B$). Le récepteur $GABA_A$ est l'un des récepteurs membranaires les plus sensibles à l'alcool identifiés à ce jour. Il est également la cible des benzodiazépines (BZD). L'alcool stimule la libération de GABA en bloquant les récepteurs $GABA_B$ présynaptiques et en activant les récepteurs $GABA_A$ postsynaptiques (16).

Le système GABAergique est un système inhibiteur de l'activité neuronale. La libération de GABA est donc à l'origine des effets subjectifs de l'alcool à faibles doses (anxiolyse et désinhibition comportementale) et de la sédation et de l'ataxie à des doses plus élevées (14).

Le glutamate est l'un des principaux acides aminés excitateurs du SNC. L'alcool agit sur les Récepteurs Métabotropes Glutamatergiques (mGluR) présynaptiques et sur les Canaux Calcium Voltage Dépendants (CCVD) présynaptiques pour inhiber la libération de glutamate. L'alcool atténuerait également les effets du glutamate sur les récepteurs Acide N-Méthyl-D-Aspartique (NMDA) post-synaptiques et sur les mGluR post-synaptiques (16). Cette inhibition joue un rôle important dans l'intoxication alcoolique, en particulier dans les épisodes d'amnésie totale survenant lors d'une forte consommation d'alcool (17).

I.1.2 Effets chroniques de l'alcool sur le système nerveux central

Lors d'une exposition chronique à l'alcool, des mécanismes neuroadaptatifs se mettent en place. La stimulation répétée des récepteurs GABA_A favorise l'action des systèmes inhibiteurs de l'action neuronale au détriment des systèmes excitateurs (NMDAergiques).

La consommation chronique d'alcool entraîne progressivement :

- une diminution de l'expression et/ou de la sensibilité des récepteurs GABA_A ;
- une augmentation de l'expression et/ou de la sensibilité des récepteurs NMDA.

Cette neuroadaptation engendre un état de fausse homéostasie, adaptée à la poursuite d'une consommation chronique d'alcool, dans lequel les systèmes inhibiteurs (GABAergiques) et excitateurs (glutamatergiques) atteignent un nouvel équilibre. Alors, entre deux consommations d'alcool ou lors du sevrage, la stimulation des systèmes GABAergiques par l'alcool diminue. Il existe alors une hyperexcitabilité neuronale, hyperactivité NMDAergique, qui contribue aux trémulations, au risque d'épilepsie et de DT (15,18).

L'alcool module également la libération des peptides opioïdes endogènes (15,18) en augmentant la libération de β -endorphines. Cette activation du système opioïde endogène serait alors capable d'exercer une influence stimulatrice sur la libération de dopamine à partir du système mésocorticolimbique. Une augmentation de la dopamine dans le noyau accumbens joue un rôle central dans l'apparition de l'addiction (17).

Il existe par ailleurs un phénomène appelé tolérance : à chaque nouvelle consommation, la réponse dopaminergique est diminuée par désensibilisation et épuisement progressif des stocks neuronaux. Le seuil de récompense augmente, il devient donc nécessaire de consommer plus d'alcool pour atteindre ce seuil (14).

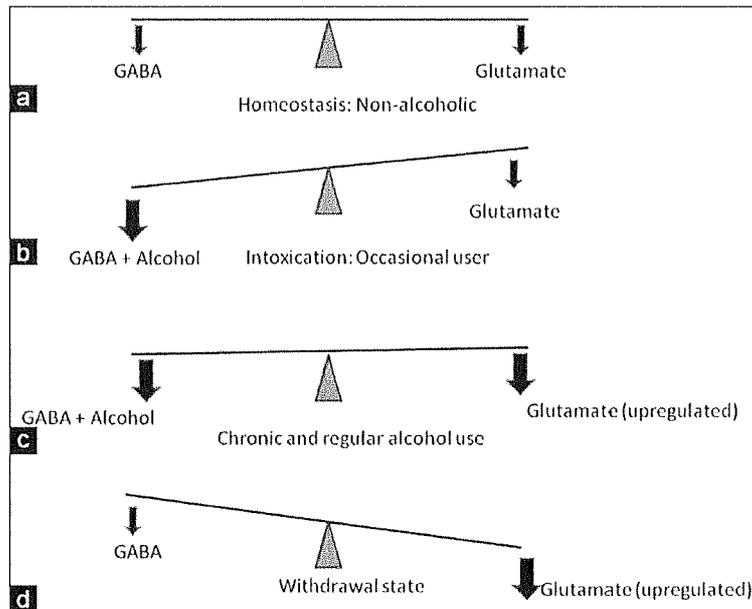


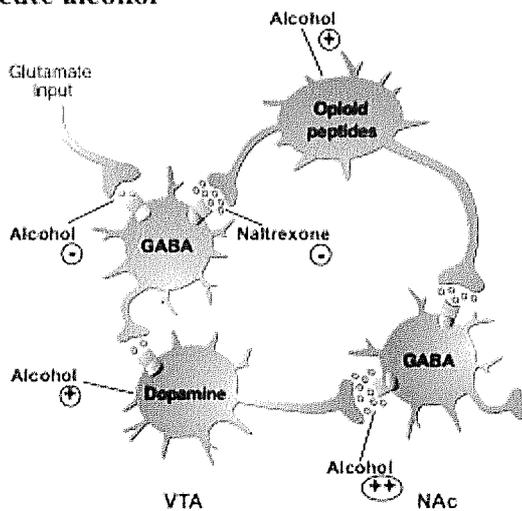
Figure 1 : Neuroadaptation (19)

I.1.3 Mécanismes de l'addiction à l'alcool

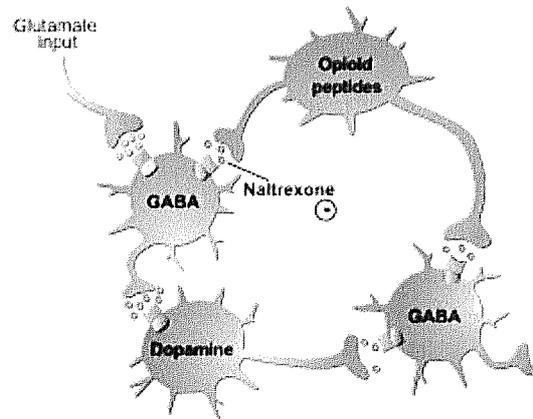
I.1.3.1 Système de récompense

Le premier critère, nécessaire au développement ultérieur de l'addiction, est l'existence d'une réponse renforçante à la consommation d'alcool. Les effets renforçants positifs correspondent aux effets agréables, plaisants. Ainsi, tout consommateur d'alcool n'expérimente pas un effet agréable à chaque consommation d'alcool. Egalement, tout consommateur ayant fait l'expérience d'effets renforçants n'aura pas forcément une addiction à l'alcool. Des études d'imagerie cérébrale chez l'homme ont établi que les effets renforçants positifs de l'alcool sont corrélés à la quantité de dopamine libérée. Le déficit en récepteurs D2 de la dopamine pourrait jouer un rôle majeur dans la vulnérabilité à développer une addiction à l'alcool (14).

A Acute alcohol



B Alcohol dependence (in the absence of alcohol)



C Effects of alcohol on dependent systems (alcohol relapse)

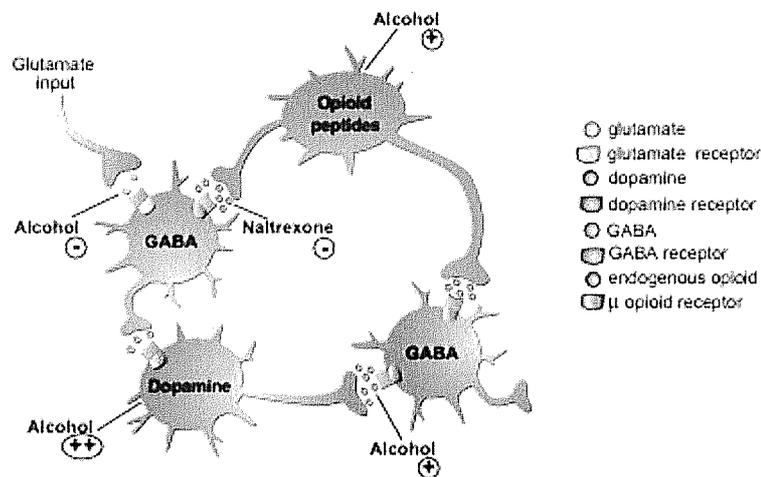


Figure 2 : Effets de l'alcool sur le SNC lors de différentes situations (intoxication aiguë, addiction à l'alcool, rechute) (20)

Les effets renforçant positifs de l'alcool sont liés à ses actions sur les synapses GABAergiques et glutamatergiques mais aussi sur les synapses opioïdes mésolimbiques, au sein du système de récompense (14). Ce système contient deux circuits : le circuit mésolimbique et le circuit mésocortical.

- **Le circuit mésolimbique** est constitué d'un ensemble de neurones dopaminergiques. Il est situé dans le tronc cérébral au niveau de l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV). Ces neurones projettent vers le noyau accumbens, l'amygdale et l'hippocampe appartenant au système limbique. Ce circuit garde en mémoire les expériences renforçantes et aversives, qu'elles soient affectives, relationnelles ou liées aux substances. Il est responsable de la motivation à reproduire certains comportements sources de plaisir.

- **Le circuit mésocortical** comprend les projections de l'ATV vers le cortex préfrontal, orbifrontal et cingulaire antérieur. Ce circuit serait impliqué dans la recherche compulsive de substances renforçantes au détriment des autres intérêts et désirs.

La voie mésolimbique dopaminergique peut être activée par les β -endorphines contenues dans les neurones opioïdes du noyau arqué, ces neurones se projettent sur les neurones dopaminergiques du noyau accumbens et l'ATV (21). Ils établissent des synapses avec les neurones GABAergiques et glutamatergiques. La conséquence principale de l'action de l'alcool sur ces neurones opioïdes est une libération de la dopamine au niveau du noyau accumbens. L'alcool agit, soit directement sur les récepteurs μ -opioïdes, soit en permettant la libération d'opioïdes endogènes tels que les enképhalines, les β -endorphines et les dynorphines (16). La liaison des β -endorphines et des enképhalines sur les récepteurs opioïdes μ et δ augmente la libération de la dopamine dans le noyau accumbens. En revanche, la liaison des dynorphines sur les récepteurs opioïdes κ diminue le taux de dopamine dans le noyau accumbens et peut produire des effets aversifs (22,23).

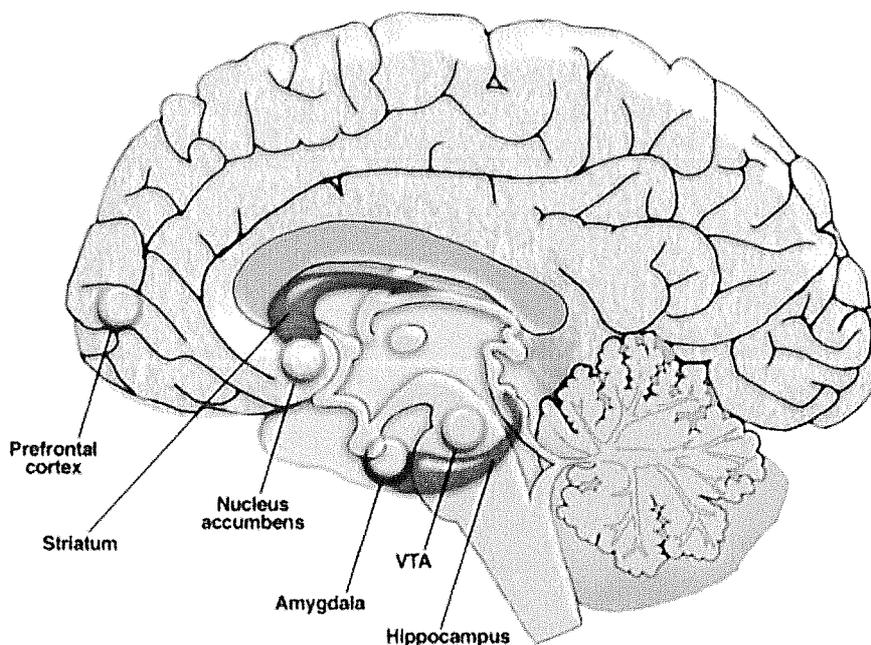


Figure 3 : Localisation de certaines régions du cerveau humain touchées par l'alcool (20)

I.1.3.2 Perte de contrôle

Le deuxième critère nécessaire à l'apparition du comportement addictif est la prise chronique de substances renforçantes entraînant une activation répétée et anormale du système

dopaminergique mésocorticolimbique. Cette sur-stimulation répétée est équilibrée par l'activation de systèmes de compensation ou systèmes opposants. Les drogues miment les neurotransmetteurs naturels, forcent les serrures modulant les sécrétions dopaminergiques, ce qui entraîne une action délétère. Les drogues agissent comme un leurre pharmacologique en touchant des mécanismes fondamentaux « de gestion du plaisir et de la souffrance, du bien-être et du mal-être, de l'approche et de l'évitement ». L'effet brutal du produit remplace la modulation subtile des émotions (21).

La Figure 4 montre qu'en situation normale, quatre circuits interagissent :

- le circuit de la récompense (ATV) ;
- le circuit de la motivation et du sens (noyau accumbens et amygdale) ;
- les voies de la mémoire (hippocampe) ;
- le contrôle cortical et intellectuel (cortex frontal).

Lors d'une addiction, est observé un renforcement de la valeur de la drogue avec une survalorisation du besoin et de la motivation à se procurer cette drogue. Il y a également un envahissement des circuits de mémoire avec une déconnexion au moins partielle du circuit de contrôle inhibiteur exercé au niveau du cortex préfrontal. Ces éléments aboutissent donc à une autonomisation du circuit de la récompense, s'affranchissant du contrôle frontal. La consommation devient compulsive et inadaptée aux conséquences et à l'environnement, elle génère des dommages. Cette perte de contrôle est essentiellement médiée par le *craving*, une envie intense, irrésistible et incontrôlable de consommer (21).

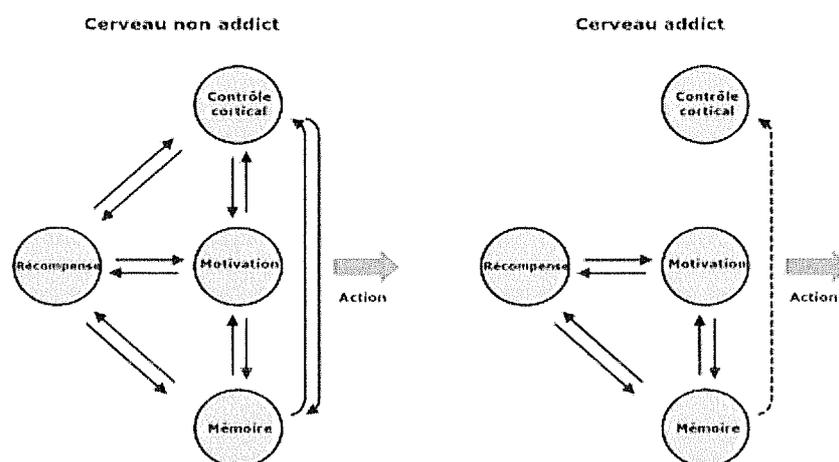


Figure 4 : Schéma synthétique du fonctionnement d'un cerveau « addict » (21).

I.1.3.3 Typologie de l'addiction

Il existe différentes typologies de l'addiction à l'alcool et du *craving*. *Lesch et al.* ont défini quatre sous-groupes de sujets ayant des troubles de l'usage d'alcool. Ces sous-groupes sont validés par des études biologiques, des évaluations psychologiques et physiologiques et des études thérapeutiques (22).

Les différents types d'addiction à l'alcool décrits seraient (22) :

- **Lesch type I ou « modèle de l'allergie »** : sujets souffrant de graves syndromes de sevrage à l'alcool. Ces sujets ont tendance à consommer de l'alcool pour prévenir ou affaiblir leurs symptômes de sevrage ;
- **Lesch type II ou « modèle de l'anxiété ou du conflit »** : sujets buvant de l'alcool à visée auto-thérapeutique, en raison de son effet sédatif et anxiolytique. Ces sujets présentent d'importants changements de comportement sous l'influence de l'alcool ;
- **Lesch type III ou « modèle de la dépression »** : sujets utilisant l'alcool comme un antidépresseur. Il existe des histoires familiales associant addiction à l'alcool et troubles affectifs. L'alcool est souvent utilisé comme automédication par plusieurs membres de la famille ;
- **Lesch type IV ou « modèle d'adaptation »** : sujets ayant des lésions cérébrales au cours du développement du cerveau ou des circonstances sociales et une influence négative de la famille conduisant à des troubles du comportement ou enfin des troubles épileptiques non liés au sevrage de l'alcool.

I.1.3.4 Typologie du *craving*

Il existerait trois types de *craving* différents (22) :

- **La récompense du *craving*** : caractérisée par un dérèglement dopaminergique/opioïdérique et/ou un trait de personnalité caractéristique défini par la recherche de la récompense et/ou la nécessité d'une récompense. Le dérèglement dopaminergique/opioïdérique correspond à un déficit en opioïdes/endorphines engendrant une hypersensibilité aux effets renforçants de l'alcool. Les symptômes associés incluent une recherche spontanée d'alcool et l'incapacité de s'abstenir d'en consommer des quantités excessives. Le sujet montre un développement précoce d'addiction à l'alcool ainsi que des antécédents familiaux.

- **Le *craving* de secours** : caractérisé par un désir de diminuer la tension interne, l'anxiété. Il est caractérisé par un dérèglement GABAergique/glutamatergique et/ou un trait de personnalité se manifestant à travers la réactivité au stress. Le dérèglement GABAergique/glutamatergique implique une dysrégulation du glutamate et une hyperexcitabilité neuronale induisant une hypersensibilité aux effets sédatifs de l'alcool. La principale caractéristique de ce type de *craving* est « l'appel au secours ». L'apparition de l'addiction à l'alcool est tardive. Les aspects liés sont la présence de symptômes de sevrage et la consommation réactionnelle.
- **Le *craving* obsessionnel** : caractérisé par une perte de contrôle des pensées intrusives au sujet de la consommation d'alcool. Il est caractérisé par un dérèglement sérotoninergique (déficit en sérotonine) et/ou un trait de personnalité de désinhibition. La principale caractéristique du *craving* obsessionnel est une perte de contrôle. Les symptômes associés se composent d'une consommation compulsive d'alcool et des dommages liés à l'alcool.

Une rechute de consommation d'alcool peut être spontanée. Les causes peuvent être diverses :

- Des stimuli internes du corps (changements d'humeur, anxiété...);
- La recherche de la diminution ou l'arrêt des syndromes de sevrage ;
- Des stimuli externes, tels que la pression sociale concernant la consommation d'alcool (18).

I.1.4 Différents gènes impliqués dans l'addiction à l'alcool

I.1.4.1 Gène OPRM1, gène codant le récepteur opioïde μ (Mu Opioid Receptor)

La régulation des effets de l'alcool par le système opioïde a conduit à d'importantes recherches. Elles portent sur le rôle des polymorphismes du gène OPRM1, présent sur le chromosome 6, dans le traitement de l'addiction à l'alcool et le risque de développer des troubles de l'usage d'alcool. L'association entre l'addiction à l'alcool et le génotype A118G (substituant une adénine à une guanine en position 118 du gène) peut être expliquée par différentes réponses physiologiques à l'alcool (19–25).

Ce polymorphisme produit une triple augmentation de l'affinité et de la puissance de la liaison des β -endorphines au récepteur μ . Les études par Tomographie par Emission de Positons (TEP) indiquent que ce polymorphisme modifie la disponibilité des récepteurs opioïdes μ chez les sujets sains et les personnes abstinentes. La TEP montre, chez les consommateurs occasionnels d'alcool, une

libération de dopamine dans le striatum ventral corrélée au polymorphisme OPRM1 A118G. En effet, les porteurs de l'allèle G mineur ont une plus grande libération de dopamine dans le striatum ventral que les porteurs homozygotes AA. Une étude antérieure chez des étudiants est en accord avec ces résultats d'imagerie. Les porteurs de l'allèle G connaissent des niveaux d'intoxication subjective et des taux d'alcool induisant la sédation plus élevés par rapport aux homozygotes AA (24–27).

Dans un groupe de sujets ayant un trouble de l'usage d'alcool non traité, les porteurs de l'allèle G rapportent plus d'effets hédoniques en réponse à l'alcool. En revanche, d'autres études ne révèlent pas d'effets du génotype A118G sur le risque de développer une addiction à l'alcool (24–27).

Lors du traitement par la naltrexone, le taux de rechute de consommation excessive d'alcool observé est inférieur chez les sujets porteurs de l'allèle G par rapport aux sujets homozygotes AA. Toutefois, aucune différence dans les taux d'abstinence n'est observée entre les deux groupes (24–27).

I.1.4.2 Gène 5-HTT/SLC6A4, gène codant le récepteur de la sérotonine (5-HT)

Un polymorphisme fonctionnel du promoteur 5-HTTLPR (Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region) dans le gène SLC6A4, présent sur le chromosome 17, est associé à des changements dans les circuits neuronaux impliqués dans l'affect négatif. Ce polymorphisme entraîne la formation d'un allèle court qui a une capacité de transcription réduite.

Ce polymorphisme engendre :

- une diminution d'environ 50% du nombre de transporteurs de sérotonine (5-HTT) disponibles ;
- une augmentation de la quantité de 5-HT synaptique ;
- une diminution de l'absorption neuronale de 5-HT ;
- une diminution de la 5-HIAA (acide 5-hydroxyindolacétique, métabolite urinaire de la 5-HT).

Un échantillon de 243 adolescents allemands ont rempli un questionnaire notant les effets de l'alcool. Le niveau de réponse à l'alcool est significativement plus faible chez les porteurs du variant HTTLPR-5 de forte activité, confirmant les résultats d'une étude américaine antérieure (25).

I.1.4.3 Gène GABRA2, gène codant la sous-unité $\alpha 2$ du récepteur GABA_A

Des études génétiques humaines révèlent que les polymorphismes nucléotidiques du gène GABRA2 codant pour la sous-unité $\alpha 2$ du récepteur GABA_A sont associés à l'addiction à l'alcool. Plus précisément, les polymorphismes GABRA2 sont liés à la réponse subjective à l'alcool. Le génotype GABRA2 semble également affecter les réponses liées aux signaux de l'alcool (28). *Haughey et al.* suggèrent que les sujets ayant un génotype AA ou GG peuvent être plus sensibles aux effets renforçants de l'alcool que les sujets ayant un génotype AG. Ils ont donc un risque plus élevé de développer une addiction à l'alcool (29).

Une étude analyse par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) les réponses aux signaux associés à l'alcool d'un échantillon de personnes n'ayant pas de traitement addictologique pour l'alcool. Les sujets homozygotes pour l'allèle à risque élevé affichent une augmentation de la réponse dans les aires corticales frontales médiales par rapport aux sujets hétérozygotes. Par contraste, les sujets hétérozygotes affichent une augmentation de la réponse dans l'ATV (28).

Enfin, dans un échantillon de plusieurs familles dont au moins un membre présente un trouble de l'usage d'alcool, les polymorphismes GABRA2 sont liés à une activation accrue, dans le cortex insulaire, de l'anticipation de la récompense. Ces résultats suggèrent que les polymorphismes de GABRA2 peuvent être reliés aux signaux de l'alcool et à un dysfonctionnement général du système de récompense (28).

I.1.4.4 Chromosome 15q25.1 : groupe de gènes codant les sous-unités du récepteur nicotinique

De nombreuses études mettent en cause le groupe de gènes CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 du chromosome 15, codant pour les sous-unités du récepteur nicotinique, dans l'addiction à la nicotine. Dans une étude de 367 frères et sœurs, les deux polymorphismes nucléotidiques sentinelles dans la région 15q25.1 du chromosome sont associés à un niveau de réponse quantitatif à l'alcool. L'implication de cette communauté de gènes dans le trouble de l'usage d'alcool n'est pas inattendue, compte tenu de l'existence d'une comorbidité entre les deux addictions (25).

I.1.4.5 Gène DRD4, codant le récepteur dopaminergique D4

Le gène du récepteur D4 de la dopamine, présent sur le chromosome 11, a un nombre variable de séquences répétées en tandem (VNTR : Variable Number Tandem Repeat) dans l'exon 3. Les

variables les plus courantes ont deux, quatre et sept répétitions dont la dernière a des conséquences fonctionnelles. L'olanzapine, antagoniste des récepteurs dopaminergiques, dont le D2 et D4, est testée par *Hutchison et al.* L'objectif est de vérifier si elle réduit le *craving* et si le polymorphisme VNRT du récepteur D4 module cet effet. Les résultats indiquent que l'olanzapine réduit le *craving* avant et après la consommation d'alcool. Les sujets ayant la variante avec sept répétitions dans le gène DRD4 ont un *craving* significativement plus important après avoir consommé de l'alcool qu'une boisson non alcoolisée. Les sujets ayant les variantes de répétitions les plus courtes ne présentent pas cet effet. Dans une autre étude examinant l'interaction olanzapine/VNRT DRD4, l'olanzapine réduit le *craving* avant le début de la consommation d'alcool indépendamment du génotype. En revanche, cette molécule réduit le *craving* après une consommation d'alcool seulement pour les porteurs de la variante de sept répétitions ou plus du DRD4 (26).

I.1.4.6 Gènes x Environnement

Le stress peut affecter la plasticité neuronale. Par exemple, le stress au début de la vie chez le rat a des effets importants et durables sur la voie mésolimbique dopaminergique. Ces effets portent notamment sur la réactivité des neurones dopaminergiques aux psychostimulants à l'âge adulte. Ces résultats chez le rat, soutenus par quelques études chez l'homme sont compatibles avec l'hypothèse que les premiers stress de la vie affectent le système dopaminergique. Par conséquent, il est possible que les influences génétiques sur le niveau de réponse à l'alcool, en termes de libération de dopamine par le striatum ventral, puissent être modifiées par le stress au début de la vie (25).

Après avoir présenté les effets pharmacologiques de l'alcool sur le SNC et les divers mécanismes de l'addiction, une revue de la littérature va permettre de comparer les différents traitements addictolytiques.

I.2 Traitements addictolytiques

Les traitements addictolytiques ont pour objectifs la diminution ou l'arrêt des consommations et la prévention du risque de rechutes par une action sur le *craving* (15). Diminuer les manifestations de sevrage peut être un effet collatéral des traitements de l'addiction. Mais un traitement qui n'agit que sur les manifestations de sevrage et non sur le *craving* n'est pas un traitement addictolytique. L'action addictolytique se retrouve notamment avec les agonistes directs comme la méthadone ou la buprénorphine dans le traitement de l'addiction aux opiacés, également avec les patchs nicotiniques et la varénicline dans le traitement de l'addiction au tabac.

Concernant les médicaments addictolytiques indiqués dans le trouble de l'usage d'alcool, une revue de la littérature est présentée dans ce chapitre.

I.2.1 Objectif

L'objectif est de mettre en évidence et d'analyser l'efficacité des médicaments addictolytiques indiqués dans la prise en charge de l'addiction à l'alcool.

I.2.2 Méthodes

Une recherche PubMed est réalisée avec les mots clés suivants : "Alcoholism/drug therapy"[Mesh]. 3084 parutions répondent à ce critère de recherche.

Les autres critères d'inclusion sont :

- Langues anglaise et française : 2531 parutions répondent à ce critère de recherche ;
- Dates de parution entre janvier 2012 et juillet 2015 : 320 parutions répondent à ce critère de recherche ;
- Types d'articles correspondant à des revues et des méta-analyses : 92 éléments répondent à ce critère de recherche.

L'ensemble des mots clés recherchés dans Pubmed est organisé comme suit : "Alcoholism/drug therapy"[Mesh] AND ((Review[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR French[lang])).

Après lecture des titres et résumés, les critères d'exclusion sont :

- Articles concernant l'addiction à l'alcool dans des populations spécifiques (sujets souffrant de schizophrénie, insuffisants hépatiques, ...) ;
- Articles non accessibles.

I.2.3 Résultats

Lors de la recherche PubMed, 92 articles correspondent aux critères de recherche. La lecture des résumés a permis d'en exclure 19. Finalement, seuls 73 articles répondent à l'objectif de recherche. Parmi ces 73 articles, 58 sont accessibles et consultés. En effet, certains articles sont payants et/ou non disponibles via la bibliothèque universitaire ou le centre de documentation du CH de Cadillac.

Parmi les articles consultés, 35 sont utilisés pour rédiger la revue des études des différents traitements addictolytiques. Les autres se sont révélés être hors sujet ou redondants avec des articles plus récents.

Les traitements sont comparés sur les critères suivants :

- Nombre d'études, tailles d'échantillons, type d'études, taille de l'effet, durée des études ;
- Niveau de recommandations.

L'ensemble des résultats est détaillé dans le tableau figurant sur les pages 74 à 79.

I.2.3.1 Disulfirame

I.2.3.1.1 Mécanisme d'action

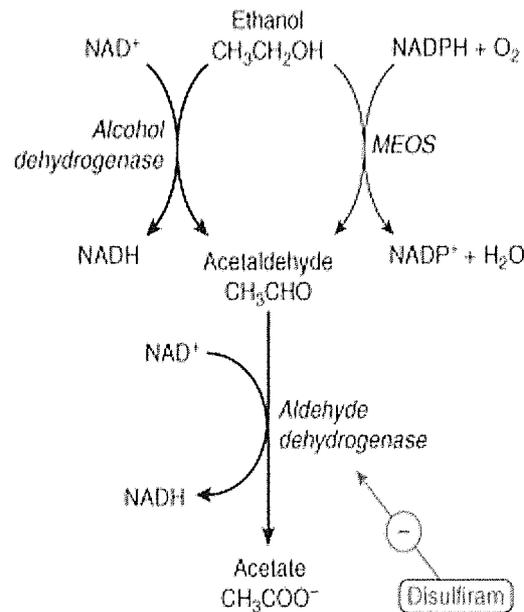
Le disulfirame est un antagoniste de l'acétaldéhyde déshydrogénase. Il produit un effet pharmacologique aversif si l'alcool est consommé (30).

Au niveau hépatique, l'alcool est métabolisé par l'alcool déshydrogénase en acétaldéhyde qui, à son tour, est transformé en acide acétique par l'acétaldéhyde déshydrogénase. Le disulfirame inhibe l'acétaldéhyde déshydrogénase ce qui entraîne une accumulation d'acétaldéhyde. Lors d'un traitement par disulfirame, si le patient consomme de l'alcool, la concentration sanguine d'acétaldéhyde peut être cinq à dix fois supérieure à celle observée lorsque la même quantité d'alcool est consommée sans traitement par disulfirame (18,31,32).

L'acétaldéhyde est responsable d'un effet, appelé antabuse, qui comprend les symptômes suivants (18,31,32) :

- sensation de chaleur ;
- nausées, vomissements ;
- tachycardie ;
- dyspnée ;
- confusion ;
- faiblesse ;
- vertiges.

La réaction, qui apparaît dix à trente minutes après la consommation d'alcool, est généralement proportionnelle à la quantité ingérée. Le **disulfirame ne réduit pas l'envie de consommer** de l'alcool, mais fournit une motivation à ne pas en boire (31).



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figure 5 : Mécanisme d'action du disulfirame (33)

I.2.3.1.2 Niveau de preuve

La méta-analyse de *Skinner et al.* recense les études sur l'utilisation du disulfirame chez les sujets ayant un trouble de l'usage d'alcool jusqu'à 2012 (selon les critères du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 4^{ème} édition). Elle identifie 22 études réalisées entre 1973 et 2010. Dans ces études, 2 414 patients sont inclus, quinze études sont en ouvert, cinq en double aveugle et deux avec une première phase en aveugle et une deuxième en ouvert. La durée des études est de 8 à 52 semaines. La posologie varie de 150 à 400 mg par jour.

Les différentes variables étudiées sont (30) :

- le nombre de sujets présentant une abstinence totale ;
- la proportion de jours d'abstinence par rapport aux jours de traitement ;
- le nombre moyen de jours de consommation d'alcool ;
- l'absence de rechute ;

- le délai de première consommation et le délai de consommation excessive d'alcool. D'après la Société Française d'Alcoologie (SFA), une consommation excessive d'alcool correspond à 21 verres d'alcool par semaine chez un homme, 14 verres par semaine chez une femme, plus de quatre verres à chaque occasion de boire et n'importe quelle consommation dans certaines circonstances (grossesse, conduite automobile...) (34) ;
- le nombre de sujets présentant une abstinence supérieure ou égale à trois semaines consécutives.

Le nombre quotidien de verres d'alcool, avant l'instauration du traitement, varie de cinq à dix-neuf verres avec une majorité d'études rapportant entre huit et treize verres par jour (30).

Cette méta-analyse montre une efficacité significative du disulfirame sur les différentes variables citées ci-dessus par rapport aux médicaments contrôles (acamprosate, Acide Gamma Hydroxybutyrique (GHB), naltrexone, placebo ou topiramate) mais la taille de l'effet est « moyenne » (0,58). Une taille d'effet autour de 0,2 est décrite comme un effet « faible », 0,5 « moyen » et 0,8 comme « fort ». Dans les essais ouverts (taille de l'effet 0,7) et les essais supervisés (taille de l'effet 0,82), le bras disulfirame est plus efficace que le bras contrôle. L'essai est dit supervisé lorsqu'un membre de la famille, un ami ou un soignant a contrôlé l'administration du médicament. Il n'y a pas de différence d'efficacité dans les études en double aveugle entre disulfirame et placebo. La comparaison du disulfirame versus acamprosate est faite dans trois études ouvertes et supervisées et la taille de l'effet est de 0,76. La comparaison du disulfirame versus naltrexone est, quant à elle, faite dans neuf études ouvertes, la majorité supervisées et la taille de l'effet est de 0,77 (30).

Sur l'ensemble des études, 962 effets indésirables, huit hospitalisations et treize décès ont été déclarés (30).

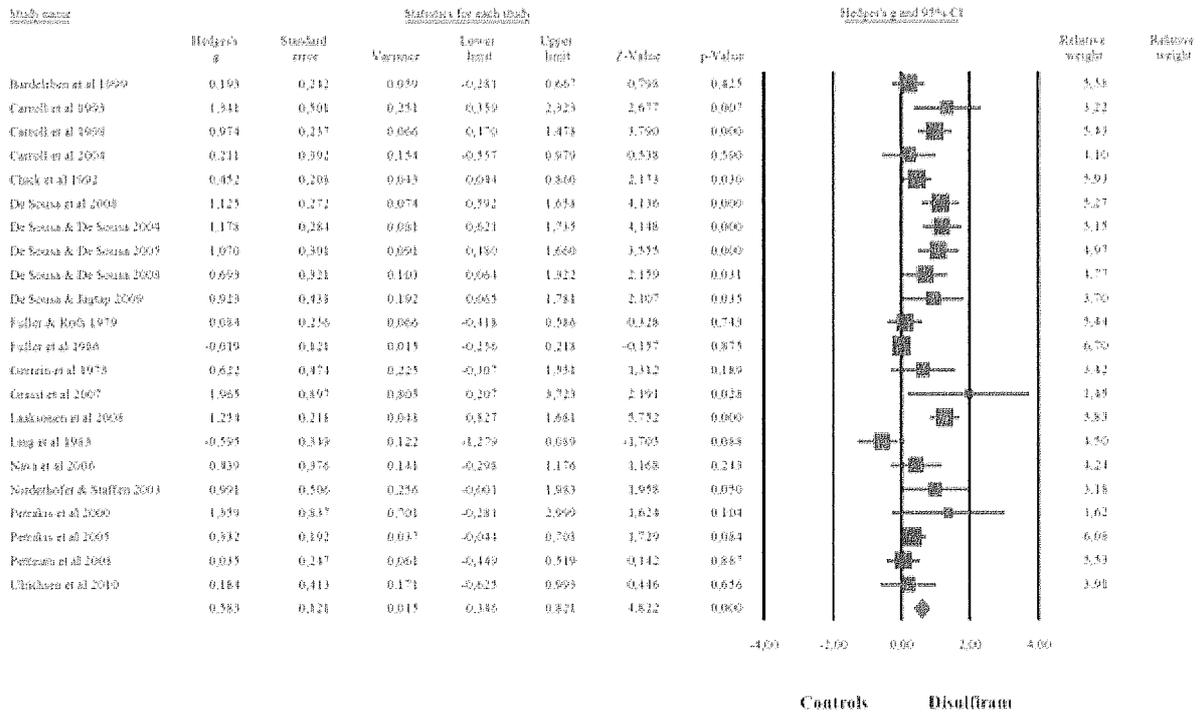


Figure 6 : Méta-analyse des tailles d'effet des essais randomisés contrôlés comparant l'efficacité du disulfirame vs des médicaments contrôlés (30)

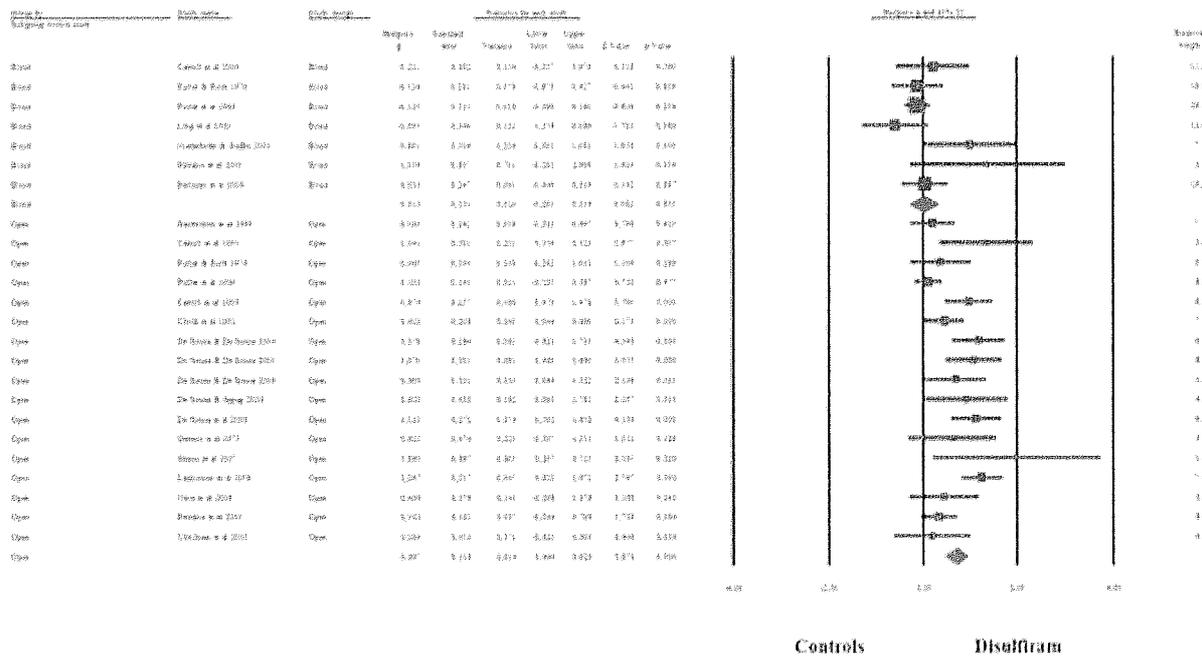


Figure 7 : Méta-analyse des essais randomisés contrôlés en ouvert vs en double aveugle (30)

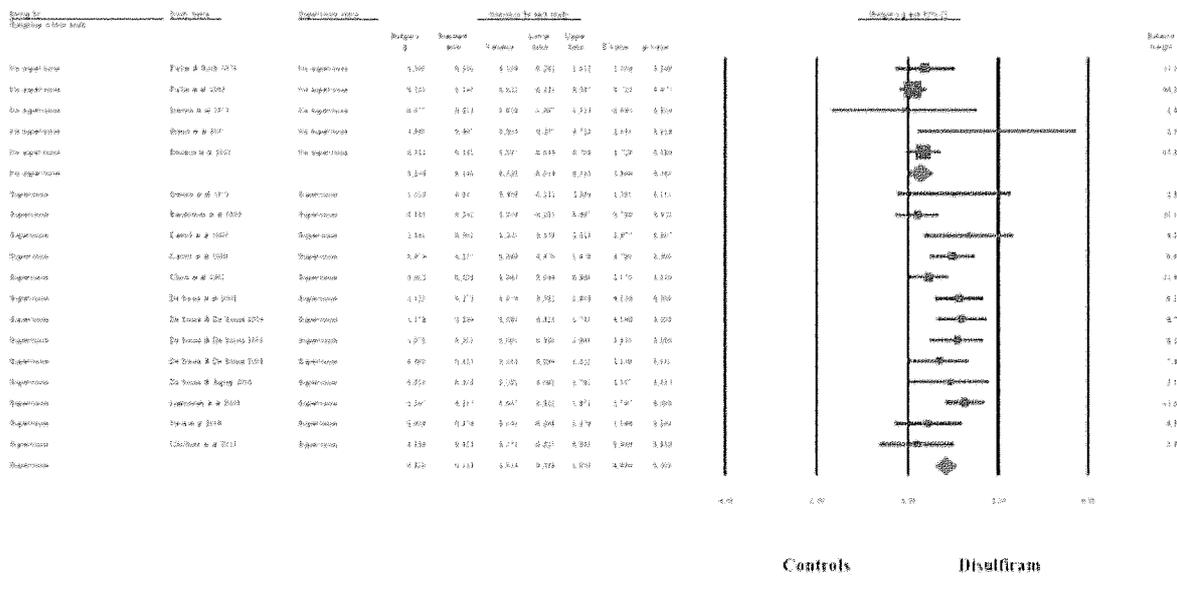


Figure 8 : Méta-analyse des essais randomisés contrôlés avec supervision vs sans supervision (30)

1.2.3.1.3 Discussion

L'utilisation des études en double aveugle est le *gold standard* pour déterminer l'efficacité d'un traitement et réduire le risque de biais. Dans le cas du disulfirame, l'objectif de prescription de la molécule est de prévenir la consommation d'alcool, le patient sachant qu'il développera une réaction antabuse dissuasive s'il consomme de l'alcool. L'efficacité du médicament dépend directement des anticipations des patients. L'action du disulfirame sur la consommation d'alcool dépend d'un processus de pensées et il peut être considéré comme une psychothérapie pharmacologiquement assistée. En raison de cette similitude à la psychothérapie et parce que les essais de psychothérapie sont en ouvert, seules les études randomisées contrôlées en ouvert peuvent évaluer l'efficacité du disulfirame. Les essais en double aveugle empêchent l'évaluation de l'aspect crucial de différenciation des groupes disulfirame et contrôle : la menace psychologique. Ces essais prouvent l'absence d'efficacité addictolytique, c'est à dire ciblée sur le *craving*, du disulfirame. Les études en aveugle distribuent équitablement la menace psychologique entre les deux bras alors que les essais ouverts permettent à cette menace d'être présente seulement dans le bras disulfirame (30).

La connaissance du disulfirame et de ses conséquences est essentielle à sa fonction. Il aide les patients à apprendre à être abstinent et à exercer une maîtrise de soi. Comme le décrit *Brewer and Streef*, l'abstinence est un processus d'apprentissage, il nécessite de devenir intentionnellement intolérant à l'alcool à travers l'exposition et la prévention de la réponse (30). Les candidats pour le traitement par disulfirame sont les sujets motivés, visant l'abstinence, pouvant prendre le traitement

sous surveillance et connaissant les conséquences de consommer de l'alcool sous disulfirame. Il peut être approprié à court terme lors de situations à risques nécessitant une plus grande motivation pour rester abstiné (moments de convivialité, vacances par exemple) (31). Chez des patients souffrant d'une pathologie qui se traduit principalement par une perte de contrôle du comportement de consommation, les attentes concernant l'impact de ce traitement doivent rester limitées et semblent être réservées à un profil particulier de sujets, particulièrement sensibles à la contrainte et la punition.

L'observance est également essentielle pour démontrer l'efficacité du disulfirame. En effet, dans les essais supervisés, le bras disulfirame est significativement plus efficace que le bras contrôle, contrairement aux essais non supervisés (30).

L'efficacité du disulfirame est supérieure à celle de l'acamprosate et de la naltrexone dans les études mais celles-ci sont ouvertes et supervisées. L'importance des effets psychologiques et somatiques du disulfirame lors de la consommation d'alcool est connue des patients. Ces effets ne permettent pas de réaliser une étude contrôlée en double aveugle. Il est donc difficile de le comparer aux autres traitements approuvés. Dans l'ensemble, le disulfirame ne cible pas le symptôme central de l'addiction à l'alcool (le *craving*) : son utilisation clinique est limitée (12).

Le disulfirame peut être utilisé mais en association avec une prise en charge ayant une action anti-*craving*, qu'elle soit médicamenteuse et/ou non médicamenteuse.

1.2.3.2 Acamprosate

1.2.3.2.1 Mécanisme d'action

L'acamprosate est un antagoniste de récepteurs NMDA glutamate. Ses actions sont multiples :

- la modulation de la transmission du récepteur NMDA et celle du GABA_A ;
- la diminution du glutamate au cours du sevrage alcoolique ;
- l'augmentation de la concentration de β -endorphines chez les patients ayant un apport très élevé d'alcool ;
- la modulation éventuelle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

L'acamprosate permettrait, via son action glutamatergique et GABAergique, de compenser la levée de l'équilibre neurobiologique (cf Figure 1) lors de l'arrêt de la consommation d'alcool. En effet,

au cours du sevrage alcoolique, les changements compensatoires produisent une libération importante de glutamate, potentiellement excitotoxique. Le profil pharmacologique de l'acamprosate est donc compatible avec un médicament pouvant cibler les symptômes sub-cliniques de sevrage et offrir une neuroprotection lors de l'arrêt de la consommation d'alcool (35). Cependant son mode d'action addictolytique est actuellement encore méconnu.

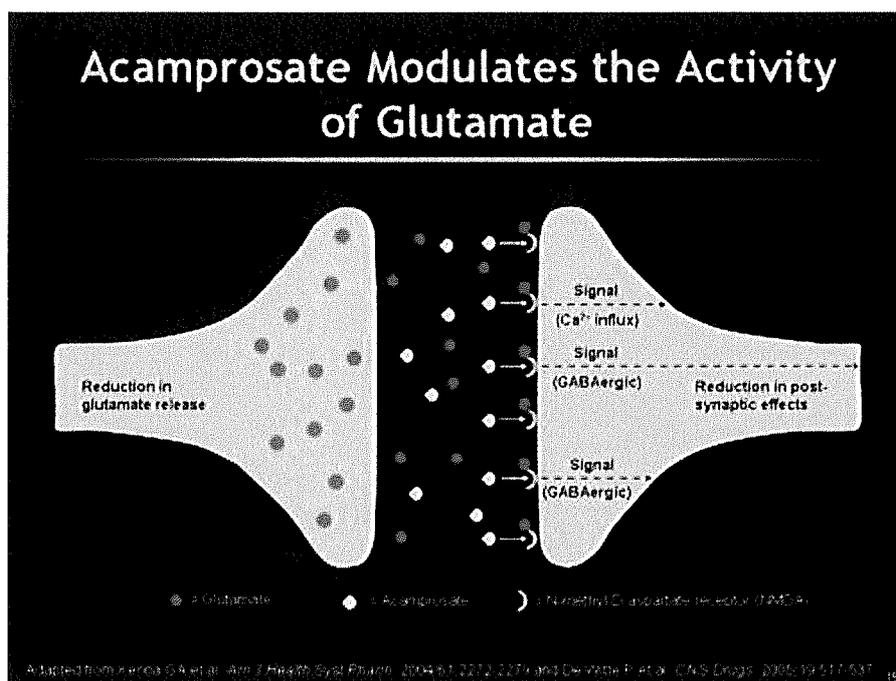


Figure 9 : Modulation de l'activité du glutamate par l'acamprosate (36), (37)

1.2.3.2.2 Niveau de preuve

La méta-analyse de *Maisel et al.*, recherche les études randomisées contrôlées versus placebo, internationales, achevées entre 1970 et 2009 et axées sur l'acamprosate et la naltrexone. Elle expose 64 études (38).

Sur les seize études comparant l'acamprosate au placebo, 4349 sujets sont inclus et la durée de traitement varie de 21 à 360 jours.

La posologie d'acamprosate est :

- de 1332 mg par jour ;
- de 1998 mg par jour ;
- fonction du poids (1332 mg pour les patients ayant un poids inférieur à 60 kg et 1998 mg pour les patients de plus de 60 kg).

Le nombre de jours d'abstinence varie de 0 à 21 jours. Dans onze études, une cure de sevrage est réalisée avant le début du traitement. Dans treize études, l'objectif du traitement est l'abstinence et dans trois études, l'objectif est « autre » (consommation modérée d'alcool ou autre) (38).

Trois études comparent l'acamprosate, la naltrexone et un placebo avec 1210 patients inclus et une durée de traitement de 84 à 112 jours (38).

Les différentes variables étudiées sont (38) :

- l'abstinence : taux d'abstinence (nombre de participants abstinents de façon continue pendant une période donnée), pourcentage de jours d'abstinence et nombre de jours d'abstinence jusqu'à la rechute ;
- la consommation excessive d'alcool (supérieure à cinq verres standards par jour chez l'homme et quatre verres standards par jour chez la femme) : taux de consommation excessive d'alcool, pourcentage de jours de consommation excessive d'alcool, nombre de jours jusqu'à la rechute avec une consommation excessive d'alcool et la quantité d'alcool consommée ;
- le *craving* évalué à l'aide d'un questionnaire « *Obsessive Compulsive Drinking Scale* » (OCDS) qui correspond à « l'Echelle des Pensées Obsédantes et des Envies Compulsives de Boire » ou à l'aide d'une échelle visuelle analogique ;
- l'association de la consommation excessive d'alcool et du *craving*.

L'abstinence est la variable la plus souvent étudiée. Il est observé une efficacité significativement supérieure de l'acamprosate versus placebo avec une taille globale de l'effet à 0,359, soit une taille d'effet modérée. Cette taille d'effet est significativement plus importante que celle de la naltrexone qui est de 0,116. Cependant, la différence entre l'acamprosate et le placebo n'est pas significative pour les trois autres variables (38).

Les résultats concernant la consommation excessive d'alcool ne montrent pas de différence significative entre l'acamprosate et la naltrexone, probablement en raison de la faible puissance statistique. Seulement cinq études sur l'acamprosate mesurent la variable « consommation excessive d'alcool ». Mais la taille de l'effet de la naltrexone ($g=0,189$) est supérieure à celle de l'acamprosate ($g=0,072$). Aucune différence significative pour le *craving* entre l'acamprosate et la naltrexone n'est mise en évidence. Pour la dernière variable « consommation excessive d'alcool et *craving* », les études sur la naltrexone ont une taille d'effet significativement plus importante ($g=0,180$) que celles sur l'acamprosate ($g=0,041$) (38).

Cette méta-analyse montre une hétérogénéité significative des principaux effets de l'acamprosate par rapport au placebo sur les résultats d'abstinence ($I^2=76,3\%$). Pour rappel, le test I^2 mesure le degré de variabilité des tailles d'effet dans les études. Une valeur de I^2 inférieure à 25% indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 25% et 50% une hétérogénéité modérée et une valeur supérieure à 50% une hétérogénéité importante (39). Certaines études ont débuté après une période d'abstinence. Ces études ont des tailles d'effet plus importantes ($p<0,001$). De même, les études avec un sevrage avant le traitement ont une taille d'effet significativement plus conséquente ($g=0,455$) que celles sans sevrage ($g=0,074$) (38).

Les études dans lesquelles la dose d'acamprosate est adaptée au poids du sujet ont une taille d'effet plus grande ($g=0,451$) que les études dans lesquelles sont systématiquement administrées 1998 mg d'acamprosate ($g=0,239$). Dans les études comparant l'acamprosate à un placebo, les tests d'hétérogénéité des résultats de consommation excessive d'alcool ($I^2=31,09\%$) et du *craving* ($I^2=0,00\%$) ne sont pas significatifs (38).

Quelques études décrivent des données de suivi jusqu'à un mois après la fin du traitement. Pour les résultats sur l'abstinence, l'acamprosate a une taille d'effet légèrement plus importante ($g=0,397$) que la naltrexone ($g=0,152$, $p=0,057$). Une seule étude sur l'acamprosate expose des résultats sur la consommation excessive d'alcool et le *craving*.

Rosner et al. ont réalisé une méta-analyse Cochrane en 2010 concernant l'acamprosate, recensant 24 essais contrôlés randomisés et 6894 patients. Cette méta-analyse indique un effet statistiquement significatif de l'acamprosate sur la durée cumulée de l'abstinence (11% d'augmentation) et sur le temps avant la reprise d'une consommation d'alcool (14% de réduction de risque dans le groupe traité par rapport au placebo) (12). Elle contient un nombre plus important d'études car les auteurs ont eu accès aux données non publiées des industries pharmaceutiques (38). Il est observé un problème d'observance du fait des trois prises d'acamprosate par jour. Les deux variables identifiées comme importantes sur l'efficacité du traitement sont : une cure de sevrage avant l'essai et le fait d'avoir pour objectif l'abstinence (12).

Mason et al. ont effectué une méta-analyse comparant l'efficacité de l'acamprosate au placebo. Elle inclut 22 études randomisées contrôlées versus placebo, 1317 femmes et 4794 hommes. Les résultats montrent que l'acamprosate a un effet significatif par rapport au placebo dans l'amélioration des taux d'abstinence (Odd Ratio : $OR=1,87$) et de consommation non excessive (moins de six verres par jour pour l'homme et moins de quatre verres par jour pour la femme) ($OR= 1,93$).

L'acamprosate est associé à des taux significativement plus élevés d'observance et d'achèvement du traitement que le placebo. La tolérance du traitement est similaire dans les deux groupes. Il n'est pas observé de différence d'efficacité et de tolérance de l'acamprosate entre les deux sexes (40).

Main effects and comparisons of naltrexone and acamprosate for the 61 studies with either naltrexone or acamprosate compared to placebo (excluding the 3 studies which included both medications).

Outcome	Medication	Main effect of each medication compared to placebo				Subgroup test of heterogeneity: Naltrexone versus Acamprosate	
		<i>g</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>	# studies	<i>Q</i>	<i>p</i>
Abstinence aggregate	Naltrexone	.116	.049 - .183	.001	36	13.22	< .001
	Acamprosate	.359	.246 - .472	< .001	15		
Heavy drinking aggregate	Naltrexone	.189	.123 - .255	< .001	39	1.98	.159
	Acamprosate	.072	-.078 - .221	.346	5		
Craving	Naltrexone	.144	.045 - .244	.005	26	3.17	.075
	Acamprosate	.034	-.036 - .104	.347	9		
Heavy drinking and craving aggregate	Naltrexone	.180	.118 - .243	< .001	42	8.40	.004
	Acamprosate	.041	-.029 - .112	.246	9		

Figure 10 : Tableau récapitulatif des résultats de la méta-analyse de *Maisel et al.* (38)

Contrairement aux résultats des méta-analyses et études citées ci-dessus, deux études ne retrouvent pas d'efficacité significative de l'acamprosate. Il s'agit d'essais étudiant l'association naltrexone plus acamprosate versus placebo et/ou naltrexone et acamprosate seuls.

Anton et al. ont réalisé l'étude COMBINE aux Etats Unis. Elle montre que l'association naltrexone-acamprosate dans le maintien de l'abstinence a une efficacité similaire à celle de la naltrexone seule mais significativement plus grande que le placebo ou l'acamprosate seul. Toutefois, à la fin de la première année de suivi, les résultats ne sont plus significativement différents. Les résultats sont similaires dans l'étude de *Kiefer et al.* réalisée en Europe (41).

Plus récemment, une étude européenne (PREDICT de *Mann et al.*, 2013) cherchant à expliquer l'absence d'effet significatif de l'acamprosate comparé au placebo, a répliqué la méthode de l'étude COMBINE. Les auteurs ont tenté de remédier à ses lacunes méthodologiques, notamment le recrutement par publicité des patients, leur provenance (ici, de services d'hospitalisation pour sevrage éthylique) et le surdosage posologique. Cette étude ne montre également aucune différence significative entre l'acamprosate, la naltrexone et le placebo dans la réduction du nombre de rechutes tout au long de la période de traitement et des 18 mois de suivi.

I.2.3.2.3 Discussion

Dans la méta-analyse de *Maisel et al.*, l'acamprosate est significativement plus efficace que la naltrexone sur le taux d'abstinence. Mais très peu d'études sur l'acamprosate fournissent des données sur les résultats de forte consommation d'alcool, il y a donc une diminution de la puissance empêchant l'obtention d'une différence significative. Malgré cela, les études sur la naltrexone ont tendance à mettre en évidence une efficacité sur les consommations excessives supérieure à celle de l'acamprosate. Nous pourrions cependant faire les critiques suivantes (38):

- Les études exigeant une abstinence et/ou un sevrage avant le début des essais cliniques peuvent avoir inclus un échantillon de patients plus engagés et motivés que les autres études ;
- La durée des essais est en moyenne de 90 jours et seulement 22% des études présentent des données de suivi après l'arrêt du traitement à plus ou moins long terme ;
- La différence d'efficacité par rapport à la durée d'administration des médicaments n'est pas significative ;
- L'objectif des études est en général le taux d'abstinence mais parfois le but du traitement n'est pas précisé ;
- Un suivi psychosocial n'est pas toujours présent.

Dans l'étude COMBINE, la posologie de naltrexone délivrée quotidiennement est de 100 mg par jour et celle de l'acamprosate de 3 g par jour. Elles sont donc supérieures aux posologies prescrites en pratique courante en France qui sont respectivement de 50 mg par jour et 2 g par jour. Cependant, même si le degré de sévérité du trouble de l'usage d'alcool ne diffère pas dans les groupes placebo, naltrexone et acamprosate (nombre de critères DSM-4 validés), les caractéristiques de sévérité de l'addiction à l'inclusion (nombre de jours d'abstinence avant inclusion, nombre d'unités d'alcool consommées par jour) sont plus importantes dans le groupe acamprosate (41).

Les résultats de cette étude sont surprenants du fait d'une amélioration notable de tous les résultats dans les groupes placebo (pour naltrexone/acamprosate et interventions psychothérapeutiques), tous ayant bénéficié d'un conseil médical en neuf temps sur l'adhésion aux soins et l'abstinence. Par ailleurs, les auteurs ne critiquent que partiellement l'absence d'efficacité retrouvée pour l'acamprosate, ils la mettent potentiellement en lien avec le recrutement des patients par publicité et non en provenance de services de soins (il n'est pas précisé si les sujets ont perçu une

rémunération pour leur participation à l'étude). En effet, ceci pourrait avoir induit un biais de recrutement et de motivation (41).

Dans l'étude PREDICT, les patients consomment significativement une plus grande quantité d'alcool avant le début de l'essai et ont des critères plus sévères selon le DSM-4 (Lesch III et IV) que dans l'étude COMBINE. Ces données suggèrent que les populations de patients inclus dans ces essais sont sensiblement différentes (11,20). Cependant, ici encore, le haut taux de réponse du groupe placebo questionne : 52% des patients du groupe placebo sont restés abstinents à trois mois. En dehors du recrutement financé des patients, les mêmes critiques que dans l'étude précédente peuvent être apportées (42).

I.2.3.3 Naltrexone

I.2.3.3.1 Mécanisme d'action

La naltrexone est un antagoniste des récepteurs opioïdes. Elle bloque l'effet renforçant des opioïdes et réduit la consommation d'alcool et le *craving*. Le mécanisme précis de la réduction du *craving* n'est pas encore connu. Il est probable que la naltrexone entraîne l'antagonisme des voies opioïdes du noyau accumbens, situé dans l'ATV du système limbique, et réduise la quantité de dopamine libérée (22,43).

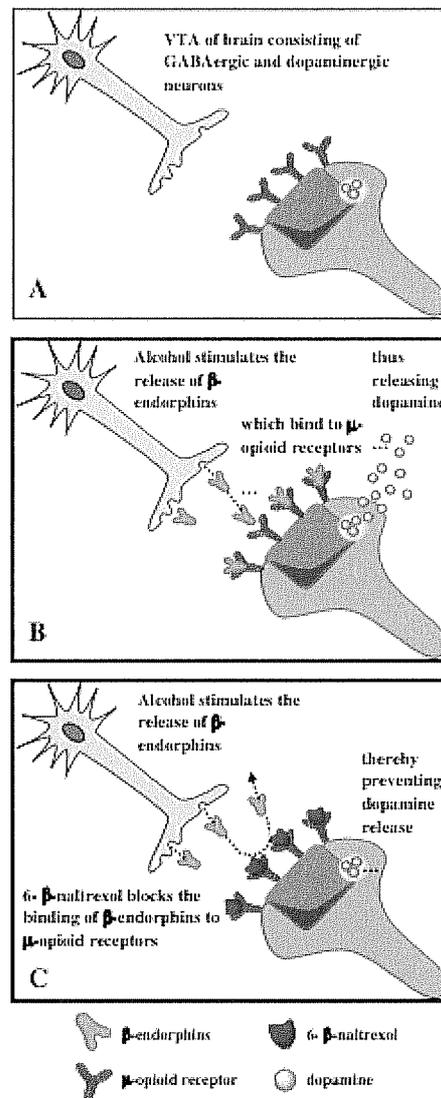
De plus, les antagonistes opioïdes influencent d'autres systèmes biologiques comme :

- le système de second messenger lié aux récepteurs couplés aux protéines G ;
- le système immunitaire ;
- l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.

Il n'est pas exclu que ces voies participent à l'efficacité de la naltrexone.

La naltrexone est métabolisée par le foie en plusieurs métabolites dont le 6- β -naltrexol. Ce dernier est le métabolite actif du traitement de l'addiction à l'alcool. Le 6- β -naltrexol agit comme un antagoniste compétitif au niveau des récepteurs opioïdes. La naltrexone est métabolisée majoritairement par les enzymes de la famille des aldo-cétoréductases (AKR1C1, 1C2 et 1C4), l'AKR1C4 étant la plus efficace. Le polymorphisme de l'enzyme AKR1C4, présent sur le chromosome 10, semble responsable de la variabilité interindividuelle de la concentration en 6- β -naltrexol et pourrait expliquer l'efficacité de la naltrexone seulement chez certains sujets (43). De même, le polymorphisme Asn40Asp

du gène du récepteur opioïde μ , présent sur le chromosome 6, est prédictif d'une réponse positive à la naltrexone.



Scheme 8. Schematic representation of interplay between GABAergic and dopaminergic neurons in (A) absence of drug of abuse and its antagonist, (B) presence of drug of abuse only and (C) presence of both drug of abuse and its antagonist.

Figure 11 : Représentation schématique des interactions entre neurones GABAergiques et dopaminergiques en (A) l'absence de consommation de drogue et de son antagoniste, (B) la présence de drogue seulement et (C) la présence des deux drogues et son antagoniste (43).

I.2.3.3.2 Niveau de preuve

La méta-analyse de *Maisel et al.* citée précédemment pour l'acamprosate étudiée également la naltrexone versus placebo. Parmi les 64 études retrouvées entre 1970 et 2009, 45 concernent la naltrexone avec 5434 sujets inclus et une durée de traitement de 21 à 365 jours. Les études sont classées en fonction de la posologie : 50 mg par jour ou 100 mg par jour et plus. Le nombre de jours

d'abstinence va de 0 à 28 jours. Une cure de sevrage est réalisée dans sept études avant le début du traitement. L'objectif des études est dans 23 cas une abstinence et un autre objectif dans 22 cas (consommation modérée d'alcool ou autre). Les variables étudiées sont les mêmes que pour l'acamprosate. Les résultats de cette méta-analyse sont détaillés dans les niveaux de preuve de l'acamprosate (38).

Généralement, il y a peu de différences entre les études dans lesquelles la dose de naltrexone administrée est de 50 mg versus 100 mg ou plus. Les tailles d'effet pour la dose recommandée de 50 mg sont plus élevées ($g=0,202$), que celles pour des doses supérieures ($g=0,131$), bien que cette différence ne soit pas significative. Ces tailles d'effet restent faibles (38).

Cette méta-analyse montre une hétérogénéité significative des effets de la naltrexone versus placebo par rapport à l'abstinence ($I^2=35,3\%$). Lorsque les cinq modérateurs (abstinence, cure de sevrage avant traitement, objectif, durée et posologie) sont saisis dans la méta-régression, la durée de l'abstinence avant traitement est le seul modérateur significatif sur l'abstinence durant l'essai.

Par rapport à la consommation excessive d'alcool, une forte hétérogénéité des études ($I^2=38,5\%$) est également observée. Les études sans cure de sevrage ont une taille d'effet significativement plus petite ($g=0,174$) que les études avec cure de sevrage ($g=0,382$). Lorsque les cinq modérateurs sont saisis dans la méta-régression, l'abstinence avant le traitement reste un modérateur significatif pour l'ensemble des variables mesurées comme pour les autres modérateurs, qu'elle influence. De plus, l'objectif du traitement est apparu comme un modérateur significatif. Les études avec les « autres objectifs de traitements » ont une taille d'effet plus grande ($g=0,235$) sur la réduction de la consommation excessive d'alcool que les études avec l'objectif « abstinence » ($g=0,153$). Enfin pour le *craving*, une hétérogénéité significative ($I^2=40,02\%$) est présente mais il ne se s'agit pas d'un modérateur important (38).

Quelques études présentent des données de suivi après la fin de l'administration de la naltrexone. La taille d'effet pour les fortes consommations d'alcool est plus faible au dernier suivi ($g=0,135$) par rapport à la fin de l'essai clinique ($g=0,189$). Bien que seules deux études aient fourni des données, les tailles d'effet naltrexone versus placebo, pour le *craving* au dernier point de suivi, sont proches de zéro ($g=0,053$) (38).

D'après la méta-analyse d'AC *Del Re*, l'effet global de la naltrexone est modeste, mais significatif, par rapport au placebo dans les essais pharmaceutiques étudiant le traitement des troubles

de l'usage d'alcool. Cependant, les effets de la naltrexone sont atténués au fil du temps. Cette méta-analyse ne permet pas de déterminer si l'amélioration du groupe placebo explique la baisse des effets de la naltrexone au cours du temps. En effet, dans le sous-ensemble d'études montrant une amélioration des résultats dans le groupe placebo, les effets de la naltrexone n'ont pas diminué. Les modérateurs examinés, essais multicentriques versus site unique et l'utilisation d'un placebo pendant une période de pré-inclusion, ne tiennent pas compte des effets de la naltrexone ni de la diminution de ses effets au fil du temps. Les facteurs expliquant la baisse des effets de la naltrexone dans le temps restent à déterminer. Cette diminution pourrait être liée à un manque d'observance à long terme (44).

De nombreuses méta-analyses et revues Cochrane sont réalisées sur les données d'efficacité de la naltrexone. En général, les études montrent une efficacité supérieure de la naltrexone orale par rapport au placebo :

- dans la prévention de la rechute (reprise d'une consommation excessive d'alcool) après une période d'abstinence initiale ;
- pour réduire le *craving* ;
- dans l'augmentation du pourcentage de jours d'abstinence.

Quelques études fournissent des données sur l'effet d'une plus longue période (six mois) de traitement par la naltrexone. Globalement, les résultats montrent un effet modéré en faveur de la naltrexone concernant les taux de rechute. Il n'est pas noté de différence dans les effets à long terme sur le pourcentage de jours de consommation d'alcool et l'échéance de la première rechute (12).

Par ailleurs, les deux études décrites précédemment, COMBINE et PREDICT (41,42) peuvent être citées : elles ne retrouvent pas ou peu d'efficacité de la naltrexone comparée au placebo dans le délai de rechute. Il existe aussi une méta-analyse indirecte comparant naltrexone et nalméfène, dont les résultats seront détaillés ci-après, dans le chapitre 1.2.3.4.2.

La revue de la littérature de *Garbutt et al.* (45) et les articles de *Thorsell* (46), *Hulse* (47) et *Kranzler* (48) démontrent que la naltrexone est plus efficace chez les patients présentant un génotype plus réceptif. Le polymorphisme nucléotidique dans le gène OPRM, A118G, conduisant à un changement d'acide aminé Asn40Asp en position 40 (Asparagine-Aspartate) dans la partie extracellulaire du récepteur opioïde, est impliqué dans (46):

- l'addiction à l'alcool ;
- la toxicomanie ;

- la sensibilité à la douleur ;
- la réponse au stress ;
- la réponse au traitement par naltrexone dans des études animales et humaines concernant le phénotype d'« addiction à l'alcool ».

En effet, les personnes possédant l'allèle Asn40Asp, traitées par la naltrexone ont des taux de rechute inférieurs à celles n'ayant pas cet allèle. Ce polymorphisme est associé à une moindre activation des neurones par l'alcool avec la naltrexone. De plus, il existe une interaction entre la naltrexone, l'allèle Asn40Asp et les variations dans le gène transporteur de la dopamine (SLC6A3) lorsque la personne consomme de l'alcool (45). Ce polymorphisme peut conférer une modification et une amélioration de la réponse dopaminergique face à l'alcool. La fréquence de l'allèle A118G varie dans la population. La fréquence la plus basse se trouve chez les afro-américains (<5%), l'intermédiaire chez les caucasiens (2,5%-15,5%), et la plus grande chez les asiatiques (25%-47%) (48).

I.2.3.3.3 Discussion

Dans les méta-analyses retrouvées, l'abstinence et la réduction de la consommation excessive d'alcool sont significativement plus importantes chez les sujets abstinents avant le début des études. Ces résultats sont compatibles aux recommandations comme celles de la Veterans Health Administration qui préconisent une abstinence de trois à cinq jours avant le début du traitement (38). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les personnes qui parviennent à rester abstinentes avant le début du traitement présentent une motivation plus importante que les autres. Cette motivation peut être interne (propre au patient) ou externe (pression familiale, des collègues de travail...). Cependant, une autre explication possible est la sévérité du trouble de l'usage. En effet, chez les sujets présentant un trouble de l'usage plus sévère, l'obtention d'une abstinence avant ou après traitement est plus difficile.

L'objectif du traitement est un prédicteur important de l'efficacité de la naltrexone sur la réduction de la consommation excessive d'alcool. Les études avec un objectif différent de l'abstinence montrent une efficacité de la naltrexone supérieure à celle retrouvée dans les études ayant un objectif explicite d'abstinence. Une explication possible est que les études avec les « autres » objectifs sont peut-être plus susceptibles d'inclure une prise en charge psychosociale pour faire face aux rechutes avant que celles-ci ne se produisent (38). De plus, certains patients ont déjà tenté l'abstinence mais se sont confrontés à l'échec (rechute). Un traitement proposé avec pour objectif de diminuer les consommations peut donc leur paraître potentiellement plus efficace qu'un traitement pris dans le

but de rester abstinent (effet placebo du traitement et effet confondant des croyances envers le traitement).

L'efficacité de la naltrexone est supérieure chez les sujets ayant l'allèle Asn40Asp. En effet, ils ont des taux de rechute inférieurs aux sujets ne présentant pas cet allèle. La caractérisation des marqueurs génétiques permettrait aux médecins d'optimiser le traitement en ne le prescrivant que chez les sujets génétiquement répondeurs (47), mais cette recherche est très coûteuse et les traitements peu chers. La méta-analyse de *Ray et al.* conclut qu'il faudrait réaliser un essai clinique chez des sujets ayant une addiction à l'alcool, randomisé à la naltrexone ou à un placebo en fonction du génotype OPRM1. Cela représenterait une étape essentielle pour l'adoption par la FDA de tests génétiques avant l'instauration de la naltrexone (49).

La naltrexone est en général bien tolérée. Quelques effets indésirables sont signalés comme des symptômes de sevrage, des nausées, de la dysphorie et de la fatigue. Elle peut également altérer les pensées, les réactions et induire de l'anxiété (18). Des génériques de la naltrexone sont disponibles et son coût est peu élevé. Il existe deux formes retard de naltrexone, non commercialisées en France : injection mensuelle de naltrexone et insertion chirurgicale sous cutanée d'une préparation à libération prolongée de naltrexone (maintien des concentrations de naltrexone pendant quatre à six mois). Cette approche permet de faciliter l'observance des patients et de limiter la contrainte liée à la prise quotidienne du traitement (47,50).

Le traitement de l'addiction à l'alcool par la naltrexone peut être intéressant s'il est ciblé sur les patients répondeurs. L'association naltrexone et acamprosate semble prometteuse mais pour le moment, les rares études n'ont pas montré d'efficacité significativement supérieure de la co-thérapie par rapport à la naltrexone seule.

Les études PREDICT et COMBINE ne montrent pas d'efficacité de la naltrexone par rapport au placebo dans le délai de rechute mais les limites et les critiques concernant la méthodologie de ces études ont été relevées précédemment.

I.2.3.4 Nalméfène

I.2.3.4.1 Mécanisme d'action

Le nalméfène est un dérivé 6-méthylène de la naltrexone et est indiqué pour réduire la consommation d'alcool en modulant le système opioïde (51). En effet, il s'agit d'un antagoniste des récepteurs opioïdes μ et δ et un agoniste partiel des récepteurs opioïdes κ (52). Dans une étude in vitro utilisant des cellules ovariennes de hamster chinois exprimant des récepteurs opioïdes humains, le nalméfène avait une forte affinité pour les récepteurs opioïdes μ et κ et une affinité moyenne pour les récepteurs opioïdes δ . La dissociation lente du nalméfène du récepteur μ est observée chez l'homme.

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) révèle 87 à 100% d'occupation des récepteurs μ trois heures après l'administration d'une dose quotidienne ou de doses multiples de nalméfène 20 mg à des volontaires sains. A 74 heures, l'occupation des récepteurs μ est de 12-32% après une prise unique de nalméfène et de 13-46% après plusieurs administrations.

Le nalméfène supprime l'auto-administration d'alcool chez les rats avec et sans addiction à l'alcool. Cette suppression résulterait de l'antagonisme des récepteurs μ et δ chez les animaux sans addiction. L'agonisme partiel des récepteurs κ , quant à lui, contribuerait à l'arrêt de la consommation d'alcool chez les animaux présentant une addiction. Le nalméfène agirait comme un antagoniste fonctionnel dans le cadre d'une régulation positive du système dynorphines/récepteurs κ (51). Il faut noter que cet effet n'a pu être mis en évidence que chez le rat, et n'a donc pas été directement démontré chez l'homme.

I.2.3.4.2 Niveau de preuve

La revue de la littérature de *Soyka* recherche les études concernant l'utilisation du nalméfène chez les sujets ayant une addiction à l'alcool. Au total, elle retrouve six études randomisées contrôlées réalisées entre 1994 et 2013. Dans ces études, 2788 patients sont inclus. Les posologies de nalméfène sont de 10 à 80 mg et la durée de traitement varie de 12 à 28 semaines (52).

Les différentes variables étudiées sont (52) :

- la réduction du nombre de jours de consommation excessive d'alcool ;
- la réduction du nombre de jours de consommation ;

- la réduction du nombre de verres d'alcool ou de la quantité d'alcool par jour de consommation.

Dans la première étude de *Mason et al.* en 1994 chez 21 sujets ayant une addiction à l'alcool, les trois bras correspondent respectivement à l'administration de 40 mg de nalméfène, de 10 mg de nalméfène ou du placebo. L'étude dure douze semaines et est en double aveugle. La diminution du nombre de jours de consommation excessive d'alcool est significative chez le groupe qui reçoit 40 mg de nalméfène par rapport au placebo. Une différence significative entre les bras du nalméfène 40 et 10 mg par rapport au placebo est également observée pour les deux autres variables (52).

Dans la deuxième étude de *Mason et al.* en 1999 chez 105 sujets ayant une addiction à l'alcool, les trois bras correspondent respectivement à l'administration de 80 mg de nalméfène, de 20 mg de nalméfène et du placebo. L'étude dure douze semaines et est en double aveugle. La diminution significative du nombre de jours de consommation excessive d'alcool est significative ($p \leq 0,02$) dans les bras nalméfène par rapport au placebo. En revanche, aucune différence significative des deux autres variables n'est observée (52).

En 2004, l'étude multicentrique d'*Anton et al.* réalisée chez 270 sujets ayant une addiction à l'alcool compare trois posologies de nalméfène (5, 20 et 40 mg) au placebo, en double aveugle et dure douze semaines. Tous les sujets diminuent leur consommation d'alcool mais l'étude ne trouve pas de différence significative entre le nalméfène et le placebo sur les trois variables. Ces patients ont récemment suivi une cure de sevrage (52) et quatre séances de renforcement motivationnel sont incluses dans l'étude (53).

L'étude multicentrique de *Karhuvaara et al.* réalisée en 2007, chez 403 sujets, dont 93% ont le diagnostic d'addiction à l'alcool, compare le nalméfène à 10 mg, le nalméfène à 40 mg et le placebo (54). Elle est réalisée en double aveugle et dure 28 semaines. Elle montre une différence significative du nalméfène par rapport au placebo au niveau des trois variables (52).

Dans les études de *Mann et al.* (ESENSE 1) et *Gual et al.* (ESENSE 2) réalisées en 2013, chez des sujets ayant une addiction à l'alcool, le nalméfène à 18 mg est comparé au placebo. La particularité de ces deux études est que les sujets décident de prendre ou non le médicament, s'ils anticipent une exposition à l'alcool ou non. La durée de ces études est de 24 semaines. Le médicament est administré sur environ la moitié des jours de l'étude (52).

Dans l'étude de *Mann et al.*, 604 sujets sont inclus. Dans le mois précédant l'étude, les sujets ont en moyenne 20 jours de forte consommation et consomment l'équivalent de 85 g d'alcool par jour. Cette étude montre une différence significative du groupe nalméfène par rapport au placebo dans la réduction de la consommation excessive d'alcool (taille de l'effet 0,37) (55) et dans la réduction du nombre de verres ou de la quantité d'alcool par jour de consommation (52). Au 6^{ème} mois de l'étude, le nombre moyen de jours de consommation est de huit par mois et la quantité d'alcool est de 33 g par jour de consommation dans le groupe nalméfène (56).

Dans l'étude de *Gual et al.*, 718 sujets sont inclus. La diminution du nombre de jours de consommation excessive est significative pour le groupe nalméfène par rapport au placebo (taille de l'effet 0,27) (55). En effet le nombre de jours de forte consommation est de six jours par mois. Dans le mois précédant l'étude, les sujets ont en moyenne 19 jours de forte consommation et consomment l'équivalent de 90 g d'alcool par jour. Le placebo est pris dans 65% des jours alors que le nalméfène est administré dans 57% des jours mais ce chiffre approche les 100% en début d'étude (57). L'efficacité du nalméfène est supérieure à celle du placebo dans la réduction du *craving*. La diminution de la prise de traitement est liée à la diminution des épisodes de *craving*. Aucune différence significative n'est observée pour les deux autres variables (52).

Soyka et al. publient en 2016, une méta-analyse indirecte des études contrôlées randomisées sur le nalméfène et la naltrexone. Elle est indirecte car il n'existe pas à ce jour d'essai randomisé contrôlé comparant les deux molécules. Les auteurs effectuent donc deux méta-analyses parallèles concernant nalméfène et naltrexone. Un modèle à effets aléatoires est utilisé pour mesurer les effets et pour comparer les deux médicaments. La méta-analyse retrouve quatre études contrôlées nalméfène versus placebo et treize études naltrexone versus placebo. L'objectif principal de cette méta-analyse est de comparer les tailles d'effet du nalméfène et de la naltrexone pour les résultats liés à l'alcool chez les patients souffrant de trouble de l'usage d'alcool. L'objectif secondaire est de comparer la tolérance des médicaments. La méta-analyse est effectuée sur des données provenant de patients, de plus de 18 ans, ayant une addiction à l'alcool selon les critères du DSM-4. La durée de la phase de traitement varie entre dix semaines et un an. La plupart des études concernant la naltrexone dure douze semaines, tandis que les principales études analysant l'efficacité du nalméfène durent 24, 28 ou 52 semaines. Le nalméfène et la naltrexone sont comparés sur la base d'une période de 12 et 24 semaines de traitement. Cette période correspond aux directives de l'European Medicines Agency (EMA) pour la réalisation d'études cliniques dans cette indication. Ainsi, une analyse comparant la naltrexone et le nalméfène, après douze semaines de traitement est réalisée. Les deux variables étudiées sont la quantité d'alcool consommée et la fréquence de consommation (2).

Les résultats pour la « fréquence de consommation » montrent une taille d'effet moyenne dans le groupe nalméfène ($g=0,336$, $p<0,001$) mais aucun effet significatif n'est observé dans le groupe naltrexone ($g=0,145$, $p=0,109$). En revanche, la différence en faveur du nalméfène n'est pas statistiquement significative. Aucune hétérogénéité n'est retrouvée dans les deux groupes. Après douze semaines de traitement, les résultats sont toujours en faveur du nalméfène ($g=0,275$, $p<0,001$) mais la différence n'est pas significative entre les deux groupes (2).

Les résultats pour la « quantité d'alcool consommée » montrent une taille d'effet modérée pour le nalméfène ($g=0,372$, $p<0,001$) mais pas pour la naltrexone ($g=0,108$, $p=0,185$). La différence est significative en faveur du nalméfène ($p=0,022$). Aucune hétérogénéité n'est retrouvée dans les deux groupes. Après douze semaines de traitement, les résultats sont toujours en faveur du nalméfène ($g=0,371$, $p<0,001$) mais la différence n'est pas significative entre les deux groupes (2).

La méta-analyse étudie également l'incidence des événements indésirables. L'Odds Ratio du groupe nalméfène est significatif ($OR = 1,903$, $p<0,002$) mais pas celui du groupe naltrexone. Il n'y a pas de différence significative entre les effets des deux médicaments. Concernant l'incidence des événements indésirables graves, l'OR n'est pas significatif pour le nalméfène et la naltrexone. Aucune différence significative n'est trouvée entre la naltrexone et le nalméfène (2). Au total, il n'existe pas de différence significative entre les fréquences des effets indésirables des deux traitements.

Les principaux effets indésirables relevés sont les vertiges, les nausées, les maux de tête et l'asthénie. Dans plusieurs études, une diminution des enzymes hépatiques, Alanine AminoTransférase et Gamma-Glutamyl Transférase, est observée (52).

Table 1. Design and outcomes of randomized clinical trials on nalmefene for drinking problems

Authors (Year)	Country	N	Dosing (mg/d)	Treatment duration (wk)	Reduction in heavy drinking	Reduction in number of drinking days	Reduction in number of drinks or amount of alcohol per drinking day
Mason et al. (1994)	USA	21	0, 10, 40	12	$p \leq 0.05$ (40 mg group only)	$p < 0.05$	$p \leq 0.05$ in both groups
Mason et al. (1999)	USA	105	0, 20, 80	12	$p \leq 0.02$ no difference between the two doses	n.s.	n.s.
Anton et al. (2004)	USA	270	0, 5, 20, 40	12	n.s.		
Karhuvaara et al. (2007)*	Finland	403	0, 10-40	28	$p = 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$ G-GT also decreased significantly ($p < 0.01$)
Gual et al. (2013)*	Europe	718	20 vs. placebo	24		Fewer 'heavy drinking days' ($p = 0.01$)	No significant reduction in alcohol consumption
Mann et al. (2013)*	Europe	604	20 vs. placebo	24	$p < 0.05$		$p = 0.003$
van den Brink et al. (2013) (Pooled analysis of data from the Mann et al. (2013) and Gual et al. (2013) studies)	Europe	667	20 vs. placebo	24	$p < 0.0001$		$p < 0.0001$ for total alcohol consumption in patients not reducing alcohol after initial assessment

n.s. = not significant ($p > 0.05$); G-GT: gamma-glutamyl transférase.

*'as needed' approach.

Figure 12 : Récapitulatif des résultats des études nalméfène vs placebo (52)

1.2.3.4.3 Discussion

Au total, cinq études montrent une différence significative de la réduction du nombre de jours de consommation excessive avec le nalméfène comparé au placebo. Trois études montrent une réduction du nombre de jours de consommation et quatre études exposent une réduction du nombre de verres ou de la quantité d'alcool par jour de consommation. Mais, dans ces études, le nalméfène n'est comparé qu'au placebo. Les tailles d'effet lorsqu'elles sont précisées, sont faibles, inférieures ou égales à 0,37. Une intervention psychosociale est plus ou moins importante dans ces différentes études. La quantité d'alcool consommé et la durée de l'abstinence ne sont pas précisées. La durée des études est courte, de 12 à 28 semaines. L'étude d'Anton *et al.* est réalisée sur treize sites différents. Il est possible qu'aucune différence significative ne soit démontrée du fait de la variabilité entre les sites ou de la taille relativement petite de l'échantillon. En effet, l'estimation de la taille de l'échantillon nécessaire pour démontrer l'efficacité est fondée sur des tailles d'effet observées dans les études sur les antagonistes opioïdes réalisées dans un site unique. Elle n'a donc probablement pas pris en compte la variabilité supplémentaire observée dans les études multi-sites (53).

Les deux études de phase III réalisées en 2013, ESENSE 1 et 2, sont financées par le laboratoire et le nombre de sujets représente 62,3% des patients de toutes les études confondues. La question de l'objectivité et de l'indépendance de ces études peut être posée.

Brink et al. ont réalisé une sous-analyse des études de *Gual et al.* et *Mann et al.* Les auteurs examinent les patients qui ne diminuent pas leur consommation d'alcool avant leur entrée dans l'étude, ce qui correspond à 667 sujets (335 dans le bras nalméfène et 332 dans le bras placebo) (52). En effet, dans les études de *Gual et al.* et *Mann et al.*, une diminution de la consommation d'alcool est observée dans les deux premières semaines entre le dépistage et le traitement, respectivement chez 33% et 18% de sujets. Il peut s'agir de buveurs excessifs qui, après avoir pris la décision de demander un accompagnement, peuvent réduire leur consommation d'alcool avec une intervention minimale. L'inclusion de ces sujets dans l'analyse d'efficacité du nalméfène par rapport au placebo peut avoir entraîné une sous-estimation de l'effet du médicament. Cependant, le même phénomène est observé dans l'ensemble des études évaluant l'efficacité d'un traitement addictolytique : l'efficacité n'est qu'en partie liée à l'action médicamenteuse, l'autre partie est le reflet de l'impact motivationnel de la prise en charge et de l'efficacité de la psychothérapie. Les sujets qui continuent leur forte consommation d'alcool (supérieure à 60 g d'alcool par jour chez l'homme et à 40 g par jour chez la femme) après l'évaluation initiale et le début du traitement sont les sujets censés tirer un bénéfice clinique important du nalméfène et constituent la population cible (55). L'effet du nalméfène par rapport au placebo est significatif dans la réduction du nombre de jours de forte consommation d'alcool et dans la consommation totale d'alcool chez les sujets ne réduisant pas leur consommation après l'évaluation initiale (52) :

- La taille de l'effet pour la réduction du nombre de jours de forte consommation est de 0,33 alors que celle des deux études ESENSE 1 et 2 est de 0,26 ;
- La taille de l'effet pour la consommation totale d'alcool est de 0,36 versus 0,23 pour celle des deux études ESENSE 1 et 2 ;
- En moyenne, les sujets sous placebo ont pris leur traitement sur 72% des jours de la période de l'étude, tandis que les sujets sous nalméfène ont pris leur traitement sur 58% des jours. Ceci pourrait s'expliquer par une diminution du *craving* et donc de la nécessité de prendre le traitement dans le bras traité par nalméfène.

Brink et al. concluent que le nalméfène devrait être prescrit en première intention chez les sujets non hospitalisés ayant une addiction à l'alcool qui ne sont pas en mesure de diminuer leur consommation suite à un diagnostic initial. Ils concluent également que l'abstinence complète n'est pas le seul objectif de traitement possible. Les patients et les médecins peuvent choisir entre

l'abstinence et la réduction de la consommation d'alcool. La prise de décision partagée sur l'objectif et la stratégie du traitement permettrait un taux d'abandon plus faible et des taux d'adhésion plus élevés (55).

Le nombre de jours de prise du traitement passe de 100% en début d'étude à moins de 30% pour le bras nalméfène et à 50% pour le groupe placebo en fin d'étude. Ceci peut s'expliquer par la supériorité d'efficacité du nalméfène sur le *craving* qui permet la diminution du nombre de prises en lien avec la diminution des épisodes de *craving*.

La méta-analyse de *Soyka et al.* compare les effets du nalméfène et de la naltrexone lors des essais randomisés contrôlés contre placebo publiés pour ces deux molécules. Elle indique que le nalméfène peut avoir certains avantages par rapport à la naltrexone. En revanche, les différences entre les deux groupes ne sont pas significatives. Le profil de sécurité des deux médicaments est similaire (2).

La méta-analyse indirecte de *Soyka* permet une approche de comparaison du nalméfène avec la naltrexone. Il serait intéressant d'avoir une étude nalméfène versus naltrexone et pas seulement une méta-analyse indirecte. En effet, le nalméfène devrait être comparé aux autres traitements addictolytiques même s'ils ont l'AMM dans le maintien de l'abstinence chez le sujet ayant une addiction à l'alcool et non dans la réduction de la consommation d'alcool (58).

1.2.3.5 Baclofène

1.2.3.5.1 Mécanisme d'action

Le baclofène est un agoniste des récepteurs GABA_B, il a une AMM pour le traitement des contractures spastiques. Depuis mars 2014, il bénéficie d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans le traitement de l'addiction à l'alcool (59). Son effet agoniste GABA_B, principalement sur les récepteurs post-synaptiques des neurones dopaminergiques, semble être responsable d'une diminution de la libération de dopamine. Ceci pourrait donc expliquer une action sur l'effet renforçant de l'alcool et le *craving* (22). Le baclofène est principalement éliminé par les reins sous forme inchangée. La toxicité du baclofène est décrite chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, même à faibles doses. Par conséquent, le baclofène doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une fonction rénale diminuée. Environ 15% du baclofène sont métabolisés par le foie. Il ne nécessite pas d'ajustement posologique chez les patients présentant une insuffisance

hépatique. Cela représente un avantage pharmacologique majeur puisque l'addiction à l'alcool peut conduire à des lésions hépatiques aiguës et chroniques (60).

1.2.3.5.2 Niveau de preuve

La revue de la littérature de *Muzyk et al.* retrouve quatre essais randomisés contrôlés mais seulement trois correspondent aux critères d'inclusion. En effet, un des essais est exclu car l'essai décrit ne correspond pas aux dates d'inclusion. Les auteurs n'ont pas trouvé d'articles dans la base de données Cochrane, de méta-analyses ou de revues systématiques de la littérature concernant l'utilisation du baclofène pour le traitement de l'addiction à l'alcool. Dans ces trois études, la posologie du baclofène est de 30 mg par jour (60).

Dans la première étude, réalisée en 2002 par *Addolorato et al.*, 39 patients d'une unité de sevrage éthylique, sont inclus pour une durée de quatre semaines. Les patients n'ont pas de maladie chronique ou de pathologie psychiatrique associée. Quatre entretiens individuels consultatifs sont prévus pour chaque patient. Les variables sont le pourcentage de patients abstinents et la durée de l'abstinence (60).

Les auteurs constatent une différence significative des résultats du bras baclofène par rapport au bras placebo pour l'abstinence ($p < 0,005$), les jours cumulatifs d'abstinence ($p < 0,005$) et la réduction de la consommation quotidienne d'alcool. Toutefois la différence ne reste pas statistiquement significative lorsque l'effet modérateur du temps est inclus dans l'analyse de cette dernière variable (60).

Une différence significative entre le baclofène et le placebo est également observée dans la réduction du *craving*, mesuré à l'aide de l'OCDS, et dans la diminution de l'anxiété. En revanche, il n'y a pas de différence significative concernant la dépression. Le nombre d'abandons dans les deux bras n'est pas statistiquement différent. Aucun effet indésirable grave n'est signalé par les sujets recevant le baclofène (60).

Dans la deuxième étude, également réalisée par *Addolorato et al.* en 2007, 84 patients atteints de cirrhose hépatique liée à l'alcool (Child-Pugh grade A, B ou C) sont inclus pour une durée de douze semaines. Les patients ne présentent pas d'autre maladie chronique et psychiatrique associée. Les patients, admis à l'hôpital pour des examens para-cliniques, sont soumis à un traitement de sevrage de l'alcool avec du diazépam plus de trois à quatre jours avant le début de l'essai. Huit entretiens

individuels consultatifs sont prévus pour chaque patient. Les OR sont significatifs pour l'obtention d'une abstinence et son maintien (OR=6,3; Intervalle de Confiance IC 95% [2,4 ; 16,1]; p=0,0001). Chez les sujets du bras baclofène, la durée cumulative d'abstinence est deux fois plus longue que chez les sujets du bras placebo. Ils ont également davantage de chance d'être toujours abstinentes à 60 jours de traitement. Enfin, le baclofène est associé à une réduction du *craving* (60).

Dans la troisième étude, réalisée en 2010 par *Garbutt et al.*, 80 patients sont inclus pour une durée de douze semaines. Les patients n'ont pas de maladie chronique ou de pathologie psychiatrique associée. Huit entretiens individuels consultatifs sont prévus pour chaque patient (60).

Les variables étudiées sont le pourcentage de jours de forte consommation d'alcool et le pourcentage de jours d'abstinence. Les variables secondaires sont le *craving*, l'anxiété et la dépression. Les auteurs ne démontrent pas d'effet significatif sur les variables principales (p=0,73) ou secondaires à l'exception de l'anxiété qui diminue dans le groupe baclofène (60).

Les patients de cette étude consomment moins de verres d'alcool par jour de consommation que la première étude de 2002 (7,3-3,7 vs 14,2-7,9). Les effets indésirables déclarés par 5% des patients sont des maux de tête et de la somnolence. L'observance, le nombre d'abandons et la survenue d'effets indésirables sont comparables dans les deux groupes (60).

Table II. Primary outcomes

Source	Primary outcome	Results ^a
Addolorato et al. ^[20] (2002)	% of patients maintaining abstinence	70 vs 21.2 (p < 0.005)
	Cumulative abstinent duration (days) ^b	19.6 ± 2.6 vs 6.3 ± 2.4 (p < 0.005)
Addolorato et al. ^[21] (2007)	% of patients maintaining abstinence	71 vs 29 (p = 0.0001)
	Cumulative abstinent duration (days) ^b	62.8 ± 5.4 vs 30.8 ± 5.5 (p = 0.001)
Garbutt et al. ^[22] (2010)	% of heavy drinking days ^c	19.3 vs 24.7 (p = 0.73)

a All results are reported as baclofen vs placebo.

b Mean ± SD.

c Average % determined by generalized estimating equations (GEE) analysis.

Figure 13 : Tableau récapitulatif des trois études

1.2.3.5.3 Discussion

Les données de la revue de la littérature de *Muzyk et al.* sont critiquables (60) :

- Seulement quatre études randomisées contrôlées sont publiées ;
- Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable grave, de *craving* ou de symptômes de sevrage sous baclofène. Le baclofène semble être bien toléré, même dans le cadre

d'une cirrhose hépatique modérée à sévère. Cependant, la posologie des essais est seulement de 30 mg par jour. La posologie maximale recommandée dans la RTU est de 300 mg par jour (59). Ceci questionne donc la base sur laquelle se fonde la RTU, étant donnée qu'il n'existe pas de données scientifiques validant l'efficacité et les effets secondaires à de tels dosages ;

- Les patients des études d'*Addolorato et al.* sont inclus par le biais de leur prise en charge thérapeutique alors que les patients de l'étude *Garbutt et al.* sont recrutés via des annonces à la radio et dans les journaux ;
- Les patients diffèrent également par rapport au nombre de verres d'alcool consommés par jour, à l'anxiété et aux symptômes de sevrage. En effet, les patients de l'étude d'*Addolorato et al.* de 2007 ont eu trois jours de diazépam avant leur inclusion dans l'essai et les patients de l'étude de *Garbutt et al.* étaient abstinents depuis trois jours sans symptômes de sevrage ;
- Dans ces trois études, les durées de traitement et la prise en charge psychosociale diffèrent. Dans l'étude de *Garbutt et al.*, les données sur la consommation d'alcool et les effets indésirables sont notés par les patients sur un agenda. Aucun contrôle par un membre de la famille et aucun test biologique ne sont réalisés contrairement aux études d'*Addolorato et al.*

Ainsi, il est possible que les différentes observations sur l'effet du baclofène soient plus liées à des différences de gravité de l'addiction à l'alcool sous-jacente plutôt que de l'absence réelle de l'effet du baclofène. Le baclofène est peut-être plus efficace chez les patients ayant une addiction plus grave, nécessitant une hospitalisation ou chez ceux ayant des complications médicales de leur addiction (60).

Les études comparant le baclofène à un autre traitement addictolytique, et pas seulement le placebo, devraient également aider à définir la place du baclofène dans l'algorithme de traitement de cette maladie. Une enquête plus approfondie est nécessaire pour évaluer la sécurité et l'efficacité du baclofène chez les patients ayant des comorbidités médicales et psychiatriques. Les patients atteints d'addiction à l'alcool présentent aussi des comorbidités. Enfin, la posologie optimale du baclofène doit être évaluée dans des études futures (60). Malgré ces incertitudes en France, l'utilisation du baclofène a fortement augmenté au cours des deux dernières années en raison de rapports positifs dans les médias (12).

I.2.3.6 Oxybate de sodium

I.2.3.6.1 Mécanisme d'action

En Italie et en Autriche, une forme liquide d'oxybate de sodium (sel de sodium de l'Acide Gamma Hydroxybutyrique (GHB)) est utilisée dans la prévention du syndrome de sevrage alcoolique et dans le maintien de l'abstinence chez les sujets ayant une addiction à l'alcool (61,62).

Le GHB est un acide gras à chaîne courte dont la structure est similaire au GABA. Le GHB est produit naturellement dans le cerveau et il est à la fois un précurseur et un produit de dégradation du GABA. Il semble fonctionner comme un neurotransmetteur ou neuromodulateur. Il module les neurotransmetteurs suivants : la dopamine, la sérotonine, l'acétylcholine et les endorphines. Le GHB a une faible affinité pour le récepteur GABA_B et une forte affinité pour les récepteurs spécifiques au GHB. Ces deux types de récepteurs sont couplés à la protéine G_{i/o}. Les récepteurs GABA_B semble jouer un rôle majeur dans la médiation des effets pharmacologiques du GHB exogène. Il a été démontré que les antagonistes du récepteur GABA_B bloquaient les effets du GHB et de ses analogues. Les récepteurs GABA_A $\alpha 4\beta\delta$ ont récemment été identifiés comme une cible possible de haute affinité pour le GHB (61).

L'activation indirecte des récepteurs GABA par l'oxybate de sodium contribue à la suppression des symptômes du sevrage de l'alcool. Le mécanisme d'action de l'oxybate de sodium dans l'addiction à l'alcool n'est pas entièrement expliqué. Toutefois, étant donné que le profil pharmacologique du GHB a des similitudes avec celui de l'alcool, un mécanisme proposé est que l'oxybate de sodium a un effet mimant celui de l'alcool dans le SNC. En effet, l'administration de GHB diminue la libération de GABA des neurones GABAergiques présynaptiques par l'activation directe des récepteurs de GHB. Cela peut conduire à la désinhibition des neurones dopaminergiques dans l'ATV et à une augmentation de la libération de dopamine (61,62).

I.2.3.6.2 Niveau de preuve

L'efficacité de l'oxybate de sodium par voie orale est étudiée dans le traitement du syndrome de sevrage alcoolique et pour le maintien de l'abstinence chez les patients ayant un trouble de l'usage d'alcool (61).

Cet article présente l'analyse des essais randomisés, en double aveugle ou en ouvert comparant :

- l'oxybate de sodium à un placebo ;
- l'oxybate de sodium à la naltrexone ;
- l'oxybate de sodium au disulfirame.

Il évalue également l'efficacité de l'oxybate de sodium associé :

- à la naltrexone ;
- à l'escitalopram ;
- à la naltrexone et à l'escitalopram.

En dehors de l'essai GATE 2 (n=314), les essais sont de taille relativement petite (n=17 à 86), ils sont multicentriques ou sur un seul site. Ces études examinent l'effet du traitement sur le maintien de l'abstinence pendant trois, six ou douze mois. La plupart de ces essais contrôlés randomisés ne précise pas le critère d'évaluation principal. Cependant, pour l'essai GATE 2, le critère d'évaluation principal est la durée cumulée d'abstinence à six mois.

Les résultats de plusieurs études supplémentaires sont également brièvement discutés :

- une vaste étude non comparative ;
- une étude sur l'utilisation plus fractionnée de la dose d'oxybate de sodium ;
- des études chez les patients souffrant de maladies chroniques, d'addiction à l'alcool résistante au traitement ;
- une étude chez des patients présentant des comorbidités psychiatriques ;
- une étude pilote portant sur l'efficacité de l'oxybate de sodium selon la typologie de l'addiction à l'alcool de *Lesch*.

Dans certaines études, l'oxybate de sodium et son administration sont confiés à un membre désigné de la famille (61).

- ❖ **Oxybate de sodium versus placebo** : Trois études comparent l'efficacité de l'oxybate de sodium à la dose de 50 mg/kg/jour à celle du placebo dans le maintien de l'abstinence (61).

L'étude GATE 2 inclut des patients ayant une addiction à l'alcool, prêts à arrêter de consommer de l'alcool et à maintenir une abstinence complète. La durée du traitement par oxybate de sodium ou placebo est de six mois. Ils sont ensuite suivis pendant six mois sans traitement. La différence entre l'oxybate de sodium et le placebo dans la durée moyenne cumulative d'abstinence à six mois est

significative ($p=0,05$). Après un suivi de six mois supplémentaires, la durée cumulative d'abstinence ne diffère pas significativement entre l'oxybate de sodium et le groupe placebo. Le délai médian avant la prochaine rechute ne diffère pas significativement entre oxybate de sodium et placebo (77 vs 46 jours) (61).

Dans la seconde étude, les sujets un diagnostic d'addiction à l'alcool depuis au moins 5 ans avec une consommation moyenne d'alcool de 150 g/jour pendant au moins deux ans. Les sujets sont d'abord évalués et reçoivent leur première dose d'oxybate de sodium ou de placebo dans un hôpital de jour. Ils sont ensuite suivis en ambulatoire pendant trois mois. Après un traitement de trois mois, le nombre moyen de verres par jour et la proportion de jours d'abstinence sont significativement plus faibles chez les patients recevant l'oxybate de sodium que chez ceux recevant le placebo. La proportion de sujets abstinents avec l'oxybate de sodium et le placebo est respectivement de 30,6% et 5,7%. Celle de la consommation contrôlée d'alcool est de 41,7% et 17,1% et celle de la consommation excessive d'alcool de 27,8% et 77,1% (61).

La troisième étude inclut des sujets ayant une addiction à l'alcool sévère et une consommation moyenne d'alcool de 150 ml/jour d'éthanol pur. Les sujets sont hospitalisés pour une cure de sevrage pendant trente jours. Ils reçoivent ensuite leur première dose d'oxybate de sodium ou de placebo à l'hôpital. Puis, ils sont suivis en ambulatoire pendant six mois. La proportion de sujets abstinents à la fin du programme et la proportion de patients en rechute ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes. Cependant, le taux de rétention pendant les six mois est significativement plus élevé dans le groupe oxybate de sodium que dans le groupe placebo. Aucune différence significative entre les deux groupes en terme de séjour moyen n'est démontrée dans le programme (24,9 vs 16,6 semaines) (61).

Dans les deux dernières études, les scores de *craving* sont significativement plus faibles dans le groupe oxybate de sodium que dans le groupe placebo jusqu'à la fin de l'étude. Cependant, dans l'étude GATE 2, le *craving* ne diffère pas significativement entre les deux groupes (61).

Table 2 Efficacy of sodium oxybate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent patients. Results of randomized, double-blind, placebo-controlled trials

Study (study duration)	Treatment (no. of pts)	Mean cumulative abstinence duration (days)		Mean no. of daily drinks (baseline ^a)	Mean % of abstinent days (baseline ^a)	Abstinent pts (% of pts) [no. of pts]	Relapsed pts (% of pts) [no. of pts]	Retention rate (% of pts)	Mean craving score ^b (baseline)
		At 6 months	At 12 months						
Cacciaglia et al. [59] ^c (12 months)	SOX ^d (154)	90.4 ^e	136.0						
	PL (160)	73.9 ^e	108.9						
Gallimberti et al. [58] (3 months)	SOX 50 mg/kg/day ^f (36)			4.7** (12.1)	25.9*** (5.6)	30.6 [11/36]			3.1*** ^{††} (8.9)
	PL (35)			9.3 (11.4)	8.4 (4.9)	5.7 [2/35]			7.6 (8.5)
Moncini et al. [56] ^g (6 months)	SOX 50 mg/kg/day (9)					66.7 [6/9]	11.1 [1/9]	44.0*	1.5* th (7.5 ^h)
	PL (8)					50.0 [4/8]	25.0 [2/8]	37.0	2.7 ^h (6.6 ^h)

PL placebo, pts patients, SOX sodium oxybate

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. PL; [†] $p < 0.05$, ^{††} $p < 0.001$ vs. baseline

^a Baseline was the 3 months prior to treatment [58]

^b Craving was assessed using an 11-item questionnaire (maximum score of 11) [58], or the 14-item Alcohol Craving Scale (maximum score of 14) [56]

^c Available as an abstract and poster. Pts received SOX or PL for 6 months, and were then followed for another 6 months without treatment

^d The SOX dosage was 3.06 g/day in pts weighing ≤ 65 kg and 3.50 g/day in pts weighing >65 kg, administered in three divided doses each day

^e Primary endpoint

^f Administered in three divided doses each day

^g The abstinence rate was reported at the end of the programme (mean duration of 24.9 weeks for SOX and 16.6 weeks for PL), and relapse and retention rates were assessed at 6 months

^h Value estimated from graph

Figure 14 : Efficacité de l'oxybate de sodium dans le maintien de l'abstinence. Résultats des études randomisées en double aveugle versus placebo (61)

❖ **Oxybate de sodium versus naltrexone ou disulfirame** : Trois études comparent l'efficacité de l'oxybate de sodium avec celle de la naltrexone ou du disulfirame.

Les études incluent des sujets âgés de 18 ans et plus ayant un trouble de l'usage d'alcool. Les sujets doivent être complètement abstinents, selon les études, depuis sept jours ou plus de quatorze jours et/ou sans symptômes de sevrage. La durée moyenne d'évolution de l'addiction à l'alcool est de 4, 14,6 ou 15 ans. La consommation moyenne d'alcool est de dix verres par jour et les sujets sont abstinents pendant une moyenne de 2,4 ou 5,1 jours (61).

L'oxybate de sodium à la dose de 50 mg/kg/jour est au moins aussi efficace que la naltrexone à la dose de 50 mg/jour dans le maintien de l'abstinence. Dans deux essais à trois mois et dans une autre étude, les patients recevant l'oxybate de sodium sont significativement plus susceptibles de rester abstinents que les patients recevant la naltrexone. Dans l'étude de douze mois, aucune différence significative n'est observée entre le groupe oxybate de sodium et naltrexone dans les taux d'abstinence, d'incapacité à maintenir l'abstinence ou de rechute (61).

Le nombre moyen de verres par jour est significativement réduit par rapport à la consommation de base dans les deux groupes de l'étude de douze mois. Dans l'étude de trois mois, aucune différence significative entre les deux groupes n'est démontrée pour le nombre moyen d'unités d'alcool consommées par jour. L'analyse statistique de cet effet n'est pas effectuée dans la deuxième étude de trois mois en raison du faible nombre de patients.

Les scores de *craving* sont considérablement réduits par rapport au début de l'étude dans les deux groupes, avec des scores significativement plus faibles pour l'oxybate de sodium dans l'étude de douze mois. A la fin de l'étude, les taux de GGT, d'ALanine Amino Transférase (ALAT) et ASpartate Amino Transférase (ASAT) sont significativement plus faibles dans les deux groupes que les taux avant le début du traitement. Ces taux sont significativement plus faibles dans le groupe oxybate de sodium que dans le groupe naltrexone dans une étude (61).

Une étude compare l'efficacité de l'oxybate de sodium et du disulfirame. Après un suivi de douze mois, le nombre moyen de verres par jour est significativement réduit par rapport au début de l'étude, à la fois chez les sujets recevant l'oxybate de sodium et chez ceux recevant le disulfirame. Il n'est pas observé de différence significative entre les groupes par rapport au pourcentage de patients abstinents, ceux n'ayant pas réussi à maintenir l'abstinence ou au pourcentage de rechutes. Les scores de *craving* sont significativement plus faibles avec l'oxybate de sodium qu'avec le disulfirame. A la fin de l'étude, les taux de GGT, ALAT et ASAT sont significativement plus faibles par rapport au début de l'étude dans les deux groupes et sont significativement plus faibles dans le groupe oxybate de sodium que dans le groupe disulfirame (61).

❖ Oxybate de sodium associé à naltrexone et/ou escitalopram

L'efficacité du traitement combiné dans le maintien de l'abstinence est étudiée dans une étude d'une durée de six mois pendant laquelle les patients ont reçu (61) :

- de l'oxybate de sodium associé à la naltrexone et l'escitalopram (OXY-NAL-ESC) ;
- de l'oxybate de sodium et de l'escitalopram (OXY-ESC) ;
- de la naltrexone et de l'escitalopram (NAL-ESC) ;
- de l'escitalopram seul.

Après un suivi de six mois, des réductions significatives des taux de consommation d'alcool et du *craving* sont observées dans les groupes OXY-NAL-ESC, OXY-ESC et NAL-ESC mais pas dans le groupe

escitalopram seul. La consommation d'alcool et le *craving* sont réduits de façon plus significative dans le bras OXY-NAL-ESC que dans les trois autres bras. Pendant l'étude, le pourcentage moyen de tests d'urine positifs est significativement inférieur ($p < 0,01$) chez les patients recevant OXY-NAL-ESC que chez les patients recevant OXY-ESC ou NAL-ESC ou escitalopram seul (18,5 vs 41,4, 63,1 et 89,2%). La différence entre les patients recevant OXY-ESC ou NAL-ESC et ceux recevant l'escitalopram seul est aussi significative ($p < 0,05$). Les taux de GGT, ALAT et ASAT diminuent significativement par rapport au début de l'étude chez les sujets recevant OXY-NAL-ESC, OXY-ESC ou NAL-ESC après 60 et 180 jours de suivi et chez les sujets recevant escitalopram seul, après 180 jours de suivi. De plus, après 90 et 180 jours de suivi, le score de dépression « Hamilton Depression Rating Scale » diminue significativement ($p < 0,01$) dans les quatre groupes (61).

Une étude de trois mois compare l'oxybate de sodium et naltrexone à l'oxybate de sodium seul ou la naltrexone seule. Les patients ont une addiction à l'alcool et ont terminé une cure de sevrage (pas de signe de syndrome de sevrage et des tests urinaires négatifs). La durée d'évolution de l'addiction à l'alcool est de douze ou quinze ans (61). Dans l'étude de trois mois, les sujets recevant OXY-NAL sont significativement plus susceptibles de demeurer abstinents, et significativement moins susceptibles d'échouer à rester abstinents, que les patients recevant l'oxybate de sodium ou la naltrexone seuls. Les taux de rechute dans la consommation excessive d'alcool ne diffèrent pas significativement entre les trois bras de traitement. La consommation d'alcool à la fin de l'étude est également significativement plus faible chez les patients recevant OXY-NAL que chez ceux recevant l'oxybate de sodium ou la naltrexone seuls. Parmi les patients restés abstinents, les scores de *craving* sont significativement réduits dans les bras OXY-NAL (de 9,8 à 1,9) et dans le bras oxybate de sodium seul (de 9,1 à 1,4). De plus chez ces sujets, les taux de GGT, ASAT et ALAT à la fin de l'essai sont significativement plus faibles par rapport au début de l'étude dans les groupes OXY-NAL et oxybate de sodium seul ($p = 0,01$) (61).

Table 3 Efficacy of sodium oxybate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent patients. Results of randomized, open-label, active comparator trials

Study (study duration)	Treatment (no. of pts)	Alcohol consumption ^a (baseline)	Abstinence rate (% of pts) [no. of pts]	Failure to maintain abstinence ^b (% of pts) [no. of pts]	Relapse rate ^c (% of pts) [no. of pts]	Completed study (% of pts) [no. of pts]	Mean craving score ^d (baseline)
Nava et al. [60] (12 months)	SOX 50 mg/kg/day ^e (28)	0.6 [†] (11.3)	64 [18/28]	14 [4/28]	14 [4/28]	79 [22/28]	1.7 ^{*††} (8.2)
	NAL 50 mg/day (27)	0.8 [*] (10.5)	48 [13/27]	19 [5/27]	26 [7/27]	67 [18/27]	3.6 [*] (7.3)
	DIS 200 mg/day (31)	0.9 [*] (10.5)	39 [12/31]	23 [7/31]	10 [3/31]	61 [19/31]	3.1 [*] (7.8)
Caputo et al. [61] (3 months)	SOX 50 mg/kg/day ^e (18)	2.5	66.7 [†] [12/18]	0 [0/18]	11.1 [2/18]	77.8 [14/18]	1.9 [*] (9.4)
	NAL 50 mg/day (17)	2.2	35.3 [6/17]	41.2 [7/17]	0 [0/17]	76.5 [13/17]	2.0 [*] (8.5)
Caputo et al. [63] (3 months)	SOX 50 mg/kg/day ^e (20)	2.0	40.0 [†] [8/20]	50.0 [†] [10/20]	15.0 [3/20]	90.0 [18/20]	
	NAL 50 mg/day (17)	2.0	5.9 [1/17]	70.6 [12/17]	5.9 [1/17]	76.5 [13/17]	
	SOX 50 mg/kg/day ^e + NAL 50 mg/day (18)	0.5 ^{††§}	72.2 ^{††§} [13/18]	11.1 ^{††§§} [2/18]	0 [0/18]	83.3 [15/18]	
Stella et al. [62] (6 months)	SOX 75 mg/kg/day ^f + ESC 20 mg/day (12)	550 ^{*§} (1,750 [§])	50.0 [6/12]		50.0 [6/12]		11 ^{*§} (24 [§])
	SOX 75 mg/kg/day ^f + NAL 50 mg/day + ESC 20 mg/day (12)	100 ^{**§§} (1,650 [§])	83.3 [10/12]		16.7 [2/12]		5 ^{**§§} (23 [§])
	NAL 50 mg/day + ESC 20 mg/day (12)	900 ^{*§} (1,700 [§])	33.3 [4/12]		66.7 [8/12]		14 ^{*§} (22 [§])
	ESC 20 mg/day (11)	1,300 [§] (1,600 [§])	18.1 [2/11]		81.8 [9/11]		20 [§] (23 [§])

DIS disulfiram, ESC escitalopram, NAL naltrexone, pts patients, SOX sodium oxybate

^a $p < 0.05$, ^{**} $p < 0.01$ vs. baseline; [†] $p < 0.05$, ^{††} $p < 0.001$, ^{†††} $p = 0.0001$ vs. NAL; [‡] $p < 0.05$ vs. DIS; [§] $p < 0.05$, ^{§§} $p = 0.01$ vs. SOX, ^{§§§} $p < 0.05$ vs. all other comparators

^a Mean no. of daily drinks [60], mean units of alcohol per day [61, 63] or mean g/week of alcohol [62]

^b Defined as the failure to maintain abstinence, but without relapse into heavy drinking [60, 61, 63]

^c Defined as relapse into heavy drinking [60–63], resulting in withdrawal [60]

^d Craving was assessed using a 10 cm visual analogue scale [60], the 14-item Alcohol Craving Scale (maximum score of 14) [61] or the Obsessive Compulsive Drinking Scale [62]

^e Administered in three divided doses each day

^f Administered in five divided doses each day

[§] Value estimated from graph

Figure 15 : Efficacité de l'oxybate de sodium dans le maintien de l'abstinence chez les patients ayant une addiction à l'alcool. Résultats des études randomisées en ouvert, oxybate de sodium versus comparateur actif (61).

L'oxybate de sodium par voie orale est généralement bien toléré lorsqu'il est utilisé pour le traitement du syndrome de sevrage alcoolique ou pour le maintien de l'abstinence. Parmi les patients, présentant un syndrome de sevrage alcoolique, qui ont reçu l'oxybate de sodium sur de courtes durées, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont :

- des étourdissements ;
- des vertiges ;
- une somnolence ;
- des nausées ;
- des diarrhées ;
- des troubles gastriques.

Les événements indésirables sont généralement survenus après la première dose du médicament à l'étude, sont d'intensité légère et réversibles rapidement (61,62).

1.2.3.6.3 Discussion

L'oxybate de sodium est utilisé avec succès en Italie et en Autriche pour le maintien de l'abstinence, chez les patients ayant une addiction à l'alcool, depuis les années 1990. En effet, l'oxybate de sodium est le seul agent pharmacologique actuellement approuvé pour une utilisation à la fois dans

la prévention du syndrome de sevrage alcoolique et pour le maintien de l'abstinence. Les directives de l'EMA sur le développement de médicaments pour le traitement de l'addiction à l'alcool recommande une complète abstinence comme critère principal dans les essais cliniques (61).

Bien qu'un seul des essais contrôlés randomisés examine l'utilisation de l'oxybate de sodium dans le maintien de l'abstinence spécifié comme critère d'évaluation principal (durée cumulée d'abstinence dans l'étude GATE 2), toutes les études évaluent la durée de l'abstinence et/ou le taux d'abstinence. Des résultats mitigés sont observés dans les essais comparant l'oxybate de sodium avec un placebo pour le maintien de l'abstinence. Par exemple, dans l'étude GATE 2, la différence entre l'oxybate de sodium et le groupe placebo dans la durée cumulative d'abstinence est significative mais avec un $p=0,05$. Une explication possible de ce résultat est que la moyenne ou la médiane des doses d'oxybate de sodium dans cet essai est inférieure à la dose minimale recommandée, avec 66% des patients recevant une dose d'oxybate de sodium inférieure à 50 mg/kg/jour. Le *craving* est significativement plus faible avec l'oxybate de sodium qu'avec le placebo dans deux des essais contrôlés par placebo, sans différence significative observée entre oxybate de sodium et placebo dans l'étude GATE 2 (61).

Dans les études comparant l'oxybate de sodium à une molécule active, l'oxybate de sodium est au moins aussi efficace que la naltrexone ou le disulfirame dans le maintien de l'abstinence. Le *craving* est également significativement plus faible avec l'oxybate de sodium que la naltrexone ou le disulfirame dans une étude. Il est à noter que ces essais sont de petite taille et n'ont peut-être pas la puissance suffisante pour détecter des différences entre les groupes. La revue conclut cependant que l'oxybate de sodium apparaît plus efficace que la naltrexone et le disulfirame dans le maintien de l'abstinence et dans la prévention du *craving* chez les patients ayant un trouble de l'usage d'alcool (61).

Étant donné qu'une proportion de patients (environ 30 à 40%) ne répond pas à la monothérapie par l'oxybate de sodium, l'efficacité de l'association de l'oxybate de sodium avec un agent ayant un mécanisme d'action différent, tel que la naltrexone, est étudiée. Les taux d'abstinence sont plus élevés et la consommation d'alcool plus faible chez les patients recevant l'oxybate de sodium plus naltrexone que chez les patients recevant l'oxybate de sodium ou la naltrexone seuls. Cependant, comme prévu, l'incidence des événements indésirables est plus élevée avec l'oxybate de sodium plus naltrexone que l'oxybate de sodium seul (61).

Le traitement par l'oxybate de sodium est généralement bien toléré lorsqu'il est administré à la fois sur de courtes durées pour les patients présentant un syndrome de sevrage de l'alcool et à plus long terme pour le maintien de l'abstinence. Les étourdissements transitoires sont fréquemment rapportés dans l'étude GATE 2. Il n'y a pas d'effets sédatifs supplémentaires chez les sujets prenant de l'oxybate de sodium et qui ne sont pas abstinents. Des symptômes de sevrage ne sont pas signalés à l'arrêt de l'oxybate de sodium chez les patients recevant la dose recommandée. L'oxybate de sodium semble être une option utile pour le traitement du syndrome de sevrage alcoolique et pour le maintien de l'abstinence dans l'addiction à l'alcool (61).

L'oxybate de sodium semble donc une piste thérapeutique intéressante dans le traitement médicamenteux de l'addiction à l'alcool, que ce soit en mono- ou en bithérapie. Toutefois, dans l'hypothèse que l'oxybate de sodium soit un jour utilisé en pratique courante, il sera alors nécessaire d'encadrer son mode de délivrance compte tenu du risque de détournement (cette molécule étant tristement célèbre pour son usage comme « drogue du viol ») et son mésusage. En effet, à de fortes doses, il produit des effets ébrioux que certains patients pourront trouver d'autant plus renforçants qu'ils miment ceux de l'alcool. Ces points sont probablement en partie responsables de la non-utilisation de cette molécule dans le traitement de l'addiction à l'alcool en France.

I.2.3.7 Pistes ou traitements expérimentaux

I.2.3.7.1 Topiramate

I.2.3.7.1.1 Mécanisme d'action

Le topiramate est indiqué dans le traitement de l'épilepsie et dans le traitement prophylactique de la migraine. Il augmente la fréquence avec laquelle le GABA active les récepteurs GABA_A, et accroît la capacité du GABA à induire l'influx d'ions chlorure dans les neurones, suggérant que le topiramate potentialise l'activité de ce neurotransmetteur inhibiteur (58). Cette action neurologique peut diminuer l'activité dopaminergique et, éventuellement, le phénomène de récompense lié à l'alcool (63).

I.2.3.7.1.2 Niveau de preuve

La méta-analyse de *Blodgett et al.* recherche les études randomisées contrôlées du topiramate versus placebo dans le traitement des sujets ayant un trouble lié à l'usage d'alcool (64).

Les variables étudiées sont :

- l'abstinence ;
- la consommation excessive d'alcool ;
- le *craving* ;
- le taux de GGT.

Seulement sept études sont décrites avec un total de 1125 sujets. La durée de traitement est de trois mois pour six études et d'un mois pour une étude. La posologie de topiramate est augmentée progressivement sur trente-cinq ou trente-six jours en moyenne. La dose cible de topiramate est de 300 mg dans la plupart des études. Une période d'abstinence, avant le début de l'essai, est demandée dans quatre études. Un suivi psychosocial est présent dans toutes les études (64).

Les sept études incluses estiment l'effet du topiramate sur l'abstinence et la consommation excessive d'alcool. Parmi elles, six études évaluent aussi le *craving* et cinq l'évolution des GGT. L'effet global du topiramate sur les différentes variables est minime à modéré bien que les résultats du *craving* soient proches de zéro. L'effet le plus important est constaté sur les résultats d'abstinence ($g=0,468$), puis sur la consommation excessive d'alcool ($g=0,406$), le taux de GGT ($g=0,324$) et le *craving* ($g=0,312$, $p=0,07$). Cette méta-analyse montre des hétérogénéités pour certaines variables, en particulier pour le *craving* ($I^2=72,3\%$) et l'abstinence ($I^2=55,22\%$) (64).

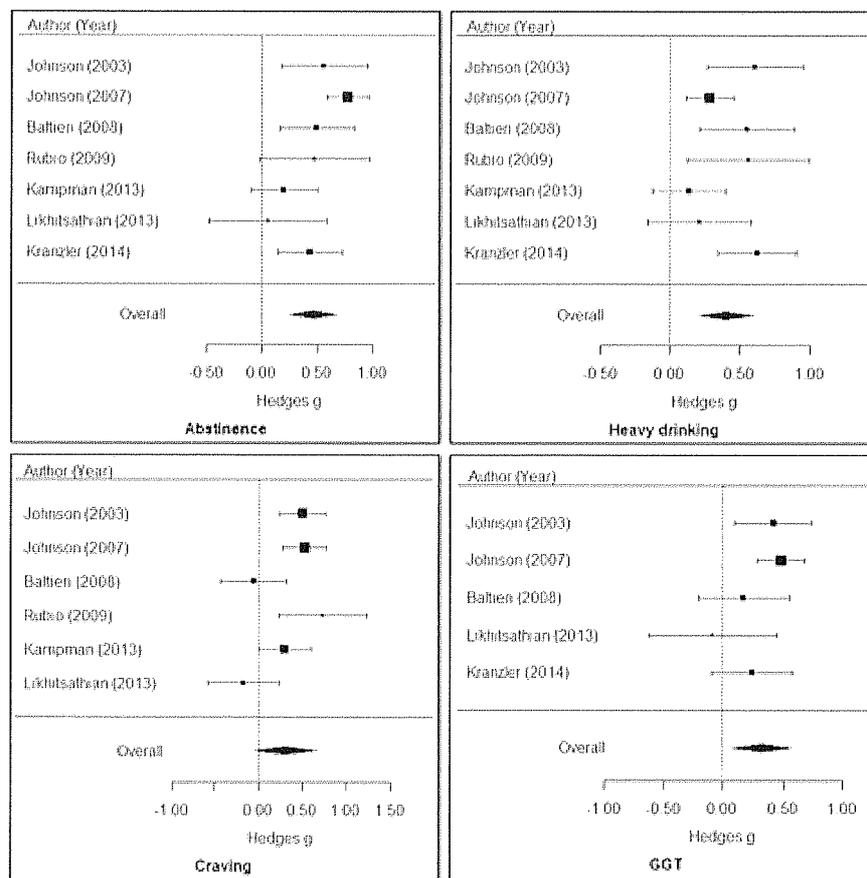


Fig. 2. Forest plots of the effects of topiramate compared with placebo (random effects models; Hedges g and 95% CI).

Figure 16 : Graphique en forêt des effets du topiramate vs placebo (64)

En raison du petit nombre d'études, des analyses de sensibilité sont réalisées. Les tests de permutation, qui fournissent des estimations plus réalistes de la valeur de l'effet, ne modifient pas de façon importante les résultats globaux : les tailles d'effet de l'abstinence et de la consommation excessive d'alcool sont restées significatives, celle du *craving* est toujours non significative par contre celle de la GGT n'est plus significative (64).

1.2.3.7.1.3 Discussion

Dans cette méta-analyse, la taille de l'échantillon est trop petite pour effectuer les tests officiels de modération. Les études sont comparées qualitativement en identifiant des modérateurs possibles de taille d'effet qui pourront être examinés lorsque d'autres études seront publiées. De plus, la durée des études est courte (un à trois mois) et une seule posologie de topiramate est analysée (64).

Dans les trois études ne préconisant pas de période d'abstinence avant le début du traitement, les effets ne semblent pas être différents de ceux des études avec une période d'abstinence. D'autres recherches sont nécessaires pour comprendre les contextes spécifiques dans lesquels le topiramate est bénéfique (64).

L'efficacité la plus marquée du topiramate dans cette méta-analyse concerne l'abstinence complète, reflétant ainsi une diminution de la fréquence de consommation. Les sept études ont ajouté la fréquence de consommation à l'estimation globale de l'effet alors que seulement trois d'entre elles ont également inclus la mesure de la proportion de sujets complètement abstinentes (64).

Les tailles d'effets globales décrites dans cette méta-analyse se comparent aux résultats de la naltrexone et de l'acamprosate de la méta-analyse de *Maisel et al.* Bien que les différences d'échantillons doivent être prises en compte, pour chacune des variables étudiées dans les deux méta-analyses (abstinence, consommation excessive d'alcool, *craving*), la taille d'effet globale du topiramate (de 0,312 à 0,468) est plus grande que celle de la naltrexone (de 0,116 à 0,189) et de l'acamprosate (de 0,034 à 0,359). Le topiramate est comparé à la naltrexone dans trois études randomisées (une en double aveugle et deux essais en ouvert). Les effets sont favorables au topiramate sur les trois variables, bien que la taille globale de l'effet ne soit pas significative pour l'abstinence (abstinence $g=0,149$, $p=0,3$; consommation excessive $g=0,284$; *craving* $g=0,297$) (64).

Cette méta-analyse montre l'intérêt du topiramate dans le traitement du trouble de l'usage d'alcool. Les résultats sont significatifs, lorsque le topiramate est comparé à un placebo, bien que modérés, pour l'abstinence et la consommation excessive d'alcool. Le topiramate semble également avoir un effet positif, bien qu'inférieur (et pas toujours significatif), sur le taux de GGT et le *craving*. Des études supplémentaires seraient intéressantes pour confirmer ces résultats (64).

1.2.3.7.2 Aripiprazole

1.2.3.7.2.1 Mécanisme d'action

L'aripiprazole est un antipsychotique de seconde génération indiqué dans le traitement de la schizophrénie, des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et, aux Etats-Unis, comme traitement d'appoint pour le trouble dépressif majeur. Il fonctionne comme un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5-HT_{1A}, et comme un antagoniste au niveau du récepteur 5-HT_{2A}. L'agonisme partiel des récepteurs dopaminergiques D2

peut aider à inverser la déplétion en dopamine observée lors du sevrage éthylique mais aucune piste n'explique à ce jour une voie d'action possible sur le *craving* à l'alcool (65).

1.2.3.7.2.2 Niveau de preuve

Les deux premiers essais étudiant l'efficacité de l'aripiprazole dans le traitement de l'addiction à l'alcool sont réalisés par *Martinotti et al.* en 2007 et par *Anton et al.* en 2008.

Dans la première étude, les auteurs observent l'efficacité de l'aripiprazole dans la diminution de la consommation d'alcool chez treize sujets ayant une addiction à l'alcool, préalablement sevrés. La posologie de l'aripiprazole est variable et la durée de l'étude est de seize semaines. Six patients sont restés abstinents pendant cette période et tous ont connu une réduction du *craving*.

La deuxième étude est randomisée, multicentrique, en double aveugle et contrôlée par rapport à un placebo. Elle montre l'efficacité et l'innocuité de l'aripiprazole par rapport au placebo. Les sujets traités par aripiprazole rapportent une réponse plus positive que les sujets du groupe placebo à la fois dans les effets subjectifs de l'alcool et le *craving* (65) mais les taux d'abstinence ne sont pas significativement différents entre les deux groupes (58,7% vs 63,3%) (7).

Voronin et al. testent les effets de l'aripiprazole sur la consommation d'alcool chez trente sujets ayant une addiction à l'alcool. Pendant huit jours, quinze sujets sont traités par aripiprazole (15 mg) et quinze reçoivent le placebo. Le jour 8, chaque sujet participe à une session dans le « bar-laboratoire ». Cette session comprend une administration standard d'alcool et une période d'auto-administration d'alcool, au libre choix du sujet, en présence d'un assistant de recherche clinique. Cette étude montre que l'aripiprazole est bien toléré et réduit le désir de boire à nouveau après le premier verre d'alcool. *Voronin et al.* suggèrent que l'aripiprazole permettrait d'améliorer le contrôle des impulsions (de maîtrise de soi pour l'alcool) en améliorant la fonction du cortex frontal chez les patients ayant une addiction à l'alcool (65).

Des études sont réalisées chez des patients à double diagnostic supposant une corrélation possible entre l'addiction à l'alcool et les troubles psychiatriques. Une étude randomisée, en double aveugle compare l'efficacité de l'aripiprazole par rapport à la naltrexone dans la consommation d'alcool, le *craving* et l'amélioration des symptômes psychiatriques. Des échelles d'évaluation du *craving*, des symptômes de sevrage ainsi que des symptômes psychiatriques sont utilisées.

Le nombre de sujets abstinents et le nombre de rechutes, pendant les seize semaines de l'étude, ne sont pas significativement différents entre les deux groupes. Les sujets du groupe aripiprazole sont restés abstinents pendant une plus longue période que les sujets sous naltrexone. En revanche, la naltrexone a de meilleurs résultats en termes de scores de *craving* que l'aripiprazole (65).

Au cours des dernières années, des études de neuro-imagerie visant à étudier les effets de l'aripiprazole sur l'activation du cerveau sont également menées. *Myrick et al.* observent, par IRM, l'activation du cerveau des sujets ayant une addiction à l'alcool. Ces sujets non traités par des médicaments pour leur addiction reçoivent aléatoirement de l'aripiprazole (15 mg) ou un placebo pendant quatorze jours. Chaque sujet passe ensuite une IRM fonctionnelle et reçoit une gorgée d'alcool avant de mesurer les changements de l'activité cérébrale lorsqu'il regarde des photos de boissons alcoolisées et non alcoolisées. Pendant la séance d'imagerie, les sujets évaluent leur envie de boire. Les auteurs montrent une activation accrue dans le striatum ventral droit chez les sujets traités par placebo, alors qu'il y a une activation plus faible dans les mêmes zones chez les patients traités par aripiprazole. De plus, au cours de la période de traitement de quatorze jours, une réduction de la consommation excessive d'alcool est observée chez les sujets traités par aripiprazole (65).

1.2.3.7.2.3 Discussion

L'aripiprazole apparaît comme un candidat potentiel pour le traitement de l'addiction à l'alcool, du fait de la réduction du *craving*. Compte tenu du faible nombre d'études, de patients et de la faible puissance statistique, une conclusion claire sur l'utilisation de l'aripiprazole dans l'addiction à l'alcool ne peut être tirée. Il est nécessaire de poursuivre les études principalement randomisées contrôlées par placebo et de réaliser des études comparant l'aripiprazole à un traitement addictolytique, pour déterminer l'efficacité réelle de cette molécule dans le traitement de l'addiction à l'alcool (65).

Il existe une forte représentation dans la population des sujets ayant une addiction à l'alcool, de comorbidités psychiatriques (trouble de la personnalité, de l'humeur, psychoses) et de traits de personnalité pathologiques (impulsivité, recherche de sensations) sur lesquels l'aripiprazole agit par son effet thymorégulateur, anti-impulsif et sédatif. Ces comorbidités ont un rôle précipitant sur les consommations d'alcool. Il est donc possible qu'au moins une partie de l'effet de l'aripiprazole sur les consommations d'alcool de ces sujets soit médiée par son action sur les symptômes psychiatriques. Ceci devra être intégré lors d'études ultérieures de cette molécule dans le traitement de l'addiction à l'alcool.

1.2.3.7.3 Acide Lysergique Diéthylamide (LSD)

1.2.3.7.3.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du LSD n'est pas bien connu. Les effets hallucinogènes résultent vraisemblablement d'interactions avec le système sérotoninergique en activant le récepteur 5-HT₂. L'amplification des réponses sensorielles dans le locus coeruleus serait due à son effet agoniste sur les récepteurs 5-HT₂. De plus, l'activation de ces récepteurs provoque la libération de glutamate dans le cortex, ce qui affecte les mécanismes de traitement des informations. Ces perturbations peuvent expliquer les distorsions perceptuelles et cognitives induites par les hallucinogènes. Le LSD pourrait également exercer ses effets en se liant aux récepteurs 5HT_{1A}, ce qui pourrait provoquer des délires de persécution ou de grandeur accompagnés d'hallucinations, d'altérations de l'image corporelle, de perturbations de l'ouïe, d'amplifications de la sensation du toucher, de synesthésie et de distorsions de la perception du temps (66).

1.2.3.7.3.2 Niveau de preuve

La méta-analyse de *Krebs et al.* recherche les études randomisées contrôlées comparant le LSD au placebo ou à d'autres molécules actives (éphédrine, LSD à faible posologie (25 ou 50 µg), amphétamine) chez des sujets ayant une addiction à l'alcool. Elle retrouve six études (de 1966 à 1970) randomisées contrôlées avec 536 sujets, 325 dans le groupes LSD et 211 dans le groupe contrôle. Une seule dose de LSD est administrée. La posologie de LSD est comprise entre 210 µg (3 µg/kg) à 800 µg avec une posologie moyenne de 500 µg. Les variables étudiées sont l'abus d'alcool et l'abstinence. Les participants ont eu des thérapies de groupes ou individuelles avant le début du traitement et certaines études incluent des entretiens cliniques, une psychothérapie ou des conseils pendant le traitement (67).

L'Odds Ratio commun des six études sur l'amélioration de l'abus d'alcool entre les groupes LSD et contrôle est de 1,96 (IC 95%, 1,36-2,84 ; p=0,0003) au premier suivi médical. L'effet du LSD est significatif sur l'abus d'alcool à court (deux ou trois mois après le traitement) et moyen terme (six mois) par rapport au groupe contrôle et non significatif à long terme (douze mois). Les OR sont respectivement de 1,85 (IC 95%, 1,14-3,00 ; p=0,01) ; 1,66 (IC 95%, 1,11-2,47 ; p=0,01) et 1,19 (IC 95%, 0,74-1,90 ; p=0,47). L'hétérogénéité des résultats est nulle (I²=0%) pour les suivis à court et moyen terme et est faible à long terme (I²=15%) (67).

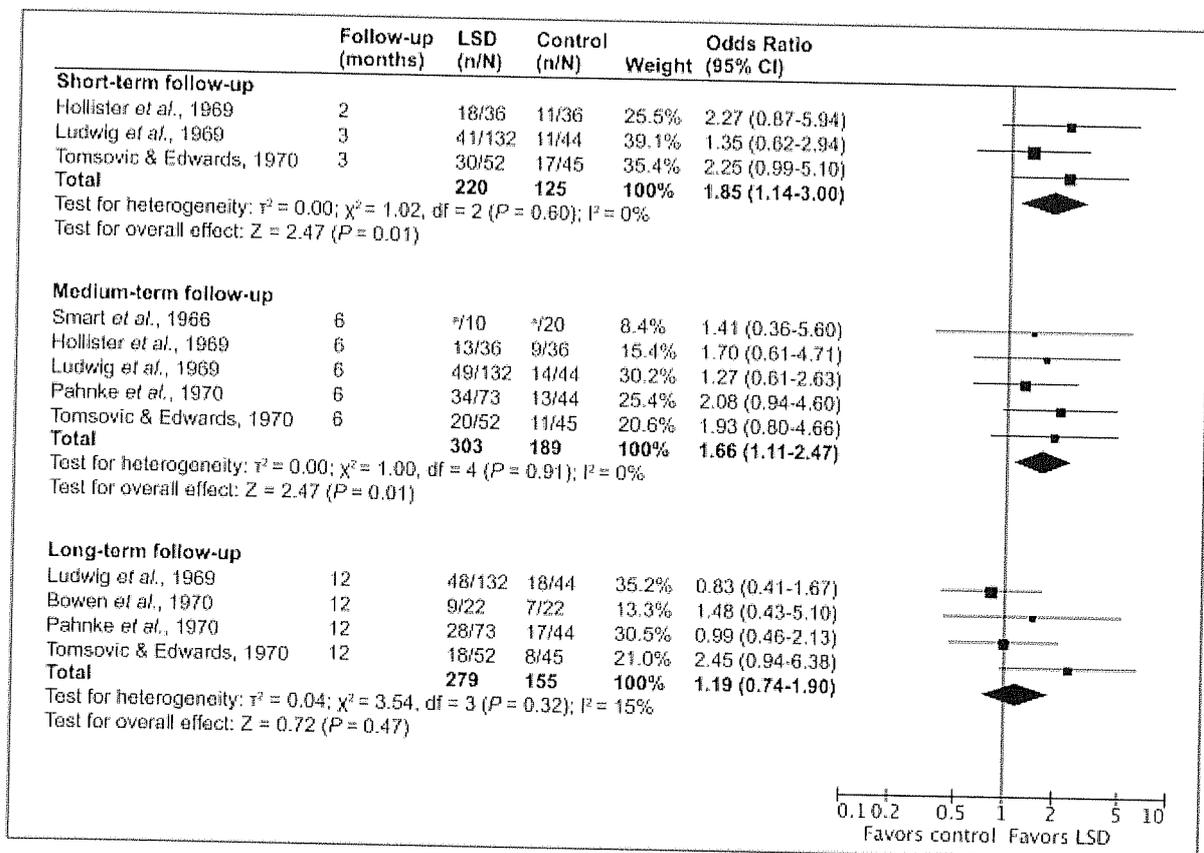


Figure 3. Improvement in alcohol misuse at short-, medium- and long-term follow-up after LSD versus control treatments.
*Continuous outcome data.

Figure 17 : Amélioration de l'abus d'alcool à court, moyen et long terme de suivi dans les groupes LSD et contrôle (67)

Dans les trois études observant l'abstinence, le LSD a un effet bénéfique significatif par rapport au groupe contrôle au premier suivi médical (un à trois mois après le traitement) et à court terme de suivi (deux à trois mois) mais pas à moyen terme (plus de six mois). Les OR sont respectivement de 2,07 (IC 95%, 1,26-3,42 ; $p=0,004$) ; 1,80 (IC 95% 1,07-3,04 ; $p=0,03$) ; 1,42 (IC 95% 0,65-3,10 ; $p=0,38$). L'hétérogénéité est négligeable pour les résultats des études au premier suivi médical et au suivi à court terme ($I^2=0\%$) tandis qu'elle est modérée pour le suivi à moyen terme ($I^2=44\%$) (67).

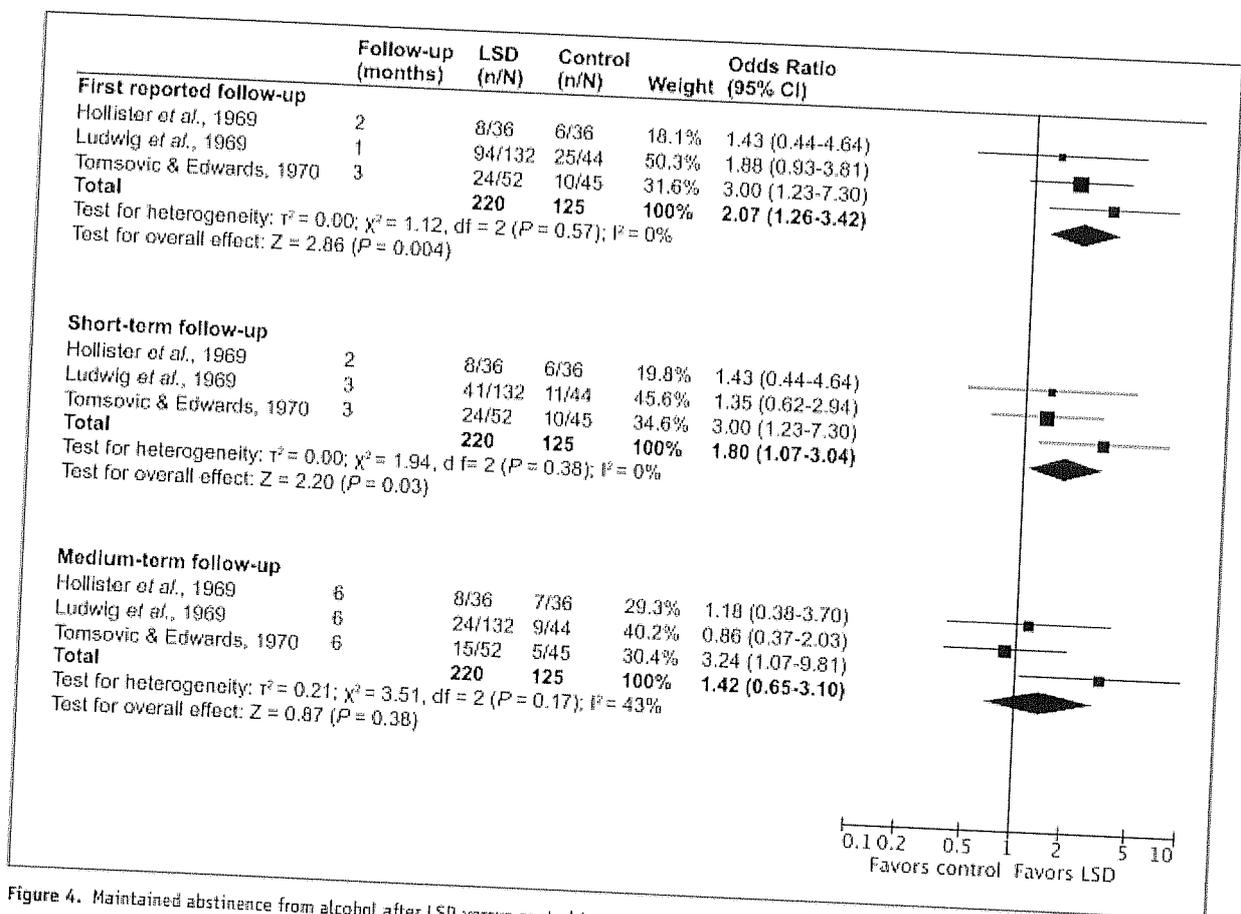


Figure 4. Maintained abstinence from alcohol after LSD versus control treatments.

Figure 18 : Résultats du maintien de l'abstinence dans les groupes LSD et contrôle (67).

1.2.3.7.3.3 Discussion

Malgré la différence significative entre le LSD et les traitements contrôles à court et moyen terme de suivi de traitement dans l'abus d'alcool et à court terme dans le maintien de l'abstinence, l'analyse de l'efficacité du LSD dans le traitement de l'addiction à l'alcool n'a pas été poursuivie. En effet, les études sont de faible puissance et pour la plupart, elles ne sont pas parvenues à la signification statistique lorsqu'elles sont prises individuellement. De plus, les études mentionnées dans cette méta-analyse ont été réalisées entre 1966 et 1970. Le LSD n'est donc pas comparé aux traitements actuels utilisés dans l'addiction à l'alcool. Les résultats des essais randomisés sur l'effet du traitement prolongé d'une dose unique de LSD sur l'abus d'alcool, qui peut disparaître dans les douze mois, sont compatibles avec de nombreux rapports d'expérience clinique et avec les données de la plupart des études non randomisées contrôlées et en ouvert de LSD dans le traitement de l'addiction à l'alcool. Enfin, l'histoire sociale et politique complexe du LSD a conduit à des difficultés croissantes pour obtenir l'approbation réglementaire pour réaliser des essais cliniques (67). Le LSD est classé parmi les drogues illégales dans la convention de l'OMS de 1971 (68).

1.2.3.7.4 Varénicline

1.2.3.7.4.1 Mécanisme d'action

La varénicline dérive de la modification de la structure de la cytosine alcaloïde des plantes. Elle a une bonne pénétration dans le SNC et est agoniste partiel des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$ et agoniste total des récepteurs nicotiques $\alpha 7$. Ce traitement est un addictolytique efficace dans la prise en charge de l'addiction à la nicotine. En effet, il active partiellement les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ tout en bloquant de manière compétitive la liaison de la nicotine, modulant la libération de dopamine : il réduit donc les symptômes du sevrage et le *craving* lié au trouble de l'usage de tabac. La nicotine ainsi que l'alcool stimulent les récepteurs à l'acétylcholine au sein du circuit mésolimbique et se lient à la sous-unité $\alpha 4\beta 2$ située dans l'ATV induisant la libération de dopamine dans le noyau accumbens. Chez de nombreuses personnes, la consommation concomitante d'alcool et de tabac entraîne plus de plaisir que celle d'une seule des deux substances en raison de leurs effets synergiques sur la voie mésolimbique. L'alcool augmente à la fois l'activité des récepteurs activés par la nicotine et les effets agréables de la nicotine. D'autre part, la nicotine est un stimulant qui atténue les effets aversifs de l'alcool comme l'ataxie et la déficience cognitive (69).

1.2.3.7.4.2 Niveau de preuve

La varénicline a fait l'objet de deux études réalisées chez l'homme. Lors de son utilisation pour le sevrage tabagique, il est observé que les patients traités réduisent également leur consommation d'alcool. Dans un essai clinique en double aveugle contrôlé versus placebo, un échantillon de trente consommateurs excessifs d'alcool et fumeurs reçoivent des conseils pour arrêter le tabac et sont randomisés dans deux groupes. Le premier groupe reçoit 2 mg de varénicline pendant huit semaines et le deuxième groupe reçoit trois semaines de placebo et cinq semaines de varénicline. Une réduction significative du *craving* à l'alcool est observée dans le premier groupe (Test de Fischer $F(1, 19)=5.84$; $p=0,03$) ainsi qu'une plus grande augmentation dans les évaluations subjectives des effets sédatifs de l'alcool ($F(1, 22)=8.8$; $p=0,01$). On observe une tendance pour les sujets du premier groupe à signaler moins de jours de forte consommation que les participants recevant le placebo mais la différence n'est pas significative (69).

La deuxième étude est réalisée chez vingt consommateurs excessifs d'alcool mais sans trouble de l'usage d'alcool et fumeurs quotidiens. L'effet de la varénicline (2 mg par jour) est étudié sur l'auto-administration d'alcool. L'essai est en double aveugle, contrôlé versus placebo. Après sept jours de

prétraitement (varénicline ou placebo), les participants reçoivent une première dose d'alcool de 0,3 g/kg et les réponses subjectives et physiologiques sont évaluées. Une période d'auto-administration d'alcool de deux heures suit la première dose. Les sujets peuvent choisir de consommer jusqu'à huit verres supplémentaires contenant 0,15 g/kg d'alcool. La varénicline diminue significativement le nombre de verres consommés pendant les deux heures ($F=4,27$; $p<0,05$; taille de l'effet $d=0,097$) et augmente de façon significative la probabilité de rester complètement abstinent ($\chi^2=5,05$; $p<0,03$). Après la première dose d'alcool, la varénicline atténue le *craving* et les effets renforçants de l'alcool (69).

1.2.3.7.4.3 Discussion

La varénicline agissant sur les récepteurs nicotiques peut avoir un effet bénéfique dans le traitement de l'addiction à l'alcool, en particulier chez les fumeurs. Plusieurs systèmes de neurotransmetteurs sont impliqués dans l'addiction à l'alcool, la varénicline pourrait donc être utilisée seule ou en combinaison avec d'autres médicaments indiqués dans le traitement de cette addiction. Le nombre de sujets des études et la puissance des résultats sont très faibles. Des études à plus grande échelle sont nécessaires pour démontrer l'utilité de la varénicline dans le traitement de l'addiction à l'alcool (69).

1.2.3.7.5 Phytothérapie

Un certain nombre de plantes médicinales et de composés naturels est rapporté comme ayant des effets préventifs et thérapeutiques sur l'addiction à l'alcool, mais leurs constituants, leur efficacité et leur mécanisme d'action sont pour la plupart inconnus. Récemment, le kudzu, le millepertuis, le danshen, le ginseng, l'arbre de raisin sec Japonais, l'ibogaïne, l'onagre, la figue de Barbarie, la passiflore pourpre, le thym, les graines de fenugrec, le gingembre et beaucoup d'autres ont attiré l'attention des chercheurs (70).

L'utilisation de la phytothérapie dans le traitement de l'addiction à l'alcool et ses conséquences remonte à la médecine traditionnelle chinoise. Les premiers rapports connus ont été publiés dans la *Materia Medica* chinoise, "Ben Cho Gang Mu" en 1590-1596, décrivant l'utilisation de certains extraits de plantes, en particulier ceux de *Pueraria lobata* (kudzu) et *Citrus reticulata*, dans le traitement de l'addiction à l'alcool (70).

La phytothérapie pourrait être une alternative intéressante aux médicaments. Toutefois, il faudrait de larges études qui nous prouvent leur efficacité.

I.2.4 Synthèse

Traitement	Auteurs	Année	Nombre de patients	Variables	Posologies	Résultats/Taille effet	Durée des études	Discussion
Disulfirame	Skinner (30)	2014	2 414 (22 études) entre 1973 et 2010	<ul style="list-style-type: none"> Abstinence totale Proportion de jours d'abstinence par rapport aux jours de traitement Nombre moyen de jours de consommation d'alcool Absence de rechute Délai de première consommation et délai de consommation excessive d'alcool Abstinence supérieure ou égale à 3 semaines consécutives 	150 à 400 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"> Efficacité significative du disulfirame mais taille d'effet moyenne (0,58) et biais de publication. 15 études en ouvert, 5 en double aveugle et 2 avec une première phase en aveugle et une deuxième phase en ouvert Essais en ouvert : efficacité du disulfirame supérieure au bras contrôle (taille d'effet 0,7). Essai avec supervision de la prise (0,82). Essais en double aveugle : pas de différence significative entre disulfirame et placebo Comparaison disulfirame vs acamprostate dans 3 études ouvertes et supervisées : taille effet 0,76 Comparaison disulfirame vs naltrexone dans 9 études ouvertes, pour la majorité supervisée : taille d'effet 0,77 962 déclarations d'effets indésirables, 8 hospitalisations et un total de 13 décès Taux de rétention : au moins 30 perdus de vue 	8 à 52 semaines	<ul style="list-style-type: none"> Suggestion des auteurs : la prise en double aveugle n'est pas adaptée au disulfirame dont l'effet peut être vérifié par la simple prise d'alcool. L'effet est principalement lié aux attentes négatives du patient lors de la consommation d'alcool. Efficacité supérieure à Acamprostate/Naltrexone : oui mais études ouvertes et supervisées > importance des attentes négatives, connues des patients des essais concernant une consommation d'alcool sous disulfirame > Ces molécules peuvent-elles être comparées ? Pas d'action anti-craving
Acamprostate	Maisel (38)	2013	4349 (16 études) entre 1970 et 2009	<ul style="list-style-type: none"> Taux d'abstinence Consommation excessive d'alcool Craving Association consommation excessive d'alcool et craving 	1332 mg par jour 1998 mg par jour 1332 mg si poids < 60 kg et 1998 mg si poids > 60 kg	<ul style="list-style-type: none"> Efficacité significative de l'acamprostate vs placebo pour le taux d'abstinence (taille effet 0,359). Différence entre acamprostate et placebo non significative pour les 3 autres variables. Pas de différence significative entre acamprostate et naltrexone par rapport aux variables « consommation excessive d'alcool » et « craving ». Taille d'effet significativement plus importante pour la naltrexone (g=0,180) que celle de l'acamprostate (g=0,041, p=0,004) pour la variable « consommation excessive d'alcool et craving » Un mois après la fin du traitement, l'acamprostate a une taille d'effet légèrement plus importante (g=0,397) que la naltrexone (g=0,152, p=0,057) pour le taux d'abstinence. 	21 à 360 jours	<ul style="list-style-type: none"> Taille d'effet modérée de l'efficacité de l'acamprostate vs placebo pour la variable taux d'abstinence. Taille d'effet plus grande lorsqu'une période d'abstinence ou un sevrage avant le début de l'étude est présent : sélection de sujets plus engagés et motivés Taille d'effet plus grande lorsque la posologie de l'acamprostate est adaptée au poids L'acamprostate semble avoir une efficacité uniquement sur l'abstinence mais seulement 5 études présentent la variable consommation excessive d'alcool.

Traitement	Auteurs	Année	Nombre de patients	Variabiles	Posologies	• Résultats/Taille effet	Durée des études	Discussion
Acamprosate	Rosner (71)	2010	6894 (24 études)	/	/	<ul style="list-style-type: none"> • Effet statistiquement significatif de l'acamprosate sur la durée cumulée de l'abstinence et sur le temps avant la reprise d'une consommation d'alcool 	/	/
Acamprosate	Mason (40)	2012	1317 femmes et 4794 hommes (22 études)	<ul style="list-style-type: none"> • Taux d'abstinence • Consommation excessive d'alcool 	/	<ul style="list-style-type: none"> • Effet significatif de l'acamprosate vs placebo dans l'amélioration des taux d'abstinence (OR=1,87) et de non consommation excessive d'alcool (OR= 1,93). 	/	/
Naltrexone	Maisel (38)	2013	5434 (45 études) entre 1970 et 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Taux d'abstinence • Consommation excessive d'alcool • Craving • Association consommation excessive d'alcool et craving 	<ul style="list-style-type: none"> 50 mg par jour 100 mg par jour et plus 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité significative de la naltrexone vs placebo pour le taux d'abstinence (taille d'effet 0.116) • Taille d'effet significativement plus importante pour la naltrexone ($g=0,180$) que celle de l'acamprosate ($g=0,041$, $p=0,004$) pour la consommation excessive d'alcool et <i>craving</i> • Pas de différence significative en fonction de la posologie de la naltrexone • Les études avec les « autres objectifs de traitements » ont une taille d'effet plus grande ($g=0,235$) sur la réduction de la consommation excessive d'alcool que les études avec l'objectif « abstinence » ($g=0,153$) 	21 à 365 jours	<ul style="list-style-type: none"> • La naltrexone semble plus efficace sur la consommation excessive d'alcool que l'acamprosate. • Taille d'effet plus grande lorsqu'une cure de sevrage avant le début de l'étude est réalisée : sélection de sujets plus engagés et motivés • Les études avec les autres objectifs ont peut-être été plus susceptibles d'inclure une prise en charge psychosociale pour faire face aux rechutes avant que celles-ci ne se produisent. Les patients ayant déjà été confrontés à l'échec face à l'abstinence peuvent être plus sensible à un autre objectif de traitement comme la diminution de la consommation d'alcool.
Naltrexone + Acamprosate	Anton (41)	2006	Etude COMBINE	• Abstinence	<ul style="list-style-type: none"> Naltrexone 100 mg par jour Acamprosate 3g par jour 	<ul style="list-style-type: none"> • Maintien de l'abstinence : pas de différence significative de l'association naltrexone+acamprosate par rapport à la naltrexone seule mais efficacité significativement plus grande que le placebo ou l'acamprosate seul. Après un an de suivi, plus de significativité. 	/	<ul style="list-style-type: none"> • Posologies supérieures à l'AMM en France. • Les caractéristiques de sévérité de l'addiction sont plus importantes dans le groupe acamprosate. • Présence d'une amélioration notable de tous les résultats dans les groupes placebo versus naltrexone/acamprosate et versus interventions psychothérapeutiques. • Biais de recrutement des sujets par publicité et non pas dans les services de soins

Traitement	Auteurs	Année	Nombre de patients	Variables	Posologies	Résultats/Taille effet	Durée des études	Discussion
Nalméfène	Soyka (52)	2014	2788 (6 études) entre 1994 et 2013 Mason, 1994 : 21 sujets Mason, 1999 : 105 Anton, 2004 : 270 Karhuvaara, 2007 : 403 Mann, 2013 : 604 Gual, 2013 : 719 Brink, 2013 : 667	<ul style="list-style-type: none"> Réduction du nombre de jour de consommation abusive d'alcool Réduction du nombre de jour de consommation de Réduction du nombre de boissons ou de la quantité d'alcool par jour de consommation 	10 à 80 mg	<ul style="list-style-type: none"> Diminution significative du nombre de jours de consommation abusive d'alcool chez le groupe qui reçoit 40 mg de nalméfène vs placebo. (Mason, 1994) Différence significative du nalméfène 40 et 10 mg par rapport au placebo pour les 2 autres variables (Mason, 1994) Diminution significative du nombre de jours de consommation abusive d'alcool dans les bras nalméfène par rapport au placebo. (Mason, 1999) Pas de différence significative entre nalméfène et placebo pour les 3 variables. (Anton, 2004) Différence significative du nalméfène vs placebo pour les 3 variables (Karhuvaara, 2007) Différence significative du groupe nalméfène par rapport au placebo dans la réduction de la consommation abusive d'alcool (taille de l'effet 0,37) et dans la réduction du nombre de boissons ou de la quantité d'alcool par jour de consommation (Mann, 2013) Diminution significative du nombre de jours de consommation excessive pour le groupe nalméfène par rapport au placebo (taille de l'effet 0,27). Pas de différence significative pour les autres variables (Gual, 2013) Effet significatif du nalméfène vs placebo dans la réduction du nombre de jours de forte consommation d'alcool (0,33) et dans la consommation totale d'alcool (0,36) chez les sujets ne réduisant pas l'alcool après l'évaluation initiale 	12 à 28 semaines	<ul style="list-style-type: none"> 5 études montrent une différence significative de la réduction du nombre de jours de consommation abusive avec le nalméfène vs placebo. 3 études montrent une réduction du nombre de jours de consommation 4 études montrent une réduction du nombre de boissons ou de la quantité d'alcool par jour de consommation. Tailles d'effet basses (jusqu'à 0.37) Pas de comparaison à un autre traitement addictolytique
Nalméfène	Soyka (2)	2016	4 études nalméfène vs placebo 13 études naltrexone vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> Quantité d'alcool consommée Fréquence de consommation d'alcool Incidence d'événements indésirables 	Nalméfène 18mg par jour Naltrexone 50 mg par jour	<ul style="list-style-type: none"> Méta-analyse indirecte des études contrôlées randomisées contre placebo du nalméfène et de la naltrexone. Variable « fréquence de consommation d'alcool » : diminution significative du groupe nalméfène vs placebo (g=0,336, p<0,001) ; pas de diminution significative du groupe naltrexone vs placebo ; pas de différence significative entre les groupes nalméfène et naltrexone. Après 12 semaines de traitement, pas différence significative entre les 2 groupes. Variable « quantité d'alcool consommée » : diminution significative du groupe nalméfène vs placebo (g=0,372, p<0,001) ; pas de diminution significative du groupe naltrexone vs placebo ; différence significative entre les groupes nalméfène et naltrexone (p=0,022). Après 12 semaines de traitement, pas différence significative entre les 2 groupes. Variable « incidence d'événements indésirables » : pas de différence significative entre les groupes nalméfène et naltrexone. 	12 à 24 semaines	<ul style="list-style-type: none"> Avantages du nalméfène par rapport à la naltrexone : différence significative pour la quantité d'alcool consommée mais pas pour la fréquence de consommation d'alcool Profil de sécurité des 2 traitements similaire

Traitement	Auteurs	Année	Nombre de patients	Variables	Posologies	Résultats/Taille effet	Durée des études	Discussion
Baclofène	Muzyk (60)	2012	203 (3 études) Addolorato, 2002 : 39 Addolorato, 2007 : 84 Garbutt, 2010 : 80	<ul style="list-style-type: none"> Pourcentage de patients abstinentes Durée de l'abstinence Pourcentage de jours de forte consommation d'alcool Pourcentage de jours d'abstinence Variables secondaires : <i>craving</i>, anxiété, dépression 	30 mg par jour	<ul style="list-style-type: none"> Différence significative du baclofène vs placebo pour le taux d'abstinence, les jours cumulatifs d'abstinence, la réduction de la consommation quotidienne d'alcool, la réduction du <i>craving</i> et la diminution de l'anxiété. Pas de différence significative dans la diminution de la dépression (Addolorato, 2002) Différence significative du baclofène vs placebo pour l'atteinte de l'état d'abstinence et pour le maintien de cet état (OR=6.3). (Addolorato, 2007) Pas d'effet significatif du baclofène vs placebo sur les variables principales ou secondaires à l'exception de l'anxiété (diminution dans le bras baclofène). (Garbutt, 2010) 	12 à 24 semaines	<ul style="list-style-type: none"> Posologie du baclofène de 30 mg par jour vs 300 mg par jour maximum dans la RTU Pas de comparaison avec un autre traitement addictolytique Le baclofène semble intéressant pour les patients ayant une addiction à l'alcool plus grave ou nécessitant une hospitalisation ou pour ceux ayant des complications médicales de leur addiction.
Oxybate de sodium	Keating (61)	2014	7 études (nombre total de patients non mentionné)	<ul style="list-style-type: none"> Taux d'abstinence Nombre de verre d'alcool par jour <i>Craving</i> Taux de GGT, ASAT, ALAT 	50 mg par kg par jour	<ul style="list-style-type: none"> Oxybate de sodium vs placebo : 3 études <ul style="list-style-type: none"> Différence significative dans la durée moyenne cumulative d'abstinence à six mois, mais non significative après six mois supplémentaires de suivi. Pas de différence significative par rapport au temps médian jusqu'à la première récidive. Différence significative par rapport au nombre moyen de verres par jour et la proportion de jours d'abstinence après un traitement de trois mois. Pas de différence par rapport à la proportion de sujets abstinents à la fin de l'essai et la proportion de patients en rechute. Etudes contradictoires par rapport au score de <i>craving</i> Oxybate de sodium vs naltrexone ou disulfirame : 3 études <ul style="list-style-type: none"> Différence significative entre oxybate de sodium et naltrexone par rapport au maintien de l'abstinence. (2 études de 3 mois) Pas de différence significative entre oxybate de sodium et naltrexone dans les taux d'abstinence, d'incapacité à maintenir l'abstinence ou de rechute. (étude de 12 mois) Score de <i>craving</i> significativement plus faible dans le bras oxybate de sodium que dans le bras naltrexone Pas de différence significative entre les groupes oxybate de sodium vs disulfirame par rapport au pourcentage de patients 	3,6 ou 12 mois	<ul style="list-style-type: none"> Résultats mitigés dans les essais comparant l'oxybate de sodium avec un placebo pour le maintien de l'abstinence, idem pour le <i>craving</i> Oxybate de sodium au moins aussi efficace que la naltrexone ou le disulfirame dans le maintien de l'abstinence mais études de petites tailles. Taux d'abstinence plus élevés et consommation d'alcool plus faible chez les patients recevant l'oxybate de sodium + naltrexone que chez les patients recevant l'oxybate de sodium ou la naltrexone seuls mais plus d'effets indésirables.

Topiramate	Blodgett (64)	2014	1.125 (7 études)	<ul style="list-style-type: none"> • Taux d'abstinence • Consommation excessive d'alcool • Craving • Taux de GGT 	Posologie cible 300 mg par jour	<ul style="list-style-type: none"> • Différence significative du topiramate vs placebo pour l'abstinence ($g=0,468$), la consommation excessive d'alcool ($g=0,406$), le taux de GGT ($g=0,324$) • Pas de différence significative par rapport au craving. • Tailles d'effet globales comparées aux résultats de naltrexone et acamprosaté de l'étude <i>Maisel</i>: la taille d'effet globale du topiramate (de 0,312 à 0,468) était plus grande que celle de la naltrexone (de 0,116 à 0,189) et de l'acamprosaté (de 0,034 à 0,359). • Comparaison topiramate vs naltrexone dans trois études randomisées (une en double aveugle et deux essais ouverts). Différence significative du topiramate par rapport au craving et à la consommation excessive d'alcool mais pas de différence par rapport à l'abstinence. 	<p>abstinents, ceux n'ayant pas réussi à maintenir l'abstinence ou pourcentage de rechute.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scores de craving significativement plus faibles avec l'oxybate de sodium qu'avec le disulfirame. • Taux de GGT, ALAT et ASAT significativement plus faibles dans le groupe oxybate de sodium que dans le groupe disulfirame • Oxybate de sodium vs naltrexone et/ou escitalopram : <ul style="list-style-type: none"> • Réductions significatives des taux de consommation d'alcool et de craving dans les groupes oxybate de sodium + naltrexone + escitalopram, oxybate de sodium + escitalopram et naltrexone + escitalopram mais pas dans le groupe escitalopram seul. (étude de 6 mois) • Pourcentage moyen de tests d'urine positifs significativement inférieur dans le groupe oxybate de sodium + naltrexone + escitalopram que dans les autres groupes (étude de 6 mois) • Différence significative entre le groupe oxybate de sodium + naltrexone et les groupes oxybate de sodium et naltrexone seuls dans le maintien de l'abstinence. (étude de 3 mois) • Pas de différence significative entre les 3 bras par rapport aux taux de rechute dans la consommation excessive d'alcool. (étude de 3 mois) • Scores de craving significativement réduits dans les bras oxybate de sodium + naltrexone et dans le bras oxybate de sodium seul. (étude de 3 mois) • Taux de GGT, ASAT et ALAT à la fin de l'essai significativement plus faibles dans les groupes oxybate de sodium + naltrexone et oxybate de sodium seul. (étude de 3 mois) 	1 à 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Taille d'échantillon trop petite pour effectuer des tests de modération • Etude courte • Une seule posologie étudiée
------------	---------------	------	------------------	--	---------------------------------	--	---	------------	--

Traitement	Auteurs	Année	Nombre de patients	Variables	Posologies	Résultats/Taille effet	Durée des études	Discussion
Aripiprazole	Brunetti (65)	2012	Au moins 30	<ul style="list-style-type: none"> Abstinence Craving Consommation excessive d'alcool Nombre de rechute 	15 mg	<ul style="list-style-type: none"> Différence significative entre aripiprazole et placebo par rapport à la diminution de la consommation d'alcool. (Martinotti, 2007) Différence significative entre aripiprazole et placebo dans les effets subjectifs de l'alcool et le craving mais pas pour l'abstinence. (Anton 2008) L'aripiprazole permettrait d'améliorer le contrôle des impulsions en améliorant la fonction du cortex frontal chez les patients ayant une addiction à l'alcool (Voronin, 2008) Comparaison aripiprazole vs naltrexone chez des sujets avec une addiction à l'alcool et ayant des troubles psychiatriques : pas de différence significative pour l'abstinence et le nombre de rechute. La naltrexone est significativement supérieur à l'aripiprazole pour le craving. 	Maximum 16 semaines	<ul style="list-style-type: none"> Faible nombre d'études et de patients Faible puissance statistique Difficile de tirer une conclusion
Acide Lysergique	Krebs (67)	2012	536 (6 études) entre 1966 et 1970	<ul style="list-style-type: none"> Abus d'alcool Abstinence 	1 seule prise de 210 à 800 µg	<ul style="list-style-type: none"> Effet du LSD significatif sur l'abus d'alcool à court (2 ou 3 mois après le traitement) (OR=1.85) et moyen (6 mois) terme de suivi de traitement (OR=1.66) par rapport au groupe contrôle et non significatif à long terme (douze mois). Effet du LSD significatif sur l'abstinence par rapport au groupe contrôle au premier suivi médical (1 à 3 mois après le traitement) (OR=2.07) et à court terme de suivi (OR=1.8) mais pas à moyen terme (plus de six mois). 	1 prise unique	<ul style="list-style-type: none"> Pas de comparaison avec les autres traitements addictologiques Etudes de faible puissance et non significatives lorsqu'elles sont prises individuellement. LSD classé parmi les drogues illégales dans la convention de l'OMS de 1971.
Varénicline	Nocente (69)	2013	50 (2 études)	<ul style="list-style-type: none"> Consommation excessive d'alcool Craving Evaluation des effets sédatifs de l'alcool 	2 mg par jour	<ul style="list-style-type: none"> Comparaison de 2 groupes : varénicline pendant 8 semaines vs placebo pendant 3 semaines et varénicline pendant 5 semaines. Différence significative par rapport au craving (Test de Fischer F(1, 19)=5.86 ; p=0,03) et une plus grande augmentation dans les évaluations subjectives des effets sédatifs de l'alcool (F(1, 22)=8.8 ; p=0,01). Pas de différence significative par rapport au nombre de jours de consommation excessive d'alcool. Etude chez des sujets consommateurs excessifs d'alcool : 7 jours de traitement par varénicline ou placebo. Administration d'une dose d'alcool puis période d'auto-administration d'alcool. Diminution significative du nombre de verres d'alcool consommés Différence significative par rapport à l'abstinence. Après la première dose d'alcool, la varénicline atténue le craving et les effets renforçant de l'alcool. 	7 jours à 8 semaines	<ul style="list-style-type: none"> Nombre de sujets et puissance des études faibles

I.2.5 Discussion

De nombreuses études ont comparé les traitements addictolytiques au placebo et certaines ont confronté les traitements addictolytiques entre eux.

Selon les données de la méta-analyse de Skinner recensant 22 études et 2414 sujets, l'efficacité du disulfirame est supérieure au placebo dans les études en ouvert mais pas dans les études en double aveugle. Les prises de disulfirame sont supervisées par une personne de confiance. L'efficacité du disulfirame est comparée à celles de l'acamprosate et de la naltrexone mais là aussi dans des études ouvertes et supervisées. L'effet du disulfirame est principalement lié aux attentes négatives du sujet lors de la consommation d'alcool. Du fait de ces effets, il est difficile de comparer le disulfirame à d'autres traitements addictolytiques. Les taux de rétention sont plus bas que pour les autres traitements. Les patients sélectionnés sont donc très motivés, ce qui entraîne un biais majorant la taille d'effet. Cela peut donc expliquer pourquoi les patients consomment moins dans le bras disulfiram que dans les bras acamprosate ou naltrexone. Lors de ces études, beaucoup d'effets indésirables ont été déclarés et il y a eu plusieurs hospitalisations et décès, il s'agit donc d'un traitement particulièrement à risque. De plus, le disulfirame n'a pas d'action anti-*craving*, on ne peut donc pas le considérer comme un médicament addictolytique.

L'acamprosate est comparé au placebo et à la naltrexone dans de nombreuses études. La méta-analyse de *Maisel et al.* comporte 16 études et 4349 patients (38) ; celle de *Rosner et al.*, 24 études et 6894 sujets (71) et celle de *Mason et al.*, 22 études et 6111 sujets (40). L'acamprosate présente une efficacité par rapport au placebo sur le taux d'abstinence avec une taille d'effet moyenne de 0,359. En dehors de deux études, dont la méthodologie a été critiquée, qui ne lui retrouvent pas d'efficacité significative comparé au placebo, l'acamprosate a un effet sur la durée cumulée de l'abstinence et sur le temps avant la reprise de consommation d'alcool. Ensuite, la taille de l'effet est plus élevée lorsqu'une période d'abstinence ou un sevrage est présent avant le début du traitement. Cette période sélectionne des sujets plus engagés et motivés. La taille de l'effet est également plus élevée lorsque la posologie de l'acamprosate est adaptée au poids du sujet. Enfin, l'acamprosate semble avoir une efficacité uniquement sur l'abstinence mais seulement cinq études présentent la variable consommation excessive d'alcool.

La méta-analyse de *Maisel et al.* compare l'efficacité de l'acamprosate et de la naltrexone et recense trois études pour un échantillon total de 1210 sujets (38). La différence entre l'acamprosate et la naltrexone par rapport aux variables consommation excessive d'alcool et *craving* n'est pas

significative. En revanche lorsque la variable étudiée est la consommation excessive associée au *craving*, la naltrexone a une taille d'effet significativement plus élevée ($g=0,180$) que celle de l'acamprosate ($g=0,041$) mais elle reste faible.

La méta-analyse de *Maisel et al.* compare également l'efficacité de la naltrexone par rapport à un placebo et recense 45 études pour un échantillon total de 5434 sujets (38). En dehors de deux études (COMBINE et PREDICT), dont nous avons mis en évidence les limites méthodologiques, la naltrexone a un effet significatif sur le taux d'abstinence par rapport au placebo mais avec une taille d'effet faible ($g=0,116$). La naltrexone semble plus efficace sur la consommation excessive d'alcool que l'acamprosate. De plus les études ayant un objectif autre que l'abstinence ont une taille d'effet plus importante sur la réduction de la consommation excessive d'alcool que les études avec l'objectif de l'abstinence. Cette différence peut être due à une prise en charge psychosociale plus importante dans le groupe « autre objectif ». Des sujets qui ont été confrontés à un échec face à l'abstinence sont peut-être plus sensibles à un autre objectif de traitement comme la réduction de la consommation d'alcool. Le taux de rechute est moins important chez les sujets ayant un polymorphisme nucléotidique dans le gène OPRM, A118G. Ce polymorphisme amène à l'allèle Asn40Asp qui entraîne une moindre activation des neurones par l'alcool avec la naltrexone. Ce médicament est en général bien toléré. Les effets indésirables retrouvés sont des symptômes de sevrage, nausées, dysphorie et fatigue. Elle peut altérer les pensées, les réactions et induire de l'anxiété.

Les mécanismes d'actions de la naltrexone et de l'acamprosate semblent complémentaires. Des études précliniques suggèrent un effet additif potentiel car chaque médicament agit sur une voie neurobiologique différente. La naltrexone diminue les effets renforçant de l'alcool et l'acamprosate diminue les effets négatifs (13).

L'efficacité de cette association n'est pas significativement différente de celle de la naltrexone seule mais est supérieure au placebo et à l'acamprosate seul. D'autres études devraient être réalisées pour confirmer ces résultats car dans l'étude une amélioration était présente dans tous les groupes placebo (versus naltrexone/acamprosate ou versus interventions psychothérapeutiques). De plus, les posologies étaient supérieures à celles de l'AMM.

Le nalméfène est comparé au placebo dans six études soit 2788 sujets dans la revue de la littérature de *Soyka et al.* (52). Dans l'ensemble l'efficacité du nalméfène est supérieure à celle du placebo dans la réduction du nombre de jours de consommation abusive d'alcool, la réduction du nombre de jours de consommation, la réduction de la quantité d'alcool par jour de consommation

mais les tailles d'effet sont basses (la plus élevée est 0,37). Une méta-analyse plus récente de *Soyka et al.* compare indirectement le nalméfène à la naltrexone avec quatre études pour le nalméfène et treize pour la naltrexone (2). L'efficacité du nalméfène est significativement supérieure à celle de la naltrexone par rapport à la quantité d'alcool consommée. Les seules études actuellement disponibles sont celles réalisées par le laboratoire. L'échantillon est important, certes, mais au moins deux fois inférieur à celui des méta-analyses de la naltrexone et de l'acamprosate. Le nalméfène a l'AMM depuis 2013, le manque de recul par rapport à son utilisation, son efficacité et surtout ses effets secondaires est donc important. Le profil de tolérance est similaire avec ces deux molécules. Les principaux effets indésirables relevés avec la nalméfène sont les vertiges, nausées, maux de tête et asthénie.

La revue de la littérature de *Muzyk et al.* (60) recense trois études et 203 sujets où le baclofène est seulement comparé au placebo et il existe une différence significative entre les deux pour les variables abstinence, réduction de la consommation quotidienne d'alcool, réduction du *craving* et de l'anxiété. Les posologies étudiées sont faibles (30 mg par jour en moyenne) par rapport à celles de la RTU (maximum 300 mg par jour). Le baclofène semble intéressant pour les patients ayant une addiction à l'alcool plus grave ou nécessitant une hospitalisation ou pour ceux ayant des complications médicales de leur addiction. Il semble montrer un effet sur les mêmes cibles qu'une association acamprosate/naltrexone : *craving* et effet renforçant. Mais ses effets secondaires et l'absence d'AMM actuelle, malgré la RTU, empêchent sa prescription en première intention.

Les sept études de l'article de *Keating* (61) concernant l'oxybate de sodium ont des résultats différents lorsqu'il est comparé au placebo pour le maintien de l'abstinence et le *craving*. Il apparaît aussi efficace que la naltrexone ou le disulfiram. L'association oxybate de sodium/naltrexone est plus efficace dans le taux d'abstinence et dans la diminution de la consommation d'alcool que les deux molécules seules. L'oxybate de sodium est bien toléré. Ce traitement a une AMM en Italie et en Autriche mais le risque de mésusage est très important et il faudrait des conditions de délivrance très contrôlées pour que l'oxybate de sodium ait l'AMM en France.

Les autres traitements étudiés (topiramate, aripiprazole, acide lysergique, varénicline), n'ayant pas d'AMM ni de RTU dans le traitement de l'addiction à l'alcool ou dans la réduction de la consommation d'alcool, semblent intéressants mais les études sont de faibles puissances. Des études supplémentaires comparant ces médicaments à un traitement addictolytique sont nécessaires pour prouver leur efficacité dans l'une ou les deux indications.

1.2.6 Conclusion

En France, l'arsenal thérapeutique disponible dans la prise en charge médicamenteuse addictolytique de l'addiction à l'alcool ne comprend donc que quatre molécules : acamprosate, naltrexone, nalméfène et baclofène. Les niveaux de preuve et AMM devraient faire prescrire en première intention une association acamprosate/naltrexone ou nalméfène, et en seconde intention, le baclofène. Le disulfirame est exclu des pistes thérapeutiques car il n'a pas d'action spécifique sur le *craving*.

L'acamprosate et la naltrexone sont des molécules pour lesquelles nous avons, non seulement, le plus de recul après la date de mise sur le marché mais aussi un échantillon important de patients, que ce soit sur les études acamprosate seul, naltrexone seule ou l'association des deux médicaments.

Le baclofène devrait être utilisé de façon très précautionneuse compte tenu des effets secondaires, fréquents et graves, du manque de recul face aux risques aux posologies nécessaires dans la prise en charge de l'addiction à l'alcool et des faibles échantillons des études.

Les différentes méta-analyses révèlent une efficacité des traitements mais avec des tailles d'effets légères à modérées (de 0,04 à 0,47). Les traitements proposés aux médecins pour la prise en charge de l'addiction à l'alcool sont peu efficaces. C'est pourquoi il est indispensable de leur associer une prise en charge psychosociale. De plus, ces méta-analyses comportent peu de patients, 4000 au maximum alors que celles des antipsychotiques, comme par exemple la méta-analyse de *Leucht et al.* en 2009, recense plus de 40000 sujets (72). Même si l'addictologie est une spécialité en devenir, et faisant actuellement l'objet d'un intérêt scientifique grandissant, la puissance des études n'est pas encore suffisante. Certaines molécules, comme le baclofène ou le nalméfène, ne sont pas comparées à un traitement de référence ou alors, seulement de façon indirecte. Ces études devraient être menées afin de montrer l'efficacité et l'intérêt de ces médicaments.

Les deux indications des traitements addictolytiques sont l'abstinence et la réduction de la consommation d'alcool. L'objectif idéal de traitement devrait être l'abstinence car il est utopique de penser qu'un patient dont la pathologie se définit par la perte de contrôle peut continuer à consommer de façon contrôlée. Cependant, les objectifs de soins doivent s'adapter à chaque patient et il peut être nécessaire de passer par une réduction de la consommation d'alcool soit dans un premier temps ou alors après un échec d'abstinence.

Le laboratoire du nalméfène tente de séduire les patients à la fois par cette indication, mais aussi par le choix d'une prise « à la demande » qui correspond bien aux habitudes, réflexes et demandes des patients. Ils essaient de compenser leur *craving* par une autre substance, si possible d'effet rapide (exemple des BZD). La prise du médicament à la demande est discutable car elle permet d'entretenir et de valider cette idée de réponse chimique face au *craving*.

Les traitements ayant une indication pour le maintien de l'abstinence sont aussi utilisés en pratique courante dans la réduction de la consommation d'alcool. On peut donc se poser la question de la pertinence de garder ces deux indications.

I.3 Traitements du trouble de l'usage d'alcool : recommandations

I.3.1 Stratégies thérapeutiques

L'objectif principal du traitement de l'addiction à l'alcool est l'amélioration de la qualité de vie des personnes. L'intervention thérapeutique vise un changement de la consommation d'alcool soit par l'abstinence soit par la réduction de la consommation d'alcool. Des seuils distinguant une consommation à moindre risque d'une consommation à risque sont fixés par l'OMS, sur la base d'une importante revue de la littérature qui montre que l'ensemble des risques somatiques liés à l'alcool suit une courbe exponentielle qui devient verticale au-delà de ces seuils. Ces seuils sont de 21 verres standards par semaine chez l'homme et de 14 verres standards par semaine chez la femme.

La poursuite d'une consommation, même à moindre risque (selon les critères OMS) est davantage à risque de rechute que l'abstinence : réapparition d'une perte de contrôle des consommations, que ce soit en termes de volume ou de fréquence. La perte de contrôle est symptomatique de l'addiction et le *craving* peut être entretenu par la disponibilité de la substance, mais on ne peut contraindre les patients à un objectif de soins qu'ils ne désirent pas.

Ainsi, l'objectif de réduction de la consommation devrait viser la consommation la plus basse possible ou au moins être en deçà des seuils OMS d'une consommation à risque. Cependant, toute réduction significative de la consommation moyenne d'alcool est susceptible d'apporter un bénéfice pour le patient. Une alliance thérapeutique est essentielle pour la prise en charge de l'addiction à l'alcool. L'entourage peut également contribuer aux progrès du patient (34).

Il existe différents types d'interventions thérapeutiques qui peuvent être associées ou mises en œuvre simultanément :

- Interventions brèves : simple évaluation associée à un conseil ;
- Pharmacothérapie : prescription d'un ou plusieurs médicaments ;
- Interventions socioéducatives : psychothérapies, approches à médiation corporelle, familiales ou occupationnelles.

Les interventions brèves s'adressent à des sujets ayant une forme peu sévère de mésusage, usage à risque ou un trouble lié à l'usage de l'alcool de faible intensité. Leur efficacité est démontrée dans les soins primaires. Pour l'OMS, une intervention brève peut inclure les éléments suivants :

- Restituer les résultats du test de repérage en indiquant au patient que la consommation correspond à la catégorie « consommation à risque » ;
- Informer sur les risques particuliers qu'il encourt s'il continue à consommer de l'alcool de cette manière ;
- Faire choisir un objectif de changement de comportement ;
- Conseiller sur les limites à ne pas dépasser ;
- Encourager en expliquant que chez les personnes ayant une consommation d'alcool à risque, l'objectif est de retrouver un usage social de l'alcool.

Les interventions brèves montrent une efficacité limitée chez les sujets présentant un trouble de l'usage d'alcool, elles sont en revanche relativement efficaces chez les sujets présentant un usage simple, donc en capacité de reprendre le contrôle de leur consommation et de s'adapter à la notion de niveau de risque, sur un simple conseil (73).

Les interventions psychosociales de faible intensité s'adressent aux patients ayant une addiction modérée. Elles peuvent se présenter sous forme de programmes cognitivo-comportementaux, d'une séance de thérapie conjugale ou d'entretiens motivationnels (34).

Les interventions psychosociales spécialisées peuvent être réalisées de plusieurs façons :

- **Le renforcement communautaire** associe la prescription de disulfirame aux éléments motivationnels, cognitivo-comportementaux et l'engagement du patient vers une reprise du travail et d'autres activités sociales ;
- **L'entraînement à l'autocontrôle comportemental** est actuellement l'intervention psychosociale la plus efficace dans l'objectif de réduction de la consommation. Elle est

fondée sur la détermination de limites de consommation, l'auto-évaluation de la consommation en notant quotidiennement le nombre de verres consommés, le rythme de la consommation, l'apprentissage de stratégies de refus, de comportements alternatifs, l'analyse des situations à risques ;

- **L'entraînement aux compétences sociales** vise à augmenter les compétences du patient dans les domaines des relations sociales, de la gestion des émotions négatives, de l'organisation de la vie quotidienne et des situations à haut risque de consommation ;
- **Interventions basées sur la pleine conscience** comprend l'attention portée au moment présent et l'impassibilité et la curiosité envers son expérience, qu'elle soit positive ou négative.

I.3.2 Place des traitements pharmacologiques

Les principaux objectifs des interventions pharmacologiques sont (34) :

- la prévention ou le traitement du syndrome de sevrage alcoolique ;
- l'aide au maintien de l'abstinence ;
- l'aide à la réduction de la consommation ;
- le traitement des comorbidités somatiques ou psychiatriques.

Les traitements pharmacologiques doivent être associés à une intervention psychosociale (34). Les critères d'une prise en charge efficace sont la multidisciplinarité des interventions et prises en charges médicamenteuses au long cours, la fréquence répétée du suivi, et les relances en cas de perte de vue.

I.3.2.1 Prévention du syndrome du sevrage

I.3.2.1.1 Benzodiazépines

Les BZD sont indiquées dans la prévention et le traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique (58). Une synthèse de 64 études comparant l'efficacité des BZD par rapport à un placebo ou à d'autres médicaments dans la prévention du syndrome de sevrage montre que cette classe thérapeutique est efficace dans cette indication (34).

Les BZD à demi-vie longue sont utilisées préférentiellement. Elles permettent une meilleure stabilité de la concentration sérique, et semblent plus efficaces sur le risque de récurrence des

symptômes, les convulsions et l'anxiété de sevrage. Le diazépam est la molécule utilisée en première intention du fait de sa rapidité d'action, sa demi-vie longue et l'expérience de son efficacité (34).

Il existe deux schémas de prescription possibles :

- **Prescription de doses fixes réparties sur 24 heures.** La dose d'attaque dépend de l'évaluation clinique puis la posologie est réduite progressivement en fonction de la symptomatologie en ayant pour objectif de limiter le traitement à cinq ou dix jours. La posologie de diazépam peut être de deux à quatre comprimés de 10 mg par jour pendant deux ou trois jours puis diminution en quatre à sept jours et arrêt ou alors, six comprimés de 10 mg le premier jour et diminution d'un comprimé par jour jusqu'à l'arrêt ;
- **Prescription personnalisée adaptée aux symptômes.** Chaque délivrance de BZD est soumise au score de sevrage. Les doses totales de BZD sont moins importantes et la durée de traitement est raccourcie. Elle implique une évaluation régulière, plusieurs fois par jour et s'applique davantage pour les soins résidentiels c'est-à-dire lors d'une prise en charge 24 heures sur 24 heures dans une structure qui assure l'hébergement complet et les soins du patient (34).

La durée de traitement par BZD ne devrait pas être supérieure à une semaine sauf en cas de complications ou addictions associées en raison du risque de rebond et d'addiction. En résidentiel, le traitement par BZD peut être prolongé au-delà de trois semaines si besoin. L'adaptation des doses s'appuie sur des échelles d'évaluation des symptômes du sevrage. Les posologies de BZD sont diminuées chez les adolescents et les personnes âgées (34).

En dehors de la prévention et du traitement du sevrage alcoolique, les BZD sont à éviter chez un patient souffrant de mésusage de l'alcool. Les BZD à demi-vie courte comme l'oxazépam peuvent être utilisées avec précaution en cas de traumatisme cérébral récent, de troubles respiratoires ou d'obésité morbide. L'insuffisance hépatocellulaire sévère est une contre-indication à toutes les BZD en prise systématique en raison du risque d'encéphalopathie. La double addiction alcool-BZD est traitée par augmentation de la posologie de la BZD prescrite initialement ou par changement de molécule en faveur d'une BZD à demi-vie longue. Enfin en cas de surdosage, le recours au flumazénil par voie intraveineuse est progressif compte tenu du risque de convulsion et est réalisé en structure adaptée ou en réanimation (34).

D'après les recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) de 1999, lorsque le patient est hospitalisé, l'intérêt d'un traitement médicamenteux du

sevrage chez les malades sans signes physiques de dépendance n'est pas démontré. En institution, deux attitudes sont possibles pour la prise en charge médicamenteuse du sevrage : prescription systématique ou délivrance en fonction du tableau clinique initial et de son évolution en se basant sur une échelle d'évaluation. Peu d'échelles remplissent les critères de sensibilité, de fiabilité, et de facilité d'emploi souhaitables (74).

D'après les recommandations de la SFA de 2006, l'indication et l'adaptation du traitement par BZD est guidée par une surveillance clinique régulière et rigoureuse, qui peut s'appuyer sur les échelles d'évaluation des symptômes de sevrage (échelle CiWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment-Alcohol Revised) et index de Cushman) (75).

I.3.2.1.2 Vitamines

I.3.2.1.2.1 Thiamine (vitamine B1)

Le déficit en thiamine ou vitamine B1 est fréquent chez les personnes ayant une addiction à l'alcool. La consommation excessive d'alcool associée à une malnutrition aggrave l'absorption limitée de la thiamine. Une évaluation Cochrane valide l'utilisation de la thiamine dans le traitement de courte durée du syndrome de Gayet-Wernicke. En revanche, les preuves disponibles en termes de posologie, fréquence, voie d'administration et durée de traitement, sont insuffisantes pour guider les médecins. Les recommandations actuelles sont basées sur des pratiques cliniques empiriques et des avis d'experts. La posologie minimale efficace serait de 200 mg par jour (34).

Des schémas thérapeutiques sont proposés à titre indicatif en fonction des recommandations actuelles :

- **Prophylaxie en absence de malnutrition** : 500 mg par jour pendant cinq jours par voie orale puis 250 mg par jour pendant deux semaines ;
- **Prophylaxie avec des signes de carence et de malnutrition, consommation d'alcool importante avec un retentissement sur la santé** : 500 mg par jour par voie parentérale répartie en deux fois sur 24 heures pendant cinq jours puis relais per os jusqu'à reprise d'une alimentation équilibrée ;
- En cas de nécessité d'une perfusion de glucose par voie intraveineuse, il convient préalablement d'administrer par voie parentérale 500 mg de thiamine dans 100 ml de chlorure de sodium à 0,9% sur 30 minutes ;

- **Le traitement d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke** nécessite un traitement curatif de thiamine à forte dose par voie parentérale, sur une durée courte c'est-à-dire 1 g par jour pendant cinq jours puis relais per os (34).

Les guidelines concernant l'administration de thiamine tiennent à des consensus qui ne reposent sur aucune donnée concernant les modalités optimales de traitement. Si l'efficacité de la voie orale est contestée compte tenu de la gastrite chronique qui limite l'absorption du principe actif, il semble que l'efficacité de la voie parentérale soit elle-même discutable en raison des problèmes de stockage/transport/utilisation de la thiamine, méconnus. A défaut de mieux, le consensus est qu'il faut traiter par thiamine orale ou parentérale selon le contexte (état nutritionnel, sevrage) car le rapport bénéfice-risque est en faveur du traitement.

I.3.2.1.2.2 Autres vitamines

Chez le patient dénutri, un apport polyvitaminé et d'oligoéléments (vitamine B6, PP, C, acide folique, zinc et magnésium) peut être envisagé pendant quelques jours. En raison des effets neurotoxiques de la pyridoxine (vitamine B6), son utilisation à une posologie limitée ne doit pas se prolonger au-delà d'un mois (34).

I.3.2.1.3 Hydratation

Les apports hydriques doivent être suffisants mais sans hyperhydratation. Les perfusions sont à éviter chez le malade conscient (74). La prescription d'hydratation par voie orale doit être d'au moins deux litres par jour.

Le chlorure de sodium 0,9% par voie intraveineuse doit être utilisé en cas de :

- Troubles hydro-électrolytiques ;
- Modification de la glycémie ;
- Score de Cushman supérieur ou égal à deux ;
- Antécédents de complications du sevrage.

Le volume est adapté en fonction de la fonction rénale et de la capacité du patient à s'hydrater : deux à trois litres par jour en perfusion intraveineuse lente. Les solutés glucosés sont à proscrire car ils précipitent les complications neurologiques du sevrage (75).

I.3.2.2 Traitements de l'addiction à l'alcool

D'après les recommandations de la Société Française d'alcoologie, l'acamprosate et la naltrexone sont les traitements de première intention dans l'aide au maintien de l'abstinence et la prévention de la rechute après un sevrage. Ils doivent être arrêtés après quatre à six semaines si la consommation d'alcool persiste (34).

I.3.2.2.1 Acamprosate

La posologie de l'acamprosate est de 1332 mg par jour chez les sujets de moins de 60 kg et de 1998 mg par jour chez les sujets de plus de 60 kg en trois prises. D'après l'AMM, la durée de traitement est d'un an mais le traitement peut être poursuivi tant qu'il existe un bénéfice et que le patient le souhaite (34).

I.3.2.2.2 Naltrexone

La posologie de naltrexone est de 25 mg puis 50 mg par jour en une prise. La durée de prescription est de trois mois, l'effet bénéfique disparaissant après quelques mois. Le traitement peut être poursuivi jusqu'à six mois ou tant qu'il existe un bénéfice et que le patient le souhaite (34). En effet, compte tenu de la durée pendant laquelle persiste le *craving*, longtemps après l'arrêt de la consommation d'alcool, il serait pertinent de poursuivre les traitements addictolytiques qui ont permis l'obtention de l'abstinence, durablement, au même titre que les traitements neuroleptiques incisifs dans la prise en charge de la schizophrénie ou les traitements thymorégulateurs dans celle du trouble bipolaire.

I.3.2.2.3 Disulfirame

Le disulfirame est proposé en deuxième intention après l'acamprosate ou la naltrexone. Il doit être pris à distance de la dernière consommation d'alcool (24 heures minimum) et la posologie est de 250 à 500 mg par jour en une prise le matin au petit déjeuner (58). Le disulfirame est un traitement aversif proposé chez les patients motivés à prendre ce médicament (34).

I.3.2.2.4 Nalméfène

Le nalméfène est le seul traitement actuellement indiqué dans la réduction de la consommation d'alcool. Il peut être prescrit (7,58) :

- chez les patients adultes ayant une addiction à l'alcool avec une consommation excessive d'alcool ;
- ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage ;
- ne nécessitant pas un sevrage immédiat.

D'après les recommandations le nalméfène doit être pris lorsque le patient en ressent le besoin : chaque jour où il perçoit le risque de boire de l'alcool, la prise de nalméfène doit se faire de préférence une à deux heures avant le moment où le patient anticipe une consommation d'alcool. Si le patient a commencé à boire de l'alcool avant la prise de nalméfène, il devra prendre un comprimé dès que possible. La dose maximale de nalméfène est de un comprimé par jour (58).

I.3.2.2.5 Baclofène

Le baclofène bénéficie d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) et est proposé en cas d'échec ou d'impossibilité d'utiliser l'acamprosate, la naltrexone et le disulfirame pour le maintien de l'abstinence et la prévention de la rechute ou le nalméfène pour la réduction de la consommation d'alcool. Il n'a pas été fixé de durée recommandée d'utilisation (34).

Les critères de prescriptions sont :

- Sujets de 18 ans et plus présentant une addiction à l'alcool selon les critères du DSM-4;
- Sujets ayant été informés de l'usage hors AMM du produit et des risques potentiels ;
- Après échec de tentatives de maintien de l'abstinence ou de réduction de consommation d'alcool avec les traitements ayant l'AMM dans ces indications ;
- Ayant une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer.

Le baclofène étant utilisé à fortes posologies, les contre-indications à l'initiation du traitement sont plus nombreuses dans le cadre de la RTU que dans l'AMM. Les pathologies psychiatriques font partie de ces contre-indications (59).

La RTU du baclofène recommande une augmentation progressive de la posologie (59) :

- Un demi-comprimé trois fois par jour pendant deux ou trois jours ;
- Puis un demi comprimé matin et midi et un comprimé le soir pendant deux à trois jours ;
- Puis un demi comprimé matin et un comprimé midi et soir pendant deux à trois jours ;
- Puis un comprimé matin, midi et soir pendant deux à trois jours ;
- Puis augmenter la posologie d'un comprimé tous les trois jours jusqu'à l'apparition de l'effet du baclofène.

Les posologies supérieures à 120 mg par jour nécessitent l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'addiction à l'alcool. Toutes posologies supérieures à 180 mg par jour ou 120 mg par jour pour les sujets de plus de 65 ans nécessite un avis collégial au sein d'un Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie. La dose de 300 mg par jour ne doit pas être dépassée (59).

A chaque visite du patient, les prescripteurs doivent remplir des fiches de suivi dans un cahier de recueil d'information informatisé accessible via une connexion internet sécurisée (<https://www.rtubaclofene.org>) (59) :

- fiche d'initiation de traitement ou fiche d'entrée dans le suivi dans le cadre de la RTU pour les patients déjà sous traitement par baclofène ;
- fiches de suivi.

I.3.2.2.6 Oxybate de sodium

Le GHB est commercialisé en Italie et en Autriche dans le traitement de l'addiction à l'alcool. En France, il est prescrit comme anesthésique et dans les troubles du sommeil de la narcolepsie. Il existe un risque de mésusage, notamment chez les poly consommateurs. Ce médicament fait l'objet d'une étude multicentrique en France et en Europe dans le maintien de l'abstinence (34).

I.4 Niveau d'utilisation des traitements addictolytiques en France

L'évolution des parts de marché des traitements addictolytiques est présentée sur la Figure 19. Ces données sont issues de « l'Observatoire du Commerce et de la Consommation du GERS - Répartition des journées de traitement patients en 2015 ». Ces données sont transmises par le laboratoire commercialisant le princeps du nalméfène. Les parts de marché des traitements

addictolytique sont obtenues en divisant le nombre de comprimés vendus sur une période donnée par la posologie moyenne journalière de chaque médicament et par le nombre de jours de la période.

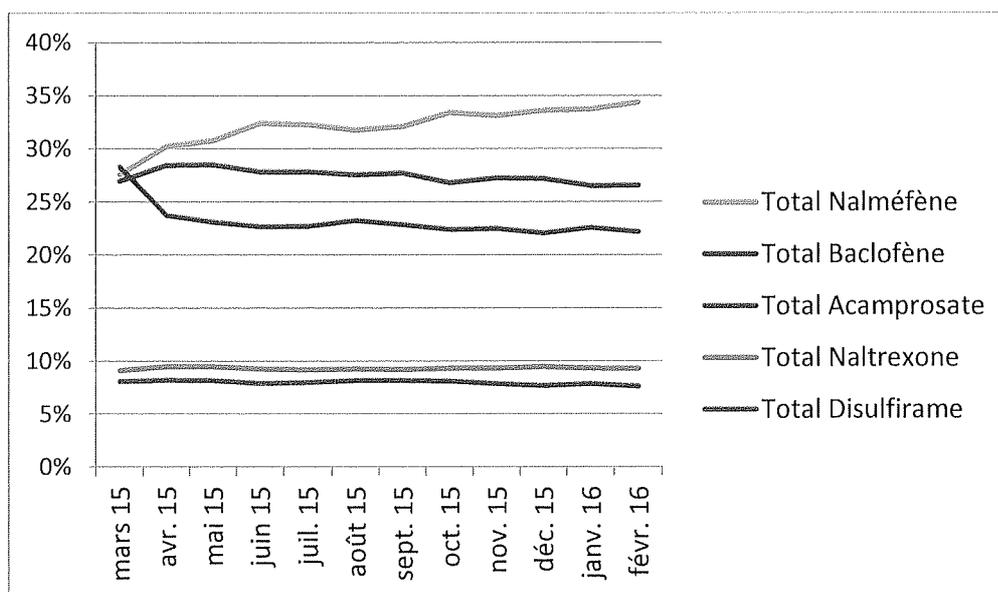


Figure 19 : Evolution des parts de marché des traitements addictolytiques

Le nalméfène apparaît en première position des parts de marché, ce qui est surprenant car ce médicament a été commercialisé récemment. La méta-analyse indirecte de *Soyka et al.* ne montre pas de différence significative entre le nalméfène et la naltrexone par rapport à la fréquence de consommation et à la quantité d'alcool consommée. De plus, le traitement par le nalméfène est trois fois plus cher que celui par la naltrexone, respectivement 3,52 euros et 1,06 euros le comprimé (58). Ce choix de traitement paraît contestable au vu du prix élevé et des résultats de la méta-analyse, montrant peu ou pas de plus-value pour le nalméfène comparé à la naltrexone.

La prise en charge médicamenteuse de l'addiction par le nalméfène semble être un effet de mode. La promotion faite par le laboratoire est incisive et joue sur l'AMM du nalméfène, la réduction de la consommation d'alcool et non l'abstinence. Cette AMM séduit les patients et les médecins car ce traitement offre une alternative d'objectif de soins à l'abstinence.

Le deuxième traitement le plus prescrit est le baclofène alors qu'il n'a pas l'AMM dans le traitement de l'addiction à l'alcool mais une RTU. De plus, selon la SFA, il est indiqué en troisième intention après l'acamprostate, la naltrexone et le disulfirame. Il semble que le choix de traiter l'addiction par le baclofène soit un effet de mode. En effet, ce médicament est tombé dans le domaine public lors de la publication en 2008 du livre « Le dernier verre » du Dr Ameisen. Mais, l'absence de

recul face aux posologies élevées, les études avec un faible échantillon de patients, la connaissance d'un risque d'effets secondaires important font que l'usage, non documenté, du baclofène présente des risques.

La RTU et le protocole de suivi des patients sont très contraignants. La RTU contient notamment un dossier à remplir à l'initiation du baclofène et tout au long du traitement. Pour ces raisons, le portail internet (<https://www.rtubaclofene.org>) ne contient que 6200 malades alors que d'après les données de l'assurance maladie, il y aurait 100000 patients traités par baclofène dans l'indication de la RTU. Le portail Internet de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ne suit que 6 % de la cible concernée (76). Le protocole de la RTU devrait être révisé en 2016 afin d'alléger les contraintes et augmenter le nombre de patients inclus.

Les posologies étant plus élevées que celles de l'AMM, de nouvelles contre-indications, comme la présence d'une comorbidité psychiatrique, sont ajoutées. Cela pose un problème car les patients ayant un trouble de l'usage d'alcool ont souvent une comorbidité psychiatrique. Afin de répertorier les effets indésirables du baclofène et de mieux cerner les profils et parcours de ces patients, une étude de pharmacovigilance « Baclophone » est menée avec les patients qui en sont les acteurs (77).

Les deux médicaments indiqués en première intention dans le traitement de l'addiction à l'alcool, l'acamprosate et la naltrexone, sont en troisième et quatrième position. Le nalméfène et le baclofène ayant bénéficié d'une forte publicité, les patients et médecins semblent avoir plus de facilité à prescrire ces deux traitements. Les recommandations de prise en charge de l'addiction à l'alcool de la SFA semblent méconnues ou ignorées des prescripteurs. Cela peut être lié à un manque de formation, de sensibilisation ou de connaissances des médecins.

Il aurait été intéressant d'avoir la répartition du nombre de patients traités par acamprosate, naltrexone, disulfirame et baclofène avant la mise sur le marché du nalméfène. En effet, cela aurait permis de mettre en évidence la mise sous traitement de nouveaux patients ou, au contraire, la diminution du nombre de part de la naltrexone au profit du nalméfène. L'élément positif éventuel de la large campagne de publicité du nalméfène est la sensibilisation des médecins au repérage et à la prise en charge des patients ayant un trouble de l'usage d'alcool.

Cette revue de la littérature a permis d'explorer les différentes études sur l'efficacité des médicaments addictolytiques et de mettre en évidence les recommandations en termes d'addictolyse et de traitement du sevrage éthylique. L'ensemble de ces éléments va permettre d'évaluer la

pertinence des prescriptions des patients hospitalisés au CH de Cadillac en regard de ces recommandations.

II. Etat des lieux au Centre Hospitalier de Cadillac

II.1 Contexte au Centre Hospitalier de Cadillac

II.1.1 Addictologie

II.1.1.1 Organisation

L'Unité Fonctionnelle (UF) d'Addictologie du CH de Cadillac est sectorielle et dotée de 2,3 équivalents temps plein (ETP) répartis de la manière suivante :

- 0,2 ETP de médecin psychiatre ;
- 1,8 ETP d'Infirmier Diplômé d'Etat (IDE) ;
- 0,3 ETP de cadre de santé.

L'activité principale de l'UF d'Addictologie est une activité clinique pour les patients suivis en ambulatoire. Des consultations spécialisées s'adressent aux patients présentant des troubles addictifs sévères plus ou moins assortis de comorbidités psychiatriques et/ou somatiques sévères. Des bilans addictologiques sont également réalisés.

La prise en charge psychosociale de l'addiction permet aux patients d'être accompagnés et orientés. Elle est indissociable d'un traitement médicamenteux pour une prise en charge optimale.

L'équipe d'Addictologie propose également des formations au personnel médical et paramédical. Ces formations permettent de les sensibiliser à l'addictologie et donc d'améliorer la prise en charge des patients ayant un trouble de l'usage d'alcool.

II.1.1.2 Difficultés rencontrés

Au CH de Cadillac, les patients hospitalisés souffrant d'addiction, notamment à l'alcool, sont nombreux. Parmi les patients hospitalisés et suivis en ambulatoire, 6% ont un diagnostic principal addictologique soit 598 patients en 2015 (*Rapport d'Etablissement, 2015*) et ce malgré des chiffres inférieurs à la réalité.

L'addiction est largement sous diagnostiquée et sous traitée. En effet, une analyse effectuée sur l'Unité de Court Séjour, où travaille un psychiatre addictologue, montre que la sensibilisation médicale à la pathologie addictive entraîne une augmentation du repérage et de la cotation des diagnostics addictologiques principaux et associés (OR 3,5). Il s'agit de patients à la prise en charge particulièrement complexe : 10% des patients en chambre d'isolement sur le CH présentent un

diagnostic principal d'addiction. Les durées de séjour et d'hospitalisation sont également plus longues que celles des autres patients.

L'UF d'Addictologie est sous-dotée. L'effectif en place ne permet pas de couvrir l'ensemble des besoins des patients, hospitalisés et ambulatoires du CH de Cadillac, nécessitant une prise en charge spécifique. Comme précisé précédemment, l'addiction est codée sur le PMSI en diagnostic principal chez 6% des patients de la file active. Compte-tenu de l'effectif médical en place, il serait pertinent d'avoir au moins deux ETP médicaux dévolus à l'addictologie.

L'Agence Régionale de Santé (ARS) souligne, par un plan « Addictions 2007-2011 » (78), la nécessité pour chaque établissement de repérer et de prendre en charge les addictions, les prévenir et former son personnel à ce sujet.

Ce plan de l'ARS met en place la création de niveaux de soins :

- niveau 1 : présence de lits de sevrage simple, de consultations spécialisées et d'une Equipe mobile de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA) ;
- niveau 2 : éléments du niveau 1 associés à des lits de sevrage complexe (tarification à l'activité) ;
- niveau 3 : éléments du niveau 2 complétés par une activité de recherche, de formation et un centre expert.

Le CH de Cadillac ne répond pas aux critères de l'ARS et l'offre de soins ne correspond à aucun de ces niveaux. Explorer les prescriptions médicamenteuses de patients présentant un trouble de l'usage d'alcool, pris en charge en hospitalisation au CH de Cadillac, pourrait permettre une évaluation de la qualité de la prise en charge et de la connaissance médicale de l'addiction.

II.1.2 Analyse pharmaceutique des prescriptions

II.1.2.1 Organisation

Au CH de Cadillac, l'analyse pharmaceutique des prescriptions des patients hospitalisés est réalisée quotidiennement via le logiciel Cristal-link®. Des interventions pharmaceutiques (IP) sont émises par les pharmaciens selon la codification de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), directement sur la prescription informatisée. Les médecins peuvent ensuite accepter ou non l'intervention et modifier la prescription du(ou des) médicament(s) concerné(s). En 2015, les pharmaciens ont validé 23800 ordonnances et émis 4700 IP.

II.1.2.2 Difficultés rencontrées

Lors de la validation pharmaceutique des prescriptions, les pharmaciens ont repéré une hétérogénéité des prescriptions de traitements addictolytiques et du sevrage éthylique. Parmi les éléments observés, quelques exemples peuvent être cités :

- Certains patients bénéficiant de traitements du sevrage éthylique ne reçoivent pas de médicament addictolytique associé ;
- Les posologies des traitements addictolytiques ne respectent pas systématiquement celles préconisées par l'AMM ;
- Des médicaments addictolytiques ayant le même mécanisme d'action sont associés ;
- Les durées de traitement de BZD dans le cadre du sevrage ne sont pas précisées, les patients peuvent ainsi recevoir de fortes posologies de BZD pendant plusieurs jours ou semaines.

Devant l'hétérogénéité des prescriptions de médicaments addictolytiques et de traitements du sevrage éthylique, les pharmaciens, en difficulté pour émettre des IP pertinentes, se sont tournés vers le psychiatre addictologue référent de l'établissement.

II.1.3 Intérêt d'une collaboration entre le psychiatre addictologue et les pharmaciens

L'objectif commun d'une collaboration entre le psychiatre addictologue et les pharmaciens est une prise en charge médicamenteuse optimisée du trouble de l'usage d'alcool.

Les protagonistes recherchent :

- La nécessité d'une évaluation adaptée pour éviter une sous-prescription des médicaments addictolytiques ;
- Le bon usage des produits de santé en s'appuyant sur les recommandations d'experts et les données de référence de la littérature ;
- L'obtention d'éléments pour déployer l'addictologie au CH de Cadillac.

Pour pouvoir répondre à ces besoins et face aux difficultés rencontrées, il a été fait le choix d'étudier l'offre de soins en addictologie au travers des prescriptions médicamenteuses des patients présentant un trouble de l'usage d'alcool, hospitalisés au CH de Cadillac.

II.2 Objectifs

L'objectif principal de cet état des lieux est d'explorer la prévalence des prescriptions des traitements addictolytiques pour l'alcool chez les patients hospitalisés au CH de Cadillac portant un diagnostic d'addiction à l'alcool codé au Département d'Information Médicale (DIM).

Dans l'échantillon de patients hospitalisés portant un diagnostic de troubles de l'usage d'alcool (F10), les objectifs secondaires visent à :

- Comparer la prévalence des prescriptions de traitements addictolytiques avec celles des traitements non addictolytiques (BZD, antidépresseurs, neuroleptiques, thymorégulateurs) ;
- Vérifier la conformité des prescriptions de médicaments addictolytiques et de traitements du sevrage éthylique en regard des recommandations, des AMM ou de la RTU pour le baclofène ;
- Comparer les prévalences de prescription des différents traitements addictolytiques.

II.3 Méthodes

La première rencontre des pharmaciens avec le psychiatre addictologue référent de l'établissement a permis de définir la méthodologie de l'étude. Une réunion avec le psychiatre responsable du DIM a déterminé la faisabilité de celle-ci.

II.3.1 Type d'étude

Le choix s'est porté sur une étude rétrospective observationnelle. Les patients ayant des troubles de l'usage d'alcool sont recherchés par le diagnostic F10 (troubles liés à l'alcool) codé par les médecins dans le PMSI lors de l'hospitalisation du patient.

A chaque venue, les patients ont un ou deux diagnostics principaux et des diagnostics associés. Le diagnostic principal est l'affection qui s'avère, après analyse, être la cause essentielle de l'admission du patient. Les diagnostics associés sont les morbidités associées au diagnostic principal et ayant donné lieu à une prise en charge effective diagnostique ou thérapeutique au cours du séjour dans l'unité médicale.

L'étude s'est orientée sur l'analyse des ordonnances de sortie car elles sont le résultat et le reflet de la prise en charge médicamenteuse lors de l'hospitalisation.

II.3.2 Cadre de l'étude

Les patients inclus sont ceux hospitalisés en unités d'admission (hospitalisation complète). Ces unités de soins, au nombre de dix, sont présentes dans trois pôles médicaux :

- Pôle A : Bordeaux Rive Droite et Entre Deux Mer ;
- Pôle B : Rive d'Arcins ;
- Pôle C : Rives de Garonne.

Les patients hospitalisés dans les services de long séjour psychiatrique, dans les Unités pour Malades Difficiles (UMD) et de l'Unité de Soins Intensifs Psychiatriques (USIP) sont exclus de l'étude.

II.3.3 Période d'étude

La période étudiée est comprise entre le 1^{er} janvier 2015 et le 30 septembre 2015. Les séjours retenus comprennent l'admission et la sortie du patient pendant la période d'étude.

II.3.4 Pré-requis

Une rencontre avec le médecin responsable du DIM a permis de présenter le projet d'étude et d'en définir la faisabilité, notamment sur les modalités de recueil des ordonnances de sortie.

Le projet est également exposé à chaque chef de pôle des unités d'admission et au Président de la Communauté Médicale d'Établissement (CME). Ces rencontres permettent d'obtenir leurs accords pour analyser les données des patients hospitalisés dans les unités d'admission. La présentation explique le sujet de la thèse, le plan et la méthodologie de l'étude réalisée au CH de Cadillac.

L'ensemble du projet fait également l'objet d'une communication auprès de la Direction du CH de Cadillac.

II.3.5 Extraction des données

L'extraction des données est effectuée par l'équipe du DIM, et notamment l'interne de Santé Publique, après avoir établi la liste des éléments pertinents.

L'extraction des séjours pour lesquels un diagnostic F10 a été codé, est réalisée par une requête via le logiciel Business Object® sur la base de données de Cristal-Link®. Les diagnostics

principaux et associés sont transmis aux pharmaciens sous forme de tableau Excel® avec les numéros de séjour des patients anonymisés.

A partir des séjours identifiés par le diagnostic F10, les ordonnances de sortie informatisées sont extraites de Cristal-Link® par l'équipe du DIM. Chaque ordonnance est éditée à partir du dossier du patient et rendue anonyme par l'interne de Santé Publique avant l'envoi, sous forme papier, aux pharmaciens pour le recueil de données.

Seule l'équipe du DIM peut faire le lien entre le numéro affecté et le séjour ou le patient correspondant.

II.3.6 Recueil des données

Les données envoyées par le DIM sont recueillies sur Excel® avant leur analyse.

Les données recueillies sont :

- Le nombre de patients ;
- Le nombre de séjours ;
- Le nombre de diagnostics F10 principaux et associés ;
- Les diagnostics principaux et associés F20 à 29 (schizophrénie, troubles schizophréniques et troubles délirants), F31 (trouble affectif bipolaire) et F32 (épisode dépressif) ;
- La prescription d'un ou plusieurs médicaments addictolytiques avec la description :
 - Du nom de la molécule (acamprosate, naltrexone, nalméfène, baclofène, disulfirame);
 - De la posologie ;
 - De la durée de traitement ;
 - D'une prescription conditionnelle ou systématique pour le nalméfène.
- La prescription de BZD avec la notion :
 - Du nom de la molécule ;
 - De la posologie ;
 - De la durée de traitement ;
 - D'une prescription conditionnelle ou systématique.
- La prescription de vitamines avec la précision :
 - Du type de vitamines ;
 - De la posologie ;
 - De la durée de prescription.
- La prescription d'antipsychotiques, d'antidépresseurs et/ou de thymorégulateurs.

L'ensemble de ces données sont ensuite analysées pour établir un état des lieux de la prise en charge médicamenteuse des patients ayant des troubles de l'usage d'alcool.

II.4 Résultats

II.4.1 Echantillon

Au cours de la période d'étude, un diagnostic F10 principal ou associé de troubles liés à l'alcool est codé pour 232 venues ou séjours d'hospitalisation concernant 179 patients. Pour 17 patients, plusieurs séjours sont retrouvés. Il est dénombré jusqu'à quatre séjours pour un même patient.

Pour ces 232 venues, 183 ordonnances de sortie sont éditées : 49 séjours (21,1%) ne présentent donc pas d'ordonnance de sortie. Pour 26 des 179 patients (14,5%), aucune ordonnance de sortie pendant cette période n'est éditée. 153 patients ont donc bénéficié pendant leur ou un de leurs séjours d'au moins une ordonnance de sortie.

Dans le PMSI, 248 diagnostics F10 sont codés sur la période : 119 diagnostics F10 principaux (48%) et 129 diagnostics F10 associés (52%). A chaque venue, les patients peuvent avoir plusieurs diagnostics principaux et associés.

II.4.2 Traitements addictolytiques

Sur les 183 ordonnances de sortie, au moins un addictolytique est prescrit sur 87 ordonnances soit 47,5%. Sur les 153 patients ayant une ordonnance de sortie, 74 (48,4%) sont traités par addictolytique(s). La répartition des prescriptions des addictolytiques sur les ordonnances de sortie avec addictolytique(s) est présentée sur la Figure 20.

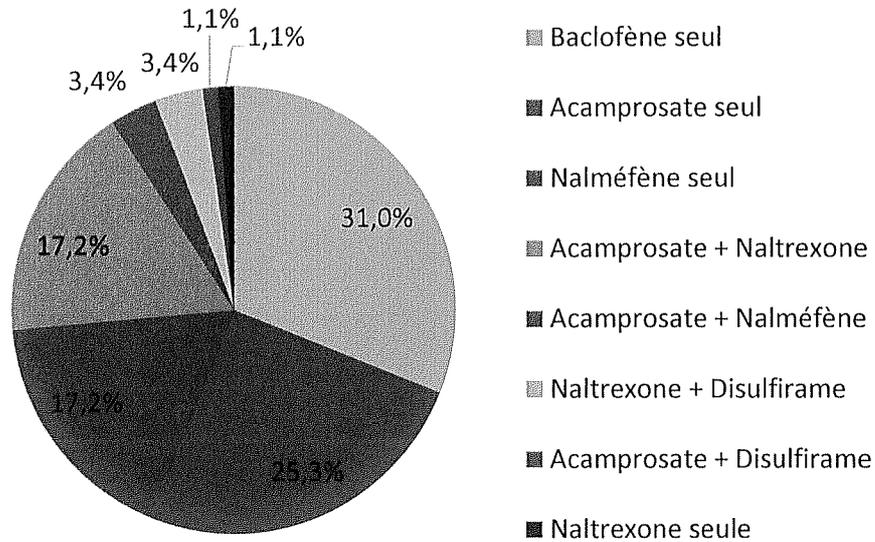


Figure 20 : Répartition des addictolytiques sur les ordonnances de sortie avec addictolytique(s)

Sur les 87 ordonnances contenant au moins un addictolytique, la répartition des prescriptions de chaque addictolytique est présentée sur la Figure 21. Sur ces mêmes ordonnances, une association d'addictolytique est prescrite dans 25.3% des cas. La répartition de ces associations est présentée sur la Figure 22.

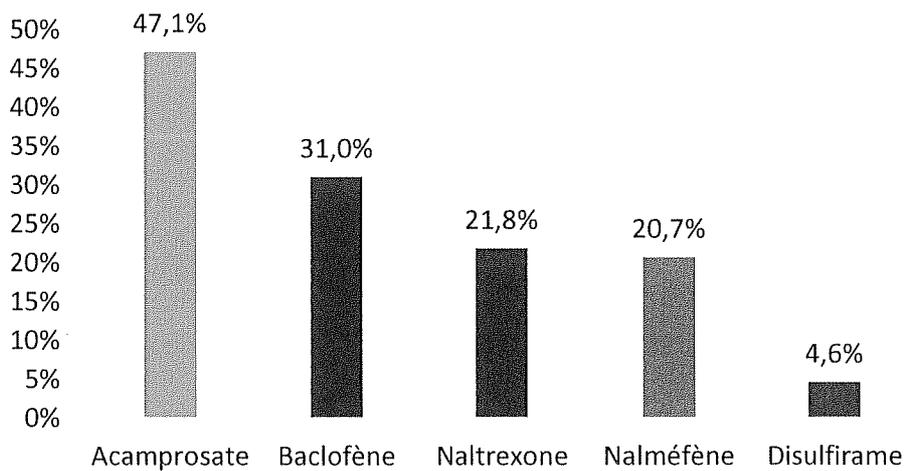


Figure 21 : Répartition de chaque addictolytique sur les ordonnances de sortie ayant au moins un addictolytique

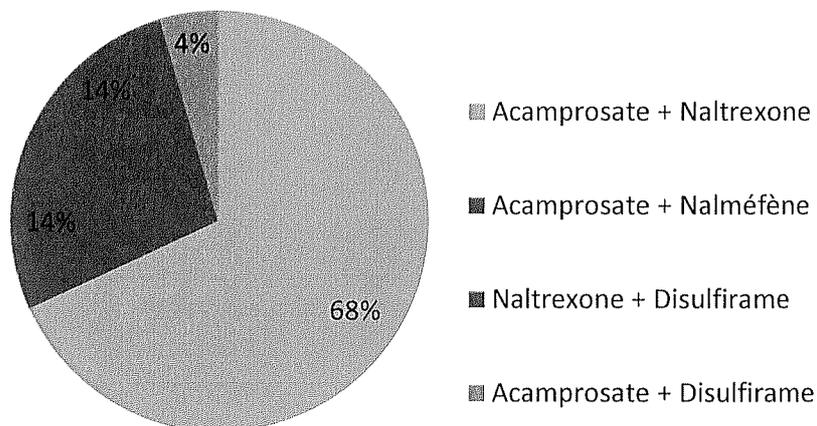


Figure 22 : Répartition des associations d'addictolytiques sur les ordonnances de sortie avec addictolytique(s)

II.4.2.1 Acamprosate

L'acamprosate est prescrit sur 47,1% des ordonnances de sortie avec addictolytique(s), ce qui correspond à 39 patients (25,5% des patients de l'étude). L'acamprosate est présent dans 86% des associations.

La posologie prescrite correspond à celle préconisée dans l'AMM pour 93% des cas, en supposant que la posologie de quatre comprimés par jour est prescrite pour des sujets de moins de 60 kg. La durée de traitement n'est jamais précisée sur les ordonnances de sortie.

La Figure 23 détaille la répartition des prescriptions d'acamprosate seul ou en association. Les différentes posologies journalières d'acamprosate prescrites sont présentées sur la Figure 24. Le plan de prises des prescriptions est présenté sur la Figure 25.

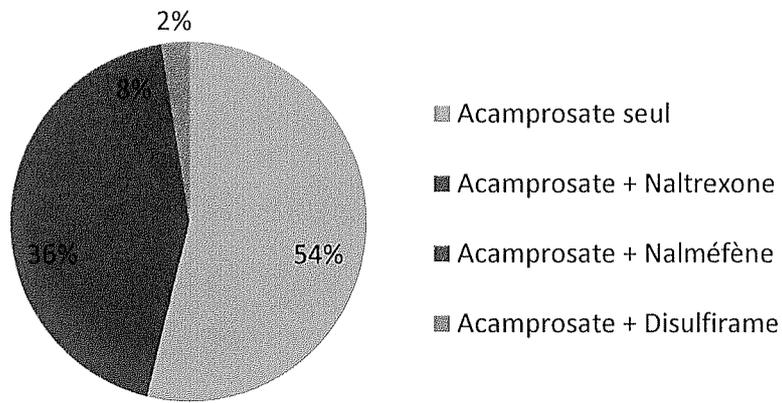


Figure 23 : Répartition des prescriptions d'acamprosate

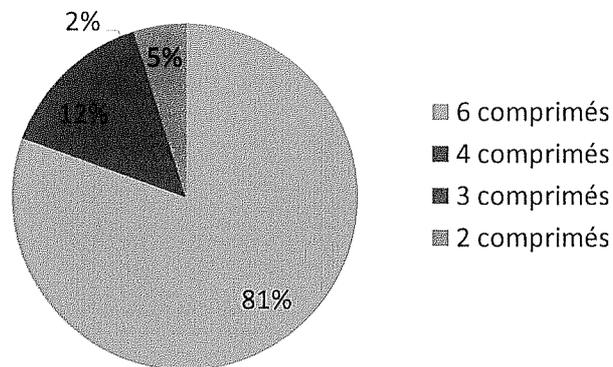


Figure 24 : Posologie journalière d'acamprosate

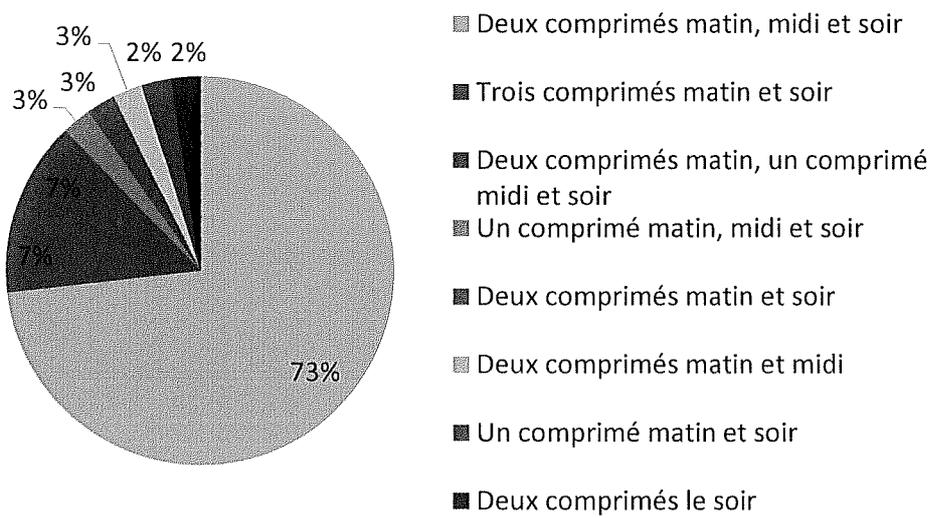


Figure 25 : Plan de prises des prescriptions d'acamprosate

II.4.2.2 Baclofène

Le baclofène est prescrit sur 31% des ordonnances de sortie avec addictolytique, ce qui correspond à 19 patients (12,4% des patients de l'étude). Il n'est jamais utilisé en association à un autre addictolytique.

Le baclofène est associé à un antidépresseur dans 66,7% des cas, à un antipsychotique dans 55,6% des cas et à un thymorégulateur dans 25,9%. Il est toujours associé à un anxiolytique.

Sur les ordonnances contenant une prescription de baclofène, la posologie moyenne est 10,3 comprimés par jour [3 ; 22.5]. La durée de traitement n'est jamais précisée sur l'ordonnance.

II.4.2.3 Naltrexone

La naltrexone est prescrite sur 21,8% des ordonnances de sortie avec addictolytique(s), ce qui correspond à 16 patients (10,5% des patients de l'étude).

La Figure 26 détaille la répartition des prescriptions d'acamprosate seul ou en association.

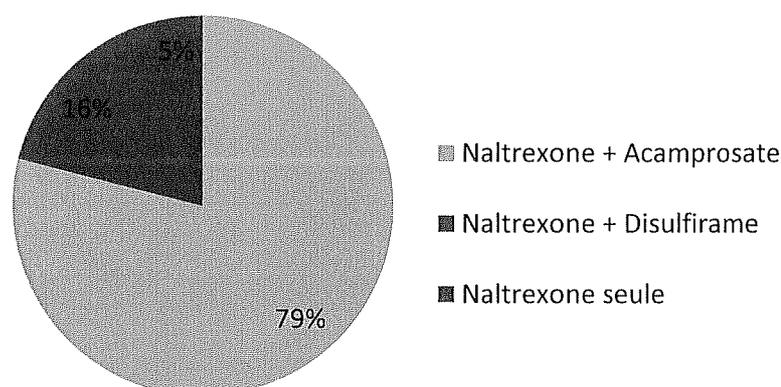


Figure 26 : Répartition des prescriptions de naltrexone

La posologie prescrite correspond à celle recommandée dans l'AMM dans la totalité des cas. La durée de traitement n'est jamais indiquée.

II.4.2.4 Nalméfène

Le nalméfène est prescrit sur 20,7% des ordonnances de sortie avec addictolytique(s), ce qui correspond à 17 patients (11,1% des patients de l'étude). Le nalméfène est prescrit en association avec l'acamprosate dans 16,7% des cas.

La posologie est d'un comprimé par jour sur l'ensemble des ordonnances. Le nalméfène est prescrit en prise systématique dans 94,4% des cas. La durée de traitement n'est jamais précisée.

II.4.2.5 Disulfirame

Le disulfirame est prescrit sur 4,6% des ordonnances de sortie avec addictolytique(s), ce qui correspond à 2 patients (1,3% des patients de l'étude). Il est toujours associé à un addictolytique : avec la naltrexone dans 75% des cas et avec l'acamprosate dans 25% des cas.

La posologie prescrite est d'un comprimé par jour dans la totalité des cas. La durée de traitement n'est jamais indiquée.

II.4.3 Traitements de prévention du syndrome de sevrage éthylique

II.4.3.1 Benzodiazépines

Les BZD sont prescrites sur 83,6% des ordonnances de sortie, ce qui correspond à 129 patients (84,3% des patients de l'étude). Elles sont majoritairement prescrites en monothérapie mais sur une ordonnance, le bromazépam est associé au clorazépate dipotassique.

La répartition des molécules est présentée sur la Figure 27. L'oxazépam, BZD à demi-vie courte, est majoritairement prescrite.

La posologie journalière correspond à celle préconisée dans l'AMM dans 71,2% des cas. Une date de fin avec une diminution progressive de la posologie est précisée dans 6,5% des cas.

La prise de BZD est prescrite majoritairement en systématique. La répartition des prescriptions en prises systématiques et/ou conditionnelles est présentée sur la Figure 28. Parmi les prescriptions conditionnelles, 26,6% mentionnent l'indication si « signes de sevrage », « tremblements » ou

« trémulations » et 3,1% si « *craving* ». Les autres indications sont l'anxiété, l'insomnie, et la tension interne. L'indication n'est pas précisée pour 3,1% des prescriptions.

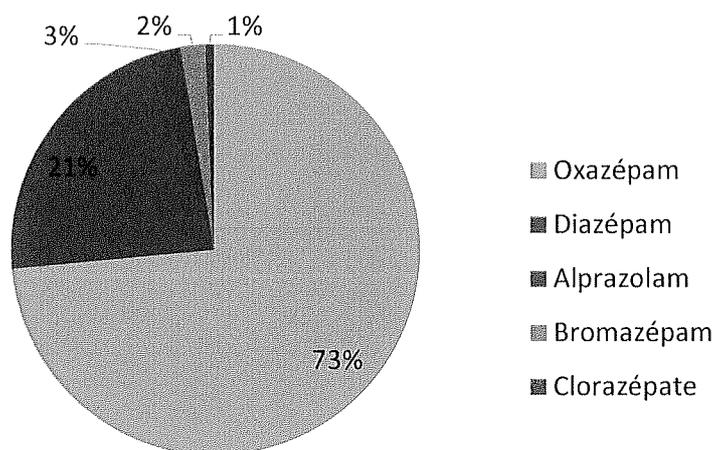


Figure 27 : Répartition des prescriptions des benzodiazépines

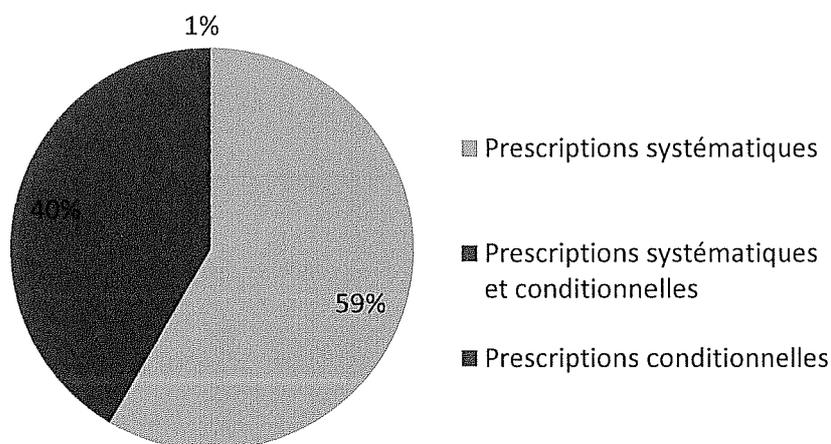


Figure 28 : Types de prescriptions des benzodiazépines

II.4.3.2 Vitamines

La **thiamine** ou **vitamine B1** est prescrite sur 7,6% des ordonnances de sortie, ce qui correspond à 14 patients (9,1% des patients de l'étude). La posologie moyenne est 536 mg par jour [250 ; 1000]. Une date de fin de traitement est précisée sur toutes les prescriptions.

La **pyridoxine ou vitamine B6** est prescrite sur 7,1% des ordonnances de sortie, ce qui correspond à 13 patients (8,5% des patients de l'étude). La posologie moyenne est 645 mg par jour [140 ; 1000]. Une date de fin de traitement est indiquée sur l'ensemble des prescriptions.

Le **nicotinamide ou vitamine PP** est prescrit sur 4,4% des ordonnances de sortie, ce qui correspond à 8 patients (5,2% des patients de l'étude). La posologie moyenne est 875 mg par jour [500 ; 2000]. Une date de fin de traitement est précisée sur toutes les prescriptions.

II.4.4 Autres psychotropes

Les proportions de prescriptions d'antipsychotiques, antidépresseurs, hypnotiques et thymorégulateurs, en lien avec celle des médicaments addictolytiques, sont présentées sur la Figure 29.

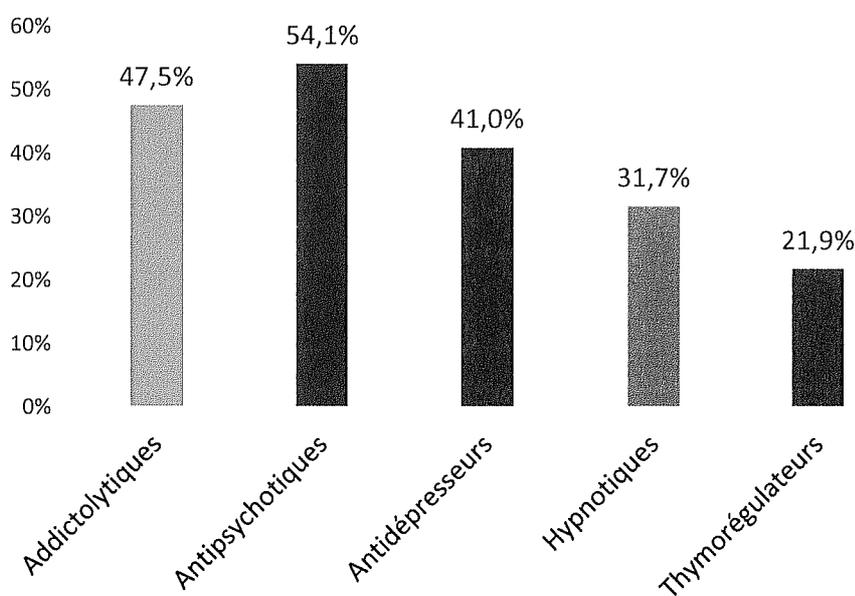


Figure 29 : Prescriptions de psychotropes et d'addictolytiques sur l'ensemble des ordonnances de sortie

La plupart des thymorégulateurs, sauf le lithium, est également indiquée dans le traitement de l'épilepsie. La répartition des prescriptions des thymorégulateurs est présentée Figure 30.

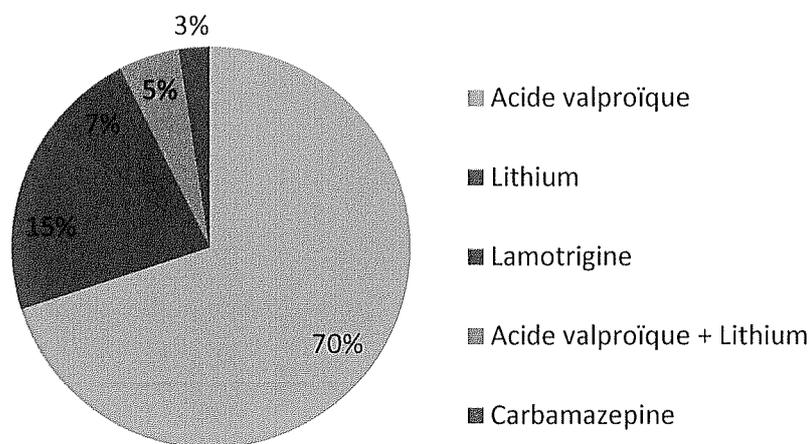


Figure 30 : Prescriptions de thymorégulateurs

La proportion des co-diagnostic (F10, F20 à 29, F31 et F32) des 183 séjours correspondant aux 153 patients est présentée sur la Figure 31. Il est important de rappeler que pour un même séjour, plusieurs diagnostics principaux et associés peuvent être codés. Les codes F20 à 29 correspondent aux diagnostics de « schizophrénie, troubles schizophréniques et troubles délirants », F31 au « trouble affectif bipolaire » et F32 à l'« épisode dépressif ».

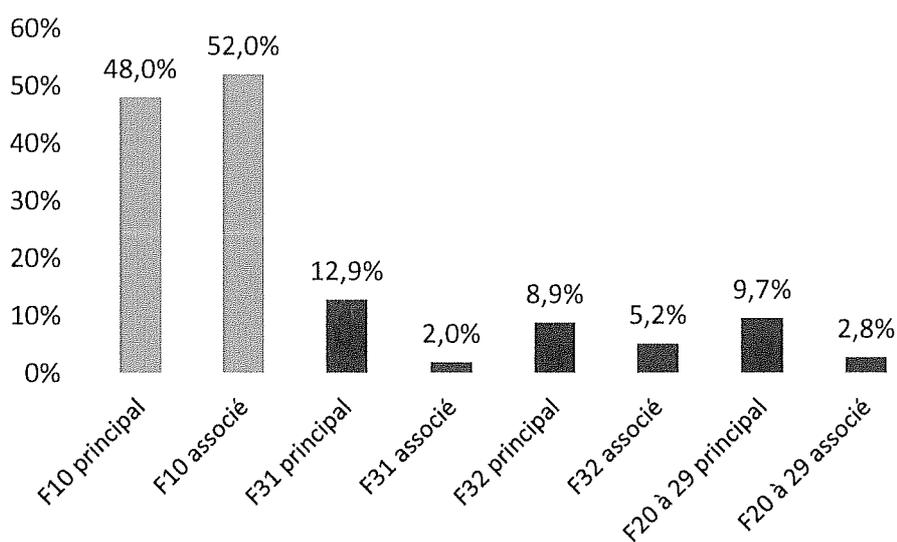


Figure 31 : Proportions des diagnostics F10, F20 à 29, F31 et F32 de l'ensemble des séjours

II.5 Discussion

L'état des lieux de la prescription médicamenteuse chez le patient présentant un trouble de l'usage d'alcool permet d'identifier des points d'amélioration concernant les pratiques de prescription. Après avoir justifié les choix et identifié les biais potentiels de la méthodologie, les résultats sont analysés en lien avec les recommandations de la SFA. Cette analyse permet de dégager les points critiques de la prise en charge médicamenteuse au CH de Cadillac. Les actions d'amélioration mises en place pour accompagner les prescripteurs sont décrites et des perspectives sont proposées pour promouvoir le bon usage des médicaments addictolytiques et des traitements du sevrage éthylique.

II.5.1 Critique de la méthodologie

II.5.1.1 Type d'étude

- Etude observationnelle

L'état des lieux vise à observer les habitudes de prescription en conditions réelles. Ceci explique le choix d'une étude observationnelle.

- Etude rétrospective

Le choix s'est porté sur une étude rétrospective pour s'affranchir de biais liés à la connaissance de l'étude au moment de la prescription et de la validation pharmaceutique. En effet, pour pouvoir mener cette étude, les prescripteurs via les chefs de pôle ont été informés. En revanche, dans le cas d'une étude prospective, une modification des pratiques médicales auraient pu être induites par la connaissance d'un recueil de données sur les prescriptions. De plus, lors de la validation pharmaceutique des prescriptions, les pharmaciens auraient été tentés d'intervenir sur des éléments de la prescription au-delà de leurs pratiques habituelles.

D'un point de vue pratique, dans le cadre d'une étude prospective, le recueil de données aurait été plus complexe. Les diagnostics codés dans le PMSI sont souvent transmis en fin de séjour. Le critère de recueil aurait pu être la présence d'un médicament addictolytique mais cela ne permettait pas de répondre à l'objectif principal de l'étude : connaître la proportion de patients non traités pour leur addiction.

- Ordonnances de sortie

L'étude se porte sur les ordonnances de sortie car elles sont le résultat et le reflet de la prise en charge médicamenteuse lors de l'hospitalisation. Elles sont également à l'origine des traitements administrés en ambulatoire dans les premiers jours voire les premières semaines après l'hospitalisation jusqu'à la réévaluation si elle a lieu. L'objectif est d'analyser la qualité de la prise en charge des patients souffrant d'addiction, ce sont donc essentiellement les traitements qu'ils prennent hors hospitalisation qui importent. En effet, c'est au domicile que les patients sont les plus confrontés au risque de rechute.

De plus, la requête permettant l'extraction des prescriptions au cours de l'hospitalisation est incomplète. Tous les médicaments prescrits pendant l'hospitalisation sont présents mais les dosages et les périodes de traitement ne sont pas indiqués. Seuls les noms des médicaments et le nombre de prises par jour sont mentionnés. Cette requête n'est donc pas exploitable pour faire une analyse des prescriptions.

L'analyse des ordonnances de sortie n'a pas induit de biais autre que celui de la perte d'information des patients sortis d'hospitalisation sans ordonnance de sortie.

Il aurait été pertinent d'observer si les patients sortant avec une prescription de traitement addictolytique, l'avaient déjà à l'admission. Cela aurait également permis de vérifier que les prescriptions d'addictolytiques ne soient pas arrêtées au cours de l'hospitalisation. L'obtention des médicaments à l'entrée des patients n'a pas été possible. La liste des médicaments n'est pas enregistrée systématiquement dans le dossier patient informatisé. Celle-ci peut être présente dans l'observation médicale, dans le dossier papier ou être absente. Ces médicaments à l'entrée ne correspondent pas forcément à ceux prescrits à l'admission dans l'unité de soins. Les écarts sont liés à la réévaluation médicale ou à une perte d'information.

- Diagnostic F10

Les séjours inclus dans l'étude sont sélectionnés par le codage du diagnostic F10 dans le PMSI. Les patients traités par addictolytiques dont le diagnostic de trouble de l'usage d'alcool n'a pas été transmis au DIM ne sont pas intégrés dans l'étude. Pour évaluer cette perte d'information, une requête portant sur les médicaments addictolytiques prescrits chez les patients hospitalisés dont le diagnostic F10 n'a pas été codé est réalisée sur les ordonnances de sortie. La période étudiée est la même, c'est-à-dire de janvier à septembre 2015. Les ordonnances sont anonymisées et envoyées aux pharmaciens.

Cette requête identifie un total de 37 patients, correspondant à 37 séjours. La répartition des prescriptions est présentée sur la Figure 32.

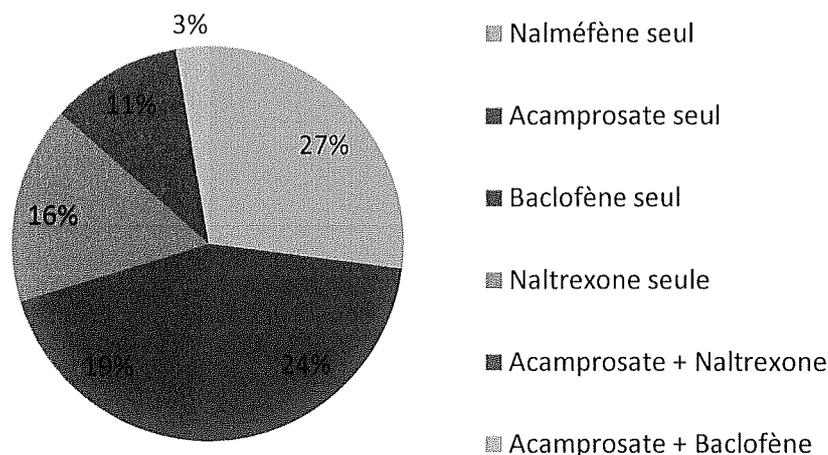


Figure 32 : Répartition des prescriptions d'addictolytiques chez les patients sans diagnostic F10

Huit patients sont traités par baclofène. La posologie est inférieure à 20 mg pour deux patients. Il est possible que l'indication du baclofène, dans ce cas, rentre dans le cadre de l'AMM : le traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaque, des affections médullaires et d'origine cérébrale (58). Deux patients ont une posologie supérieure à 150 mg. Il n'y a donc pas de doute sur l'indication addictolytique du baclofène. En revanche, pour quatre de ces patients, la posologie est de 60 ou 70 mg, il ne peut pas être identifié si le baclofène est prescrit en tant qu'addictolytique ou myorelaxant. Les ordonnances étant anonymisées, le dossier médical ne peut être consulté pour obtenir l'information.

Ces chiffres révèlent un sous-codage des diagnostics de trouble de l'usage d'alcool même lorsque l'addiction est repérée et traitée. En règle générale, une mono cotation est retrouvée dans le PMSI alors que la plupart des patients présentent au moins deux diagnostics psychiatriques. Un de nos services a, par exemple, montré ces dernières années, depuis le recrutement d'un addictologue, sans changement du recrutement des patients, qu'une meilleure cotation retrouve 3,5 fois plus de diagnostics d'addictions (tous produits ou comportements confondus).

Actuellement, le financement des activités du CH de Cadillac repose sur une dotation globale, donc l'enjeu du codage est principalement épidémiologique. Mais en cas d'évolution du mode de financement vers une tarification à l'activité, l'enjeu pourrait devenir financier.

II.5.1.2 Cadre de l'étude

Les patients inclus dans l'étude sont ceux hospitalisés dans les services d'admission (hospitalisation complète). Les patients présents dans les services de longs séjours et dans les UMD sont exclus.

Les séjours inclus dans l'étude sont ceux dont l'admission et la fin d'hospitalisation sont compris dans la période d'intérêt. Pour ces unités, les durées de séjour sont longues, la prise en charge est institutionnelle. Il est fort probable que peu de séjours sur la période aient conduit à l'édition d'une ordonnance de sortie. Ce chiffre pourrait être évalué à l'occasion d'une étude centrée sur les prises en charge institutionnelles.

L'équipe de l'USIP prend en charge des patients agités et perturbateurs débordant les capacités thérapeutiques d'unités de soins de psychiatrie. La durée maximale du séjour est de deux mois, ensuite les patients sont transférés dans leur unité d'origine. Si le patient est hospitalisé dans une unité du CH de Cadillac, il n'est pas rédigé d'ordonnance de sortie informatisée pouvant être extraite par le DIM. Le patient est seulement transféré de manière informatique via Cristal-link®, la prescription en cours est proposée pour réévaluation aux prescripteurs de l'unité d'accueil.

II.5.1.3 Période d'étude

La période prise en compte pour le recueil des ordonnances de sortie est de neuf mois et non d'une année complète, comme dans de nombreuses études.

Cependant, l'objectif de l'étude n'est pas d'être exhaustif mais d'analyser les pratiques de prescription au CH de Cadillac. Toutefois, il est important de travailler sur un nombre suffisant d'ordonnances pour avoir une meilleure visibilité.

Pour les unités retenues, la durée moyenne d'hospitalisation étant de 44 jours en 2015 au CH de Cadillac (Rapport d'Etablissement de 2015), une période de neuf mois semble adaptée pour permettre de couvrir un nombre suffisant de séjours et donc d'ordonnances de sortie.

La durée de la période ne semble pas avoir introduit de biais car 183 ordonnances de sortie sont analysées, ce chiffre est satisfaisant pour étudier les habitudes de prescriptions au sein du CH de Cadillac.

Les mois retenus sont ceux entre janvier et septembre. Le fait de ne pas avoir inclus dans l'étude les fêtes de fin d'année, propices aux consommations et donc aux rechutes, peut avoir changé la proportion de patients ayant un diagnostic F10 et donc le nombre d'ordonnances mais pas leur contenu.

II.5.1.4 Pré-requis

L'accord des chefs de pôle et du Président de la CME est indispensable pour pouvoir utiliser les données de prescription. De plus, leur adhésion au projet favorisera leur implication dans les actions d'amélioration.

De la même manière, la communication auprès de la Direction et son autorisation sont nécessaires. Elles permettent d'une part de mener le projet au sein de l'établissement et d'autre part de soutenir la démarche lors de la présentation des résultats et des actions correctives aux prescripteurs en réunions institutionnelles.

II.5.1.5 Extraction et recueil des données

L'extraction des ordonnances de sortie informatisées est réalisée manuellement à partir du dossier du patient. La principale perte d'information est la rédaction manuscrite d'une ordonnance de sortie. Celle-ci n'apparaît donc pas dans le dossier et ne peut donc pas être analysée. Ce biais sera évalué lors de l'analyse des résultats. Il est également possible qu'une perte d'information ait eu lieu du fait de l'extraction manuelle : édition erronée d'une ordonnance de sortie, inversion de numéros de séjour lors de l'anonymisation.

Le recueil de données est focalisé sur les traitements addictolytiques, les psychotropes et les traitements du sevrage éthylique des ordonnances de sortie. Il aurait été intéressant d'avoir la liste des médicaments pris par le patient avant son hospitalisation et les différentes modifications faites au cours de cette hospitalisation. Les ordonnances étant anonymisées, ces données n'ont pas pu être relevées.

Les données ont été saisies manuellement dans Excel®. Une perte d'information a pu être induite lors du recueil, celle-ci peut engendrer des résultats erronés.

Les biais liés à la rédaction manuscrite des ordonnances de sortie, à l'extraction et au recueil manuel comptent parmi les principales limites de la méthodologie.

Dans ce chapitre, les biais potentiels et connus de l'étude ont été listés. Ils sont à prendre en compte lors de l'analyse des résultats.

II.5.2 Analyse des résultats

II.5.2.1 Echantillon

Un total de 179 patients correspondant à 232 séjours d'hospitalisation a bénéficié du codage d'un diagnostic F10 principal ou associé au cours de la période. Les éléments décrits au paragraphe II.5.1.1. indiquent que ce chiffre est sous-évalué.

Une ordonnance de sortie n'a pas pu être éditée pour 21,1% des séjours soit pour environ un séjour sur cinq.

La non édition d'ordonnance de sortie pour certains séjours peut s'expliquer par la simple absence d'ordonnance, souvent dans le cas de sortie contre avis médical, de non-retour de permission, de fugue. Elle peut également s'expliquer par une prescription manuscrite ou une autre prescription encore valable.

S'il s'agit de sortie contre avis médical ou de fugue, la question de la prise en charge de ce patient peut se poser. Au-delà des considérations liées aux autres pathologies psychiatriques, il est possible que la sortie contre avis médical ou la fugue soit associée à une prise en charge médicamenteuse et psychosociale du sevrage éthylique et du *craving* insuffisante ou inadéquate. Les résultats auraient pu être modifiés si les prescriptions de ces patients avaient été étudiées. Un projet ultérieur pourrait porter sur l'analyse des prises en charge spécifiques des patients qui fuguent ou sortent contre avis médical, afin d'étudier les causes.

Si une ancienne prescription est encore valable, elle doit nécessairement être réévaluée lors de l'hospitalisation en fonction de l'état clinique et paraclinique du patient, notamment des signes de sevrage. Ainsi, la validité d'une précédente ordonnance ne justifie pas l'absence d'ordonnance de sortie.

Pour répondre aux objectifs de l'étude, le choix est fait de réaliser une analyse par séjour et non par patient. Les ordonnances de sortie proviennent de chaque séjour d'hospitalisation et un même patient peut être hospitalisé plusieurs fois au cours de la période définie. Il est donc difficile de faire

une analyse par patient car les médicaments prescrits sur les ordonnances de sortie peuvent être variables d'un séjour à l'autre.

L'analyse finale porte sur 183 ordonnances de sortie. Malgré la perte d'information, cette cohorte est suffisante pour analyser les pratiques de prescriptions des traitements addictolytiques et de sevrage éthylique au CH de Cadillac.

Pendant la période d'étude, 248 diagnostics F10 sont codés alors que 183 ordonnances sont retrouvées. Pour rappel, à chaque venue, les patients peuvent avoir plusieurs diagnostics principaux et associés.

Le diagnostic principal est l'affection qui s'avère, après analyse, être la cause essentielle de l'admission du patient. Près de la moitié des diagnostics F10 sont codés comme diagnostics principaux et seulement 55 ordonnances, liées à ce diagnostic principal, ont au moins un addictolytique. La prise en charge médicamenteuse de ces patients devrait donc être optimale. De plus, compte-tenu de la prévalence des prescriptions de médicaments addictolytiques, il s'avère que ce n'est pas le cas. Ce résultat sera analysé dans le paragraphe suivant.

Plus de la moitié des diagnostics F10 sont codés comme diagnostics associés et 32 ordonnances, liées à ce diagnostic associé, ont au moins un addictolytique. Une prise en charge diagnostique ou thérapeutique du trouble de l'usage d'alcool de ces patients devrait être effective au cours du séjour dans l'unité médicale. Les résultats présentés dans le prochain paragraphe indiquent le contraire.

II.5.2.2 Traitements addictolytiques

L'analyse des ordonnances de sortie met en évidence que plus de la moitié des patients n'a pas de traitement addictolytique. La prise en charge des patients ayant un trouble de l'usage d'alcool n'est donc pas optimale. Lorsqu'un patient est traité pour une autre pathologie qu'elle soit psychiatrique ou non, il n'est pas concevable qu'aucun traitement médicamenteux adapté ne soit prescrit. L'addiction à l'alcool étant une pathologie, il est nécessaire de mettre en place une prise en charge médicamenteuse et psychosociale adéquate.

Les posologies des médicaments addictolytiques correspondent à celles préconisées par l'AMM ou la RTU dans la grande majorité des prescriptions. En effet, au CH de Cadillac, la validation

pharmaceutique est quotidienne et concerne l'ensemble des unités d'hospitalisation. La recherche d'une posologie optimale fait partie des principaux critères de validation des pharmaciens.

Pendant la période de l'étude, les pharmaciens ont émis 22 IP sur les traitements addictolytiques. La répartition des IP, codées en fonction des critères de la SFPC, est présentée sur la Figure 33.

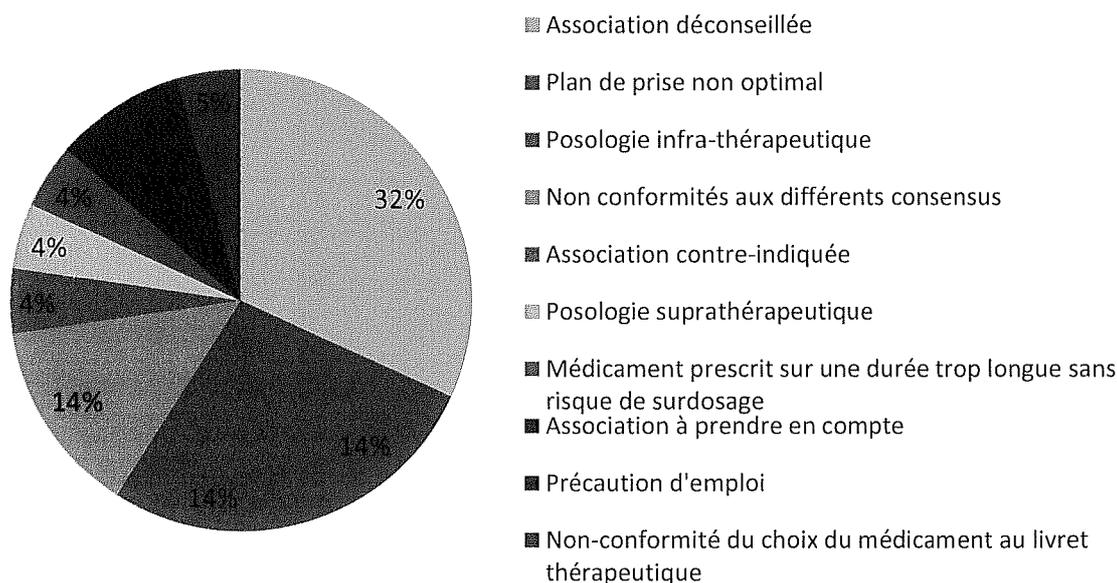


Figure 33 : Répartition des IP concernant les traitements addictolytiques

Les IP sont acceptées par les médecins dans 54,5% des cas, non acceptées dans 40,9% des cas et non renseignées dans 4,6% des cas. Ces IP permettent d'améliorer la prise en charge médicamenteuse. Les prescriptions peuvent être modifiées par les médecins en fonction de la nature de l'IP. Certaines IP sont un rappel des interactions médicamenteuses. Lorsqu'un arrêt d'un médicament est proposé, l'IP est toujours acceptée. Le suivi thérapeutique est accepté dans 60% des cas et l'adaptation posologique du traitement dans la moitié des cas. En revanche, la substitution d'un médicament lors d'une association contre-indiquée ou déconseillée est refusée dans 60% des cas et l'optimisation des modalités d'administration dans deux tiers des cas.

II.5.2.2.1 Acamprosate

Selon les recommandations de la SFA, l'acamprosate est indiqué en première intention dans le traitement de l'addiction à l'alcool. L'étude montre qu'il est le médicament addictolytique le plus prescrit. Dans près de la moitié des cas, il est associé à un autre traitement addictolytique, en majorité

à la naltrexone puis au nalméfène. Ces associations concordent avec les résultats de la revue de la littérature.

La prescription de deux ou trois comprimés d'acamprosate, dans 7% des cas, peut être liée à :

- une diminution progressive en vue d'un arrêt ;
- une augmentation progressive à l'instauration pour prévenir les effets indésirables digestifs.

Le poids des patients n'est pas connu. La posologie de quatre comprimés par jour correspond à celle recommandée par l'AMM si les patients ont un poids inférieur à 60 kg. Le plan de prises préconisé par l'AMM chez les personnes ayant un poids inférieur à 60 kg est de deux comprimés matin, un comprimé midi et soir. Ce plan est respecté sur 7% des prescriptions. Chez les personnes ayant un poids supérieur à 60 kg, le plan de prise est de deux comprimés trois fois par jour. Trois prescriptions sur quatre suivent les préconisations de l'AMM. Seulement 7% des prescriptions optent pour la prise de trois comprimés matin et soir. La prescription en deux prises par jour n'est pas recommandée dans l'AMM mais elle facilite l'observance. La prise du midi peut être plus facilement oubliée que les deux autres. Par exemple, lorsque les patients travaillent, ils peuvent oublier la prise du midi ou ne pas souhaiter prendre de traitement devant leurs collègues.

La durée du traitement par acamprosate n'est jamais précisée sur les ordonnances de sortie. D'après la monographie, la durée de traitement préconisée est d'un an (58) mais la SFA recommande une poursuite du traitement tant qu'il existe un bénéfice et que le patient le souhaite (34).

II.5.2.2.2 Baclofène

Le baclofène est le deuxième addictolytique le plus prescrit devant la naltrexone. D'après la RTU, il doit être instauré après échec de tentatives de maintien de l'abstinence ou de réduction de consommation d'alcool avec les traitements ayant l'AMM dans ces indications (59).

Il n'est pas associé à un autre traitement addictolytique, en adéquation avec la RTU. En effet, la prise concomitante de baclofène et d'un ou plusieurs médicaments d'aide au maintien de l'abstinence ou à la réduction de la consommation d'alcool est contre-indiquée.

Lors de la validation pharmaceutique au CH de Cadillac, le baclofène est associé à l'acamprosate sur deux prescriptions entre janvier et septembre 2015. Les IP permettent de faire un rappel des

contre-indications de la RTU. Cette association n'est pas retrouvée sur les ordonnances de sortie des patients ayant un diagnostic F10.

En revanche, le baclofène ne doit pas être initié en cas de comorbidités psychiatriques. Sur les ordonnances de sortie, il est toujours associé à un anxiolytique. Il est également largement co-prescrit avec les antidépresseurs (66,7%), les antipsychotiques (55,6%) et les thymorégulateurs (25,9%). Les modalités de prescription de la RTU ne sont donc pas respectées.

La posologie maximale de baclofène recommandée dans la RTU est respectée. Toutefois, la posologie prescrite à la sortie ne permet pas de savoir si le baclofène a été débuté selon les recommandations avec :

- une augmentation progressive de la posologie ;
- une demande d'un avis spécialisé au-delà de 120 mg par jour.

Les prescriptions à 30 mg par jour questionnent car il est rare de retrouver une efficacité addictolytique à ces doses. A cette posologie, le baclofène est prescrit soit dans l'indication de l'AMM, soit dans le cadre d'une instauration ou d'une diminution posologique en vue d'un arrêt. N'ayant pas accès au dossier du patient, l'indication ne peut être confirmée.

En France, seulement 6% des patients traités par baclofène dans le cadre de la RTU sont inscrits sur le portail de l'ANSM. Les dossiers médicaux n'ayant pas été consultés, la traçabilité de l'inscription sur le portail ANSM n'a pas pu être évaluée.

Une étude prospective sur la conformité des prescriptions de baclofène en regard des préconisations de la RTU a été effectuée entre août 2014 et février 2015 au CH de Cadillac. Celle-ci met en évidence que :

- la moitié des patients présente une ou plusieurs contre-indications, notamment la présence de troubles psychiatriques et l'association à d'autres médicaments d'aide au sevrage ;
- le schéma d'instauration posologique n'est pas respecté ;
- l'inscription spécifique sur le portail ANSM n'est pas tracée dans le dossier médical, ce qui laisse supposer qu'elle n'est jamais réalisée.

Cette étude montre que la RTU a un champ d'application limité, notamment dans un établissement spécialisé dans la prise en charge de la santé mentale (79).

Les deux études se rejoignent sur le fait qu'il est nécessaire de réviser le protocole de la RTU. En effet, pour que le suivi des patients soit réalisé dans le cadre de la RTU, il faudrait que celle-ci s'adapte à la patientèle. La RTU peut maintenir l'exclusion des patients présentant une comorbidité psychiatrique mais dans ce cas très peu de sujets pourront être traités, ou alors elle propose un protocole adapté à ces patients.

II.5.2.2.3 Naltrexone

La naltrexone est le troisième addictolytique le plus prescrit. Elle est associée à l'acamprosate dans la majorité des cas. En effet, d'après les données de la littérature, les effets de ces deux médicaments sont complémentaires. La naltrexone diminue les effets renforçants de l'alcool et l'acamprosate réduit les effets négatifs. Lorsque la naltrexone est prescrite, elle est utilisée en monothérapie dans 5% des cas, ce qui représente 1,1% des ordonnances de sortie avec addictolytique(s). La posologie d'un comprimé par jour est respectée. La durée de traitement par la naltrexone n'est jamais précisée sur l'ordonnance de sortie. La durée de prescription préconisée par l'AMM est de trois mois (58) mais la SFA recommande la poursuite du traitement tant qu'il existe un bénéfice et que le patient le souhaite (34).

II.5.2.2.4 Nalméfène

Le nalméfène est le médicament addictolytique le moins prescrit mais à peu de différence près avec la naltrexone. Il est essentiellement prescrit en systématique, contrairement à l'indication qui prévoit une prise d'un comprimé lorsque le patient en ressent le besoin. Le nalméfène a été référencé au CH de Cadillac en janvier 2015. Il est possible que les psychiatres souhaitent appréhender l'efficacité du traitement avant de laisser le choix aux patients de prendre ou non leur comprimé de nalméfène. Mais cela répond peut être aussi au souhait des médecins de ne pas donner aux patients la notion de remplacer une substance par une autre, en apaisant le *craving* à l'alcool par la prise d'un traitement, comme ils le font régulièrement avec les BZD.

Il est parfois associé à l'acamprosate. A ce jour, à notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée sur l'efficacité de l'association entre l'acamprosate et le nalméfène. Il n'existe pas de

recommandation ni de contre-indication à cette association. Le mécanisme d'action du nalméfène étant proche de celui de la naltrexone, cette association paraît cependant légitime.

II.5.2.2.5 Disulfirame

Le disulfirame est très peu prescrit au CH de Cadillac alors qu'il est proposé en seconde intention dans les recommandations de la SFA, après l'acamprosate et la naltrexone.

Le disulfirame est prescrit sur seulement quatre ordonnances de sortie et il est associé à l'acamprosate ou à la naltrexone. En effet, la revue de la littérature montre que ce médicament n'a pas d'action anti-*craving*, il est donc nécessaire de l'associer à un traitement addictolytique.

II.5.2.3 Traitements du sevrage éthylique

II.5.2.3.1 Benzodiazépines

D'après les recommandations de l'ANAES de 1999, la prescription de BZD chez les patients hospitalisés ne devrait pas être systématique, or elles sont prescrites sur 83.6% des ordonnances de sortie.

L'oxazépam, BZD à demi-vie courte, est majoritairement prescrite (73%) alors que les recommandations de la SFA préconisent la prescription de BZD à demi-vie longue, comme le diazépam (34). Il est peu probable que l'ensemble des patients concernés souffrent d'une insuffisance hépatique. Les BZD à demi-vie longue semblent plus efficaces sur le risque de récurrence des symptômes, les convulsions et l'anxiété de sevrage.

Sur près de 60% des ordonnances, les BZD sont prescrites sont uniquement en prise systématique et 40% associent une prescription conditionnelle à la prise systématique. Il n'est pas précisé d'indication pour l'ensemble des prescriptions conditionnelles, cela représente 3% des prescriptions. Une prescription de BZD avec pour seule mention « si besoin » ne permet pas une prise en charge personnalisée.

La prescription de BZD à doses fixes est recommandée dans le traitement du sevrage éthylique en ambulatoire mais la posologie doit diminuer progressivement. Cette diminution doit être anticipée pour favoriser le bon usage des BZD. La durée de traitement par BZD ne devrait pas être supérieure à une semaine. La prescription de BZD peut être adaptée aux symptômes du sevrage mais dans ce cas,

chaque délivrance est soumise au score de sevrage. Cela implique donc une réévaluation régulière, plusieurs fois par jour. Ce traitement est plus adapté lorsque le patient est hospitalisé (74,75).

26,6% des indications des prescriptions conditionnelles sont les signes de sevrage et 3,1% le *craving*. En dehors de la prévention et du traitement du sevrage alcoolique, les BZD devraient être évitées chez un patient souffrant de mésusage de l'alcool. Les prescriptions conditionnelles en cas de *craving* signalent la méconnaissance médicale des traitements adaptés pour prévenir le *craving*. En effet, cela entraîne et valide une compensation du *craving* par une autre substance. Ce phénomène est fréquent, presque systématique dans l'addiction. L'éducation des patients permet de lutter contre cet usage. Pour cette raison, les thérapies psychoéducatives doivent être associées à la prise en charge médicamenteuse.

Pour seulement 6.5% des prescriptions de BZD, une date de fin est indiquée. D'après les recommandations, en raison du risque de tolérance, d'effet rebond à l'arrêt et de pharmacodépendance, les BZD ne devraient pas être prescrites plus d'une semaine, sauf en cas de complications ou d'addiction associée. Il est fort possible que les prescriptions de sortie ne soient pas réévaluées dans la semaine qui suit la fin d'hospitalisation. Il est donc probable que les BZD soient administrées sur plusieurs semaines. L'étude n'explore pas les prescriptions des patients suivis en ambulatoire, parmi lesquelles les BZD pourraient être secondairement diminuées.

Les BZD peuvent être prescrites avant l'admission mais le traitement habituel du patient n'est pas enregistré de façon systématique dans le dossier patient informatisé. L'ordonnance à l'entrée peut être mentionnée dans l'observation médicale, insérée dans le dossier papier ou alors être absente. De plus, si les patients sont passés par le Service d'Evaluation de Crise et d'Orientation Psychiatrique (SECOP), le traitement peut être instauré dans ce service. Il est donc très difficile de savoir avec certitude si les patients étaient traités par BZD avant leur hospitalisation.

II.5.2.3.2 Vitamines

Les vitamines prescrites ont une date de fin précisée sur toutes les ordonnances de sortie. En effet, afin d'encadrer les prescriptions vitaminiques, une durée de dix jours a été paramétrée sur le logiciel Cristal-Link® en accord avec le psychiatre addictologue. Il n'est pas prescrit de vitamines sur la majorité des ordonnances. Il est possible que la totalité du traitement ait été donnée lors de l'hospitalisation ou alors que les patients n'aient pas eu de traitement vitaminique. La posologie prescrite correspond aux recommandations.

Pendant la période de l'étude, 19 IP concernant les prescriptions des vitamines indiquées pour le traitement du sevrage éthylique sont recensées. La répartition de ces IP est présentée sur la Figure 34.

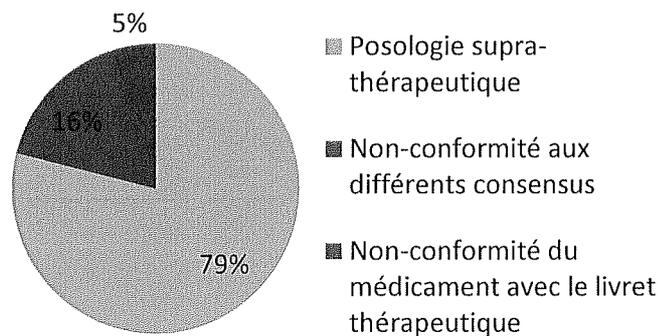


Figure 34 : Répartition des IP concernant les vitamines

Les posologies supra-thérapeutiques concernent majoritairement la vitamine B1, avec une posologie qui peut aller jusqu'à six comprimés de 250 mg par jour.

Les non conformités aux consensus correspondent aux prescriptions de vitamine B6 mais sans vitamine B1. Pour rappel, la prescription de vitamine B1 est indiquée dans la prévention et le traitement des manifestations du syndrome de Gayet-Wernicke (34). La vitamine B1 est ajoutée par les prescripteurs dans la moitié des cas, mais l'échantillon d'IP n'est pas assez important pour interpréter ce résultat. La prescription concomitante de vitamine B6 est indiquée mais ne doit pas être prolongée, car il existe un risque de neuropathie. Lorsque les vitamines B1 et B6 sont associées, il est recommandé de prescrire la vitamine PP (75). Elle est indiquée chez les patients dénutris et est un traitement préventif de l'encéphalopathie pellagreuse (80).

Sur les ordonnances de sortie, la prescription de vitamine B6 est toujours associée à la vitamine B1. En revanche, la vitamine PP n'est pas toujours associée, les pharmaciens n'ont pas insisté sur ce point lors de la validation pharmaceutique.

Les IP sont acceptées par les médecins dans plus de la moitié des cas. Un refus est présent pour 21% des IP. L'acceptation ou le refus n'est pas précisé dans 26,3% des cas. La proposition d'adaptation posologique en cas de posologie supra-thérapeutique est refusée dans la majorité des cas.

II.5.2.4 Autres psychotropes

Les psychotropes (antipsychotiques, antidépresseurs, hypnotiques et thymorégulateurs) sont largement prescrits sur les ordonnances de sortie. En effet, 81,8 % des diagnostics F10 (principaux ou secondaires) sont associés à d'autres diagnostics du DSM-5. Le diagnostic F10 principal est seul dans 18,1% des diagnostics.

Les diagnostics F20 à F29 représentent 9,7% des diagnostics principaux et 2,8% des diagnostics associés alors que les antipsychotiques sont prescrits sur 54,1% des ordonnances de sortie. Il semble donc que les antipsychotiques de première ou de deuxième génération soient beaucoup plus prescrits par rapport aux nombres de diagnostics « schizophrénie, troubles schizophréniques et troubles délirants » codés. Ceci peut s'expliquer par les habitudes de prescription des psychiatres. Des patients, présentant des troubles du comportement, de l'anxiété, de la tension interne en lien avec du *craving*, peuvent être traités par des antipsychotiques à faible posologie prescrits à visée anti-impulsive ou sédatrice. Le *craving* est donc non traité ou non pris en considération.

De la même manière, ces troubles du comportement et symptômes liés au *craving* peuvent être attribués à tort à une pathologie psychiatrique ou à un trouble de la personnalité. Même si le nombre de diagnostics est inférieur au nombre de prescriptions d'antipsychotiques, il peut exister une part de codage abusif des troubles psychiatriques, en considérant comme psychiatriques des symptômes comme l'agitation, la tension interne, qui pourraient être dus au *craving*.

Le diagnostic F32 « épisode dépressif » représente 12,9% des diagnostics principaux et 2% des diagnostics associés. Les antidépresseurs sont prescrits sur 41% des ordonnances de sortie. Cependant, il est possible qu'une part non négligeable des traitements antidépresseurs ait été prescrite par excès. En effet, l'alcool est dépressogène, à la fois par son mécanisme d'action cérébral mais aussi en raison du sevrage. Le trouble de l'usage d'alcool est aussi facteur de dépression du fait du *craving*, de la perte de contrôle et des dommages. Il s'avère que 98 % des personnes, ayant un trouble de l'usage d'alcool, vont manifester des troubles de l'humeur au cours de leur existence. Cependant, la dépression chez ces sujets est masquée tant que l'alcool apporte le soulagement attendu. Une étude menée chez dix sujets ayant un trouble de l'usage d'alcool montre que la dépression et le désespoir diminuent tout au long du sevrage chez l'ensemble des sujets. Ainsi, il est démontré que le sevrage éthylique permet une résorption de la majorité des épisodes dépressifs, de même qu'une prise en charge efficace du *craving* et de l'addiction (81).

Le nombre de prescriptions de thymorégulateurs semble cohérent avec celui de diagnostics F31 « trouble affectif bipolaire ». L'acide valproïque, la carbamazépine et la lamotrigine peuvent être utilisés dans le traitement de l'épilepsie mais le dossier des patients n'ayant pas pu être consulté, l'indication ne peut être confirmée.

L'analyse des résultats permet de dégager les axes d'amélioration. Des propositions d'actions en vue d'optimiser la prise en charge médicamenteuse du trouble de l'usage d'alcool sont décrites dans la suite de la discussion.

II.5.3 Actions d'amélioration

II.5.3.1 Bonnes pratiques de prise en charge médicamenteuse

L'objectif principal de l'étude est d'explorer la prévalence des prescriptions des traitements addictolytiques chez les patients hospitalisés portant un diagnostic d'addiction à l'alcool.

Les résultats montrent clairement que les médicaments addictolytiques sont sous-prescrits. Moins de la moitié des patients ayant un trouble de l'usage d'alcool diagnostiqué est traitée pour leur pathologie. De plus, l'addiction à l'alcool étant sous codée dans le PMSI, il est possible d'imaginer qu'un nombre encore plus important de patients ne bénéficient pas d'un traitement addictolytique adéquat. Il serait impensable de ne pas prescrire d'antidépresseur chez un patient ayant un diagnostic de dépression, par exemple. L'addictologie semble passer au second plan lors de la prise en charge des patients hospitalisés.

Un des objectifs secondaires de l'état des lieux est de comparer les prévalences des prescriptions des différents médicaments addictolytiques. Il apparaît dans l'étude que les prescriptions ne suivent pas les recommandations de la SFA.

L'acamprosate et la naltrexone sont indiquées en première intention. L'acamprosate est bien le premier addictolytique prescrit au CH de Cadillac mais le baclofène arrive en seconde position. Ce médicament n'a pas l'AMM dans le trouble de l'usage d'alcool. Il doit être instauré après échec de tentatives avec les traitements ayant l'AMM. Le nalméfène est autant prescrit que la naltrexone alors que les données de la littérature ne montrent pas d'efficacité supérieure du nalméfène par rapport à la naltrexone. Ces prescriptions de nalméfène semblent bénéficier d'un effet de mode. Le nalméfène étant plus cher que la naltrexone, les médecins ne prennent pas en considération les retombées économiques dans un contexte de restrictions budgétaires.

A contrario, les résultats indiquent une surprescription de psychotropes. Une grande majorité des ordonnances de sortie contient une prescription de BZD sans précision de durée de traitement. Il semble exister une confusion entre les médicaments efficaces sur le *craving* et le traitement du sevrage éthylique. Le risque est le transfert de trouble de l'usage de l'alcool aux BZD.

La prescription d'antipsychotiques patients est importante, plus de la moitié des ordonnances de sortie comporte des antipsychotiques alors que les diagnostics F20 à F29 sont très peu codés. La même observation est faite avec les antidépresseurs. En revanche, la prescription des thymorégulateurs est cohérente avec les diagnostics. La prévalence de prescriptions d'antidépresseurs et d'antipsychotiques ne semble donc pas en adéquation avec la proportion de diagnostics codés liés à ces traitements. Au-delà de l'existence d'un sous-codage de ces pathologies associées, ces résultats reflètent une prise en charge inadaptée.

Un des objectifs secondaires est de vérifier la conformité des prescriptions de médicaments addictolytiques et de traitements du sevrage éthylique en regard des recommandations, des AMM ou de la RTU pour le baclofène.

Les posologies des médicaments addictolytiques sont respectées dans la majorité des cas. Les posologies des vitamines correspondent à celles préconisées dans l'AMM. Une partie des posologies de BZD ne suit pas les recommandations, il est usuel d'observer des posologies supratherapeutiques chez les patients hospitalisés en psychiatrie du fait de la tolérance et de la pharmaco-dépendance. Les posologies des vitamines font l'objet d'IP régulières.

Le plan de prises de l'acamprosate ne suit pas les préconisations pour favoriser l'observance chez des patients, sujets à l'oubli de prise.

Les durées de traitement pour les médicaments addictolytiques ne sont pas précisées malgré des durées signalées dans les AMM. Ces durées sont indiquées par manque d'études complémentaires mais il paraît pertinent de prolonger le traitement s'il apparaît bénéfique pour le patient. Une date de fin est précisée pour les vitamines mais celle-ci est paramétrée dans le logiciel Cristal-Link, en accord avec le psychiatre addictologue. Concernant les BZD, la majorité des prescriptions n'a pas de date de fin. Cela favorise le maintien au long cours des BZD. Ce maintien majore le risque de tolérance et de pharmacodépendance. Les prescriptions conditionnelles n'ont pas toute d'indication ou une indication erronée favorisant le mésusage.

Comme décrit précédemment, la prescription du baclofène ne respecte pas le cadre de la RTU. Il apparaît clairement que celui-ci doit évoluer pour que les patients hospitalisés au CH de Cadillac puissent en bénéficier dans le respect des préconisations.

L'ensemble de ces éléments indiquent que le trouble de l'usage de l'alcool est sous-traité au CH de Cadillac. De plus, les traitements choisis ne sont pas pertinents en regard de l'indication. Les écarts observés entre les recommandations et les prescriptions en addictologie doivent être liés à un manque de formation médicale spécifique.

Il est donc indispensable de sensibiliser et de former les prescripteurs. Ils doivent être recentrés sur les traitements efficaces dans le trouble de l'usage d'alcool. Un rappel des recommandations et du coût/efficacité des molécules est nécessaire.

Les éléments constatés ont conduit à la rédaction d'un guide de prescription médicamenteuse pour le patient présentant un trouble de l'usage de l'alcool. Ce document, destiné aux médecins, est un outil d'aide à la prescription. Son objectif est la recherche d'une prise en charge pertinente et efficiente du trouble de l'usage d'alcool et du sevrage éthylique. Il s'appuie sur les recommandations de la SFA et sur les données de la revue de la littérature. Le document a été validé lors de la « Sous-Commission Médicament, Antibiothérapie et Prise en charge de la douleur » du 1^{er} juin 2016.

Ce référentiel interne est disponible pour tous les professionnels de santé sur l'intranet du CH de Cadillac. Il sera également diffusé à l'ensemble des médecins par messagerie et transmis lors de l'accueil des internes sous forme de livret, en format A5. Les résultats de l'étude ainsi que le guide seront présentés en collège médical et en CME à l'automne.

Le guide est présenté en annexe 5 et son contenu est décrit dans le paragraphe II.6.

II.5.3.2 Codage du trouble de l'usage d'alcool

Au-delà des actions d'amélioration relatives à la prise en charge médicamenteuse, l'état des lieux a mis en évidence un sous-codage du trouble de l'usage d'alcool. En effet, la recherche des patients traités par addictolytique(s) sans codage du diagnostic F10 démontre un net sous-codage dans le PMSI. Il semble nécessaire d'améliorer le repérage et le codage afin d'optimiser la prise en charge des patients. Au CH de Cadillac, il a été vérifié que la présence d'un médecin addictologue dans une unité de soins augmente le repérage et la cotation des addictions.

Il est donc indispensable de sensibiliser les prescripteurs aux enjeux présents et futurs du codage des diagnostics dans le PMSI. Comme cité précédemment, actuellement, le codage est à visée épidémiologique mais dans le futur, l'impact peut être financier.

II.5.3.3 Pharmacie Clinique

Actuellement, lors de la validation pharmaceutique des prescriptions, les pharmaciens centrent essentiellement leurs analyses sur les posologies supra- ou infra-thérapeutiques, les interactions médicamenteuses, les plans de prises et le respect des contre-indications. La répartition des IP présentée sur la Figure 33 atteste de ces choix. Mais forts des résultats de cette étude, ils pourront désormais s'appuyer sur un référentiel interne pour émettre des IP plus pertinentes et pour guider les médecins dans leurs prescriptions. Ce projet leur fait découvrir de nouvelles pistes d'interventions, notamment sur les choix thérapeutiques.

Les pharmaciens pourront également discuter de ces choix lors des réunions cliniques ou de Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP). Ils pourront notamment proposer une prise en charge des patients non traités.

Ce projet permet aux pharmaciens d'approfondir leurs connaissances de traitements spécifiques et de mieux appréhender le trouble de l'usage d'alcool dans sa globalité. Ces éléments font partie de l'essence même de la Pharmacie Clinique.

II.5.3.4 Axe Addictologie du projet d'établissement

Cette étude met en évidence le besoin de compétences en Addictologie. Il semble légitime de penser que si à la fois, le codage des diagnostics F10 et le traitement ne sont pas optimisés, le repérage ne l'est pas non plus. L'équipe d'Addictologie est sous-dotée. Le temps dédié de médecin addictologue n'est pas adapté aux besoins de l'établissement. L'offre de soins en Addictologie doit évoluer pour proposer une prise en charge efficiente du trouble de l'usage d'alcool et du sevrage éthylique.

Par ailleurs, le CH de Cadillac ne répond pas aux exigences de l'ARS en matière de soins des addictions. Un groupe de travail s'est donc réuni pour rédiger un projet d'addictologie dans le cadre du projet médical d'établissement.

Les principales mesures correctives proposées sont :

- La centralisation d'une UF d'Addictologique, devenant intersectorielle qui offrirait :
 - une unité dédiée, repérée géographiquement sur le CH de Cadillac ;
 - des lits d'hospitalisation pour la prise en charge du sevrage complexe ;
 - des places en Hôpital De Jour (HDJ) pour l'administration de traitements notamment ;
 - une ELSA ;
 - une consultation spécialisée de proximité, médicale et infirmière ;
- La nomination de référents addictologiques avec un référent IDE par UF et un référent médical par pôle ;
- La coordination des équipes d'addictologie ;
- Les formations du personnel médical et paramédical ;
- La prévention avec l'organisation d'un programme d'éducation thérapeutique du patient sur les addictions ;
- La recherche.

Pour son application, ce projet nécessite une augmentation du temps médical et infirmier ainsi qu'une dotation en temps de secrétariat et de psychologue.

Un des objectifs de ce projet est de promouvoir la qualité de la prise en charge médicamenteuse des patients présentant un trouble de l'usage par différents axes : expertise, coordination, prévention et formation.

II.6 Guide de prescription médicamenteuse chez le patient présentant un trouble de l'usage d'alcool.

La première partie du guide concerne le traitement médicamenteux du sevrage éthylique. Un protocole de prescription de prise en charge du sevrage éthylique en fonction de l'échelle validée de Cushman est proposé. Il prend en considération :

- la surveillance avec le score de Cushman ;
- l'hydratation par voie orale ou intraveineuse ;
- la vitaminothérapie prophylactique ou curative des accidents de sevrage ;
- la prescription de BZD adaptée selon différents critères.

Un protocole de prescription des traitements addictolytiques est proposé dans la deuxième partie de ce référentiel.

Ce guide précise les recommandations préliminaires avant l'instauration d'un traitement addictolytique et notamment :

- La recherche systématique, en cas de consommations chroniques d'alcool, d'un trouble de l'usage ;
- L'exploration systématique de toutes les consommations associées et la proposition d'une prise en charge addictolytique ou de sevrage adaptée ;
- L'instauration du traitement dès l'admission ou dès le diagnostic clinique posé de trouble de l'usage d'alcool ;
- Les modalités d'instauration du traitement d'addictolytique ;
- La réduction du traitement de sortie des patients, en l'absence de comorbidités, au seul traitement addictolytique.

Le protocole propose en première intention l'association acamprostate et naltrexone ou nalméfène après vérification de l'absence de traitement morphino-mimétique associé. Il propose en seconde intention le baclofène en respectant le cadre de la RTU.

Ce guide, présenté en annexe 5, permettra de proposer une aide à la prescription et à la décision pour les médecins.

II.7 Perspectives

Les résultats de l'étude et les actions d'amélioration ouvrent d'autres perspectives de travail.

II.7.1 Informatisation des protocoles du guide

Après la diffusion du guide, la prochaine étape consistera à intégrer les protocoles du guide dans le logiciel de prescription Cristal-link®. L'accès direct au référentiel interne au moment de la prescription favorisera le bon usage des traitements et optimisera la prise en charge médicamenteuse. Les prescripteurs demandent que ce type de protocoles soit développé sur Cristal-link®. L'équipe pharmaceutique et le médecin addictologue vont se mettre en relation avec l'équipe du DIM, responsable de la mise en œuvre de Cristal-link® sur l'établissement, pour en déterminer les modalités.

II.7.2 Impact de la diffusion du guide

Le protocole de prise en charge médicamenteuse de l'addiction à l'alcool sera diffusé au sein du CH de Cadillac à l'ensemble des prescripteurs.

Un bilan devrait être réalisé un an après la diffusion du guide afin de mettre en évidence son impact sur les prescriptions médicamenteuses. Ce référentiel interne devrait permettre d'amplifier la prescription de médicaments addictolytiques. Il serait également intéressant d'étudier plus particulièrement l'impact sur la prise en charge des symptômes du sevrage éthylique et notamment la prescription de BZD.

II.7.3 Prise en charge des patients hospitalisés non inclus dans l'étude

Lors de l'étude, compte-tenu de la méthodologie adoptée, les patients hospitalisés dans les unités de long séjour psychiatrique, dans les services de l'UMD et à l'USIP ont été exclus. Il serait intéressant d'évaluer, par des études spécifiques, les pratiques de prescription médicamenteuse dans ces unités de soins.

De la même manière, une Unité d'Hospitalisation Spécialement Aménagée (UHSA) ouvre ses portes en juillet 2016 au CH de Cadillac. Une autre perspective serait d'étudier les prescriptions, dans ce cas à l'admission, pour évaluer la prise en charge en milieu carcéral.

II.7.4 Exploration de la prise en charge des patients ambulatoires

Il a été fait le choix d'étudier les ordonnances de sortie, reflets de la prise en charge hospitalière et à l'origine des traitements administrés en ambulatoire. Il serait intéressant d'explorer le devenir de ces prescriptions après la sortie d'hospitalisation. Cette étude ciblerait les modifications apportées par les médecins des Centres Médico-Psychologiques (CMP) et les prescripteurs libéraux. Il serait intéressant d'étudier les réévaluations de prescriptions de BZD.

Conclusion

Au CH de Cadillac, les pharmaciens observent, lors de la validation pharmaceutique, une variabilité de la prise en charge médicamenteuse des patients présentant un trouble de l'usage d'alcool. De son côté, le médecin addictologue de l'établissement remarque un défaut de repérage, de diagnostic et de traitement de la pathologie. Face à ces constats, une réflexion commune s'impose pour optimiser la qualité de la prise en charge médicamenteuse de ces patients.

La revue de la littérature a permis de documenter l'efficacité des différents traitements addictolytiques. Les associations acamprosate/naltrexone ou acamprosate/nalméfène doivent être prescrites en première intention. Le baclofène, bénéficiant d'une RTU, est indiqué en deuxième intention. Toutes les études incluant le nalméfène ou le baclofène sont contre placebo. Des études complémentaires seraient à mener afin de les comparer aux traitements de référence : acamprosate et naltrexone. L'oxybate de sodium est seulement utilisé en Italie et en Autriche, il n'est pas commercialisé en France car le risque de mésusage est jugé trop important. Les autres pistes thérapeutiques devraient être approfondies avec une comparaison des médicaments aux traitements de référence.

A l'échelle nationale, les conditions d'utilisation de ces traitements ne correspondent pas aux recommandations. Cet état de fait peut être attribué à la méconnaissance des prescripteurs des préconisations de bon usage. Mais il faut également s'interroger sur la part d'influence des campagnes de médiatisation (baclofène) ou d'information des laboratoires pharmaceutiques (nalméfène).

Au CH de Cadillac, l'état des lieux de la prescription des médicaments addictolytiques et des traitements du sevrage éthylique indique que la prise en charge médicamenteuse non optimale de l'addiction à l'alcool doit être améliorée. Seulement moins de la moitié des ordonnances de sortie (47.5%) des patients diagnostiqués avec un trouble de l'usage d'alcool comprend un ou plusieurs traitements addictolytiques. Le trouble de l'usage d'alcool est donc sous-traité. La hiérarchisation des traitements addictolytiques n'est pas respectée. Si l'acamprosate est l'addictolytique le plus prescrit au CH de Cadillac, le baclofène arrive en seconde position devant la naltrexone. En parallèle, il est observé une « sur-prescription » des psychotropes, notamment les antipsychotiques, les antidépresseurs et les BZD. Par ailleurs, les prescriptions de BZD dans le cadre du sevrage ne sont pas réévaluées.

Ces éléments mettent en exergue le manque de formation et de sensibilisation des prescripteurs. L'équipe de l'UF d'Addictologie, sous-dotée, peut difficilement assurer son rôle de support auprès des médecins et des infirmiers dans l'accompagnement quotidien de ce type de prise en charge. Les pharmaciens proposent des améliorations thérapeutiques lors de la validation pharmaceutique mais centrent leurs analyses sur les posologies, les plans de prises et les interactions médicamenteuses. La mise en œuvre d'un plan d'action local est indispensable pour augmenter la prévalence des prescriptions d'addictolytiques et diminuer celle des psychotropes, notamment des BZD prescrites en systématique et au long cours.

Le choix s'oriente vers la mise à disposition d'un guide visant à promouvoir le bon usage des médicaments addictolytiques et des traitements du sevrage éthylique. La revue de la littérature et les recommandations de la SFA servent de base à son élaboration. Ce guide s'inscrit dans l'optimisation de la qualité de la prise en charge des patients et dans l'amélioration des pratiques professionnelles. L'appropriation du guide par les prescripteurs associée aux points forts du versant « Addictologie » du projet d'établissement va permettre de s'orienter vers une offre de soins pertinente et de qualité.

Les pharmaciens ont désormais un référentiel interne sur lequel s'appuyer lors de leurs activités de pharmacie clinique. Ils vont pouvoir développer de nouvelles pistes d'interventions notamment sur la hiérarchisation des traitements addictolytiques.

Cette étude ouvre d'autres perspectives de travail comme l'informatisation des protocoles du guide dans le logiciel de prescription. Il est également nécessaire de réaliser une réévaluation à distance des pratiques de la diffusion du guide et de son informatisation. Pour finir, il serait pertinent d'étendre l'étude, avec une méthodologie adaptée, aux patients hospitalisés au long cours et à ceux suivis en ambulatoire.

Bibliographie

1. Franck J, Jayaram-Lindström N. Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments. *Curr Opin Neurobiol*. 2013 Aug;23(4):692–9.
2. Soyka M, Friede M, Schnitker J. Comparing Nalmefene and Naltrexone in Alcohol Dependence: Are there any Differences? Results from an Indirect Meta-Analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2016 Mar;49(2):66–75.
3. Prévalence des troubles de santé mentale et conséquences sur l'activité professionnelle en France dans l'enquête 'Santé mentale en population générale : images et réalités' [En ligne]. [Consulté le 18 mai 2016]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/publications/2007/prevalence_sante_mentale/prevalence_sante_mentale.pdf
4. Alcool - Synthèse des connaissances - OFDT [En ligne]. [Consulté le 18 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/#sd>
5. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 1999 Mar 9;160(5):675–80.
6. Paille F, Reynaud M. L'alcool, une des toutes premières causes d'hospitalisation en France. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2015 Jul 7;(24–25):440–9.
7. Aubin H-J, Daeppen J-B. Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: a systematic review focusing on reduction in consumption. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Nov 1;133(1):15–29.
8. Espéral - HAS - Commission de la transparence [En ligne]. [Consulté le 18 mai 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3100_esperal_.pdf
9. Aotal - HAS - Commission de la transparence [En ligne]. [Consulté le 18 mai 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/aotal_18012012_avis_ct11244.pdf
10. Revia - HAS - Commission de la transparence [En ligne]. [Consulté le 18 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031828.pdf>
11. Selincro - HAS - Commission de la transparence [En ligne]. [Consulté le 18 mai 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12915_SELINCRO_PIC_INS_Avis3_CT12915.pdf
12. Franck J, Jayaram-Lindström N. Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments. *Curr Opin Neurobiol*. 2013 Aug;23(4):692–9.
13. Lee MR, Leggio L. Combined pharmacotherapies for the management of alcoholism: rationale and evidence to date. *CNS Drugs*. 2014 Feb;28(2):107–19.
14. Benyamina A, Reynaud M, Aubin H-J. Alcool et troubles mentaux. Elsevier Masson. 2013. 360 p. (Médecine et psychothérapie).
15. Saadan M, Scuvée-Moreau J, Seutin V. Principe du traitement pharmacologique de l'addiction. 2013;68(5–6):245–51.

16. M. Stahl S. Psychopharmacologie essentielle. 4ème édition. Lavoisier Médecine Sciences; 2015.
17. Marie N, Noble F. Dépendance aux drogues : avancées de la neurobiologie et perspectives thérapeutiques. Presse Médicale. 2012 Dec;41(12):1259–70.
18. Liang J, Olsen RW. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA(A) receptors. Acta Pharmacol Sin. 2014 Aug;35(8):981–93.
19. Kattimani S, Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review. Ind Psychiatry J. 2013 Jul;22(2):100–8.
20. Clapp P, Bhave SV, Hoffman PL. How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective. Alcohol Res Health J Natl Inst Alcohol Abuse Alcohol. 2008;31(4):310–39.
21. Reynaud M. Traité d'addictologie. Flammarion Médecine-Sciences; 2008. (Traité).
22. Caputo F, Vignoli T, Grignaschi A, Cibin M, Addolorato G, Bernardi M. Pharmacological management of alcohol dependence: from mono-therapy to pharmacogenetics and beyond. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. 2014 Feb;24(2):181–91.
23. Walker BM, Valdez GR, McLaughlin JP, Bakalkin G. Targeting dynorphin/kappa opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence. Alcohol Fayettev N. 2012 Jun;46(4):359–70.
24. Crist RC, Berrettini WH. Pharmacogenetics of OPRM1. Pharmacol Biochem Behav. 2014 Aug;123:25–33.
25. Enoch M-A. Genetic influences on response to alcohol and response to pharmacotherapies for alcoholism. Pharmacol Biochem Behav. 2014 Aug;123:17–24.
26. Arias AJ, Sewell RA. Pharmacogenetically driven treatments for alcoholism: are we there yet? CNS Drugs. 2012 Jun 1;26(6):461–76.
27. Berrettini W. Opioid pharmacogenetics of alcohol addiction. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Jul;3(7).
28. Engin E, Liu J, Rudolph U. α 2-containing GABA(A) receptors: a target for the development of novel treatment strategies for CNS disorders. Pharmacol Ther. 2012 Nov;136(2):142–52.
29. Haughey HM, Ray LA, Finan P, Villanueva R, Niculescu M, Hutchison KE. Human gamma-aminobutyric acid A receptor alpha2 gene moderates the acute effects of alcohol and brain mRNA expression. Genes Brain Behav. 2008 Jun;7(4):447–54.
30. Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin H-J. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. PloS One. 2014;9(2):e87366.
31. Lee J, Kresina TF, Campopiano M, Lubran R, Clark HW. Use of pharmacotherapies in the treatment of alcohol use disorders and opioid dependence in primary care. BioMed Res Int. 2015;2015:137020.
32. Ellis PM, Dronsfield AT. Antabuse's diamond anniversary: still sparkling on? Drug Alcohol Rev. 2013 Jul;32(4):342–4.

33. Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic and clinical pharmacology [En ligne]. 2012 [Consulté le 31 octobre 2015]. Disponible sur:
<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=95702377&bookid=1568&jumpsectionID=95702382&Resultclick=2&q=disulfiram>
34. Société française d'alcoologie. Mésusage de l'alcool dépistage, diagnostic et traitement - Recommandation de bonnes pratiques. 2015.
35. Kalk NJ, Lingford-Hughes AR. The clinical pharmacology of acamprosate. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Feb;77(2):315–23.
36. Kenna GA, McGeary JE, Swift RM. Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment, part 1. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2004 Nov 1;61(21):2272–9.
37. De Witte P, Littleton J, Parot P, Koob G. Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs*. 2005;19(6):517–37.
38. Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addict Abingdon Engl*. 2013 Feb;108(2):275–93.
39. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557–60.
40. Mason BJ, Leher P. Acamprosate for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 Mar;36(3):497–508.
41. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 May 3;295(17):2003–17.
42. Mann K, Lemenager T, Hoffmann S, Reinhard I, Hermann D, Batra A, et al. Results of a double-blind, placebo-controlled pharmacotherapy trial in alcoholism conducted in Germany and comparison with the US COMBINE study. *Addict Biol*. 2013 Nov;18(6):937–46.
43. Goonoo N, Bhaw-Luximon A, Ujoodha R, Jhugroo A, Hulse GK, Jhurry D. Naltrexone: a review of existing sustained drug delivery systems and emerging nano-based systems. *J Control Release Off J Control Release Soc*. 2014 Jun 10;183:154–66.
44. Del Re AC, Maisel N, Blodgett J, Finney J. The declining efficacy of naltrexone pharmacotherapy for alcohol use disorders over time: a multivariate meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Jun;37(6):1064–8.
45. Garbutt JC, Greenblatt AM, West SL, Morgan LC, Kampov-Polevoy A, Jordan HS, et al. Clinical and biological moderators of response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review of the evidence. *Addict Abingdon Engl*. 2014 Aug;109(8):1274–84.
46. Thorsell A. The μ -opioid receptor and treatment response to naltrexone. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 2013 Aug;48(4):402–8.
47. Hulse GK. Improving clinical outcomes for naltrexone as a management of problem alcohol use. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Nov;76(5):632–41.

48. Kranzler HR, McKay JR. Personalized treatment of alcohol dependence. *Curr Psychiatry Rep.* 2012 Oct;14(5):486–93.
49. Ray LA, Barr CS, Blendy JA, Oslin D, Goldman D, Anton RF. The role of the Asn40Asp polymorphism of the mu opioid receptor gene (OPRM1) on alcoholism etiology and treatment: a critical review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012 Mar;36(3):385–94.
50. Hartung DM, McCarty D, Fu R, Wiest K, Chalk M, Gastfriend DR. Extended-release naltrexone for alcohol and opioid dependence: a meta-analysis of healthcare utilization studies. *J Subst Abuse Treat.* 2014 Aug;47(2):113–21.
51. Keating GM. Nalmefene: a review of its use in the treatment of alcohol dependence. *CNS Drugs.* 2013 Sep;27(9):761–72.
52. Soyka M. Nalmefene for the treatment of alcohol dependence: a current update. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP.* 2014 Apr;17(4):675–84.
53. Anton RF, Pettinati H, Zweben A, Kranzler HR, Johnson B, Bohn MJ, et al. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 Aug;24(4):421–8.
54. Karhuvaara S, Simojoki K, Virta A, Rosberg M, Löyttyniemi E, Nurminen T, et al. Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 Jul;31(7):1179–87.
55. van den Brink W, Aubin H-J, Bladström A, Torup L, Gual A, Mann K. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* 2013 Oct;48(5):570–8.
56. Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry.* 2013 Apr 15;73(8):706–13.
57. Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K, ESENSE 2 Study Group. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2013 Nov;23(11):1432–42.
58. eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 27 septembre 2015]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/home.html;jsessionid=152171B0BBF0910BCC0D5D71DCD0B8A5>
59. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène dans l'alcool-dépendance [En ligne]. 2014 [Consulté le 24 octobre 2015]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5478accaf69e1a0f97987c9eeb9b9347.pdf
60. Muzyk AJ, Rivelli SK, Gagliardi JP. Defining the role of baclofen for the treatment of alcohol dependence: a systematic review of the evidence. *CNS Drugs.* 2012 Jan 1;26(1):69–78.
61. Keating GM. Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence. *Clin Drug Investig.* 2014 Jan;34(1):63–80.

62. Skala K, Caputo F, Mirijello A, Vassallo G, Antonelli M, Ferrulli A, et al. Sodium oxybate in the treatment of alcohol dependence: from the alcohol withdrawal syndrome to the alcohol relapse prevention. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Feb;15(2):245–57.
63. Douaihy AB, Kelly TM, Sullivan C. Medications for substance use disorders. *Soc Work Public Health*. 2013;28(3–4):264–78.
64. Blodgett JC, Del Re AC, Maisel NC, Finney JW. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014 Jun;38(6):1481–8.
65. Brunetti M, Di Tizio L, Dezi S, Pozzi G, Grandinetti P, Martinotti G. Aripiprazole, alcohol and substance abuse: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Oct;16(10):1346–54.
66. Léonard L, Ben Amar M. Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie. Les Presses de l'Université de Montréal; 2002. (Medecine).
67. Krebs TS, Johansen P-Ø. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2012 Jul;26(7):994–1002.
68. Organisation mondiale de la santé. Convention de 1971 sur les substances psychotropes [En ligne]. 1971 [Consulté le 24 février 2016]. Disponible sur: https://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention_1971_fr.pdf
69. Nocente R, Vitali M, Balducci G, Enea D, Kranzler HR, Ceccanti M. Varenicline and neuronal nicotinic acetylcholine receptors: a new approach to the treatment of co-occurring alcohol and nicotine addiction? *Am J Addict Am Acad Psychiatr Alcohol Addict*. 2013 Oct;22(5):453–9.
70. Tomczyk M, Zovko-Končić M, Chrostek L. Phytotherapy of alcoholism. *Nat Prod Commun*. 2012 Feb;7(2):273–80.
71. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD004332.
72. Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol Med*. 2009 Oct;39(10):1591–602.
73. Kaner EFS, Beyer F, Dickinson HO, Pienaar E, Campbell F, Schlesinger C, et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD004148.
74. Conférence de consensus - Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant [En ligne]. 1999 [Consulté le 22 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/alcool.court.pdf>
75. Société française d'alcoologie - Sevrage simple en alcool [En ligne]. [Consulté le 22 mai 2015]. Disponible sur: http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/Svg_simple.pdf
76. Baclofène : l'Agence du médicament fait son mea culpa sur la RTU [En ligne]. www.pourquidocteur.fr. [Consulté le 7 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.pourquidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/12387-Baclofene-l-Agence-du-medicament-fait-son-mea-culpa-sur-la-RTU>

77. CPBaclophone_20-01-16_VF.pdf [En ligne]. [Consulté le 7 juin 2016]. Disponible sur: http://www.baclofene.org/wp-content/uploads/2016/01/CPBaclophone_20-01-16_VF.pdf
78. Microsoft Word - plan addicto 15-11_3_.doc - plan_addictions_2007_2011.pdf [En ligne]. [Consulté le 10 juin 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_addictions_2007_2011.pdf
79. RTU du baclofène dans l'alcoolodépendance : Etat des lieux des prescriptions dans un CH spécialisé en santé mentale [En ligne]. [Consulté le 20 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.synprefh.org/data/Archives/hopi2015-poster-172.pdf>
80. Complications neurologiques de l'alcoolisme [En ligne]. [Consulté le 22 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.cen-neurologie.fr/GeneratePDF.phtml?url=http%3A%2F%2Fwww.cen-neurologie.fr%2F2eme-cycle%2FItems+inscrits+dans+les+modules+transversaux%2FComplications+neurologiques+de+%27alcoolisme%2Findex.phtml>
81. Grebot E, Coffinet A, Laugier C. Changements au cours d'une cure de sevrage de l'alcool : dépression, désespoir, mécanismes de défenses et croyances. *J Thérapie Comport Cogn.* 2008 Jun;18(2):77-83.
82. Karila L, Zarmdini R, Lejoyeux M. Delirium tremens - Fréquent et grave, ses premiers signes apparaissent 48 à 72 heures après un sevrage non ou mal préparé. *La revue du Praticien.* 2014 Dec;64:1349-52.

Table des annexes

Annexe 1 : Questionnaire « Obsessive Compulsive Drinking Scale » (72)	148
Annexe 2 : Echelle de Cushman(73)	150
Annexe 3 : Echelle CIWA-Ar (82)	151
Annexe 4 :Fiches de suivi médical du baclofène dans le cadre de la RTU (55)	152
Annexe 5 : Guide de prescription médicamenteuse chez le patient présentant un trouble de l'usage d'alcool	159

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire « Obsessive Compulsive Drinking Scale » (72)

OCDS

Les questions suivantes concernent votre consommation d'alcool et votre désir de contrôler cette consommation dans les 7 derniers jours.

Veuillez entourer le chiffre en face de la réponse qui s'applique le mieux à votre état.

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

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

Quelle fréquence ces pensées surviennent-elles?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

quel point votre consommation d'alcool interfère-t-elle avec votre activité sociale? Existe-t-il des choses que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause de cette consommation?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interprétation du questionnaire OCDS

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

Le questionnaire comprend 2 sous-échelles :

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

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

- Score total : 11,3 ±7,6
- Score PO : 5,9 ±4,2
- Score EC : 5,5 ±4,1

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

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

Annexe 2 : Echelle de Cushman(73)

Encadré 1. – Echelle de Cushman.

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

* Critères valables en l'absence de fièvre (température < 38 °C).

** Critères valables entre 31 et 50 ans. Ajouter 10 mm de Hg au-delà de 50 ans.

Score et Intensité

0-7 : minime 8-14 : moyenne 15-21 : sévère

Source : Cushman PJ, Forbes R, Lerner W, Stewart M. Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. *Alcohol Clin Exp Res* 1985 ; 9 (2) : 103-108.

Annexe 3 : Echelle CIWA-Ar (82)

TABLEAU

Echelle CIWA-Ar (d'après la *Clinical Institute Withdrawal Assessment-Alcohol Revised*)

Nausées et vomissements : demander

Avez-vous des nausées ? Avez-vous vomé ? observer

- 0 : ni nausée ni vomissement
- 4 : nausées intermittentes avec haut-le-cœur
- 7 : nausées constantes, fréquents haut-le-cœur et vomissements

Tremblements : évaluer bras tendus et doigts en face de l'examineur, observer

- 0 : pas de tremblement
- 1 : invisibles, mais sentils du bout des doigts
- 4 : modérés, lorsque les bras sont tendus
- 7 : sévères, même avec les bras non tendus

Sueurs paroxystiques : observer

- 0 : pas de sueur visible
- 1 : sueur à peine perceptible, paumes moites
- 4 : front perlé de sueur
- 7 : sueurs profuses

Anxiété : demander

Vous sentez-vous nerveux ? observer

- 0 : pas d'anxiété ; détendu
- 1 : légèrement anxieux
- 4 : modérément anxieux, sur ses gardes, on devine une anxiété
- 7 : équivalent d'état de panique aiguë, tel que l'on peut le voir dans les états délirants sévères ou aigus

Agitation : observer

- 0 : activité normale
- 1 : activité légèrement accrue par rapport à la normale
- 4 : s'agite et gignote, modérément
- 7 : marche de long en large pendant l'évaluation, ou s'agite violemment

Troubles des perceptions tactiles : demander

Avez-vous des démangeaisons, des sensations de fourmillements, de brûlures ? Des engourdissements ? Ou avez-vous l'impression que des insectes grouillent sur ou sous votre peau ?

- 0 : aucun trouble de ce registre
- 1 : très peu de démangeaisons, de sensations de fourmillements, de brûlures ou d'engourdissements
- 2 : peu de troubles cités ci-dessus
- 3 : troubles cités ci-dessus modérés
- 4 : hallucinations modérées
- 5 : hallucinations sévères
- 6 : hallucinations extrêmement sévères
- 7 : hallucinations continues

Troubles de la perception auditive : demander

Êtes-vous plus sensible aux sons qui vous entourent ? Sont-ils plus stridents ? Vous font-ils peur ? Entendez-vous un son qui vous perturbe ? Entendez-vous des choses que vous savez ne pas être réellement là ?

- 0 : aucun son troublant
- 1 : sons très peu stridents ou effrayants
- 2 : sons peu stridents ou effrayants
- 3 : sons modérément stridents ou effrayants
- 4 : hallucinations modérées
- 5 : hallucinations sévères
- 6 : hallucinations extrêmement sévères
- 7 : hallucinations continues

Troubles de perceptions visuelles : demander

La lumière vous paraît-elle trop vive ? Sa couleur est-elle différente ? Vous fait-elle mal aux yeux ? Voyez-vous des choses qui vous perturbent ? Voyez-vous des choses que vous savez ne pas être réellement là ?

- 0 : aucun trouble de ce registre
- 1 : troubles très peu sensibles
- 2 : peu sensibles
- 3 : modérément sensibles
- 4 : hallucinations modérées
- 5 : hallucinations sévères
- 6 : hallucinations extrêmement sévères
- 7 : hallucinations continues

Céphalées : demander

Avez-vous des sensations anormales au niveau de la tête ? Avez-vous l'impression d'avoir la tête serrée dans un étoupe ? Ne pas évaluer les étourdissements, ni les sensations de tête vide. S'attacher plutôt à la sévérité

- 0 : céphalée absente
- 1 : très légère
- 2 : légère
- 3 : modérée
- 4 : modérément sévère
- 5 : sévère
- 6 : très sévère
- 7 : extrêmement sévère

Troubles de l'orientation : demander

Quel jour sommes-nous ? Où êtes-vous ? Qui suis-je ?

- 0 : orienté(e) et peut faire des additions en série
- 1 : ne peut faire des additions en série ou est incertain(e) de la date
- 2 : erreur sur la date de moins de 2 jours
- 3 : erreur sur la date de plus de 2 jours
- 4 : désorienté(e) dans l'espace et/ou par rapport aux personnes

Notation de la CIWA-Ar (score et intensité du syndrome de sevrage)

- 0-9 → Nul ou minime
- 10-19 → Modéré
- 20 ou plus → Sévère (*délirium tremens* inclus).

Annexe 4 :Fiches de suivi médical du baclofène dans le cadre de la RTU (55)

ANNEXE I : FICHES DE SUIVI MEDICAL

1. Fiche d'initiation de traitement ou Fiche d'entrée dans le suivi dans le cadre de la RTU pour les patients déjà sous traitement par baclofène
2. Fiche de suivi

Tableau récapitulatif des données à colliger par fiche :

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

Médecin prescripteur :	Initiales patient : [][][][] - [][] (NOM - Prénom)
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 : [][][][][] (automatique)

- **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,

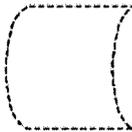
↳ **Date de dernière prise du traitement :** [][][][] [][][][] [][][][][] (JJ/MM/AAAA)

↳ **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 événement 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		
<i>Jamais</i>											<i>Tout le temps</i>	

Affichage conditionnel du tableau ci-dessous en cas de demande du médecin 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 événement 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 événement 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).

Annexe 5 : Guide de prescription médicamenteuse chez le patient présentant un trouble de l'usage d'alcool



Guide de prescription médicamenteuse chez le patient présentant un trouble de l'usage d'alcool

PHARMACIE - POLE PHARMACIE-CONSULTATIONS-BIEN-ETRE
UNITE D'ADDICTIONOLOGIE - POLE RIVES-DE-GARONNE

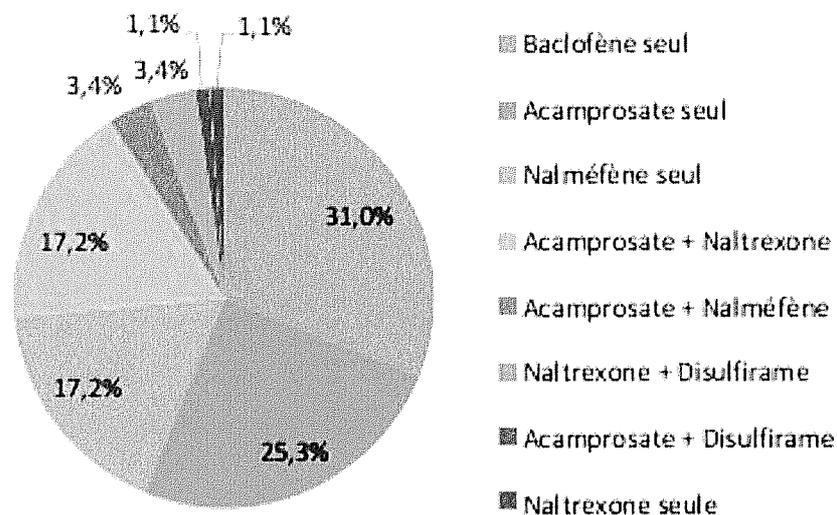
Rédigé par :	Approuvé par :	Validé par :
Dr Christelle DONON (Psychiatre PH), Marion FORGEOUX (Interne en Pharmacie)	Sous-Commission Médicament, Antibiothérapie, Prise en Charge de la Douleur du 1 ^{er} juin 2016	Dr Christelle CATY-VILLA (Pharmacien PH), Dr Laurence PARNEIX-SEDIÉY (Pharmacien PH, Chef du Pôle P.C.H.) VI le 01/06/2016

SOMMAIRE

• Contexte	page 3
• Objectifs	page 4
• Prise en charge médicamenteuse du sevrage éthylique.....	page 5
- Syndrome du sevrage éthylique.....	page 5
o <i>Signes évocateurs</i>	Page 5
o <i>Complications</i>	page 5
- Protocole de prescription.....	page 6
o <i>Rationnel des choix effectués</i>	page 6
o <i>Protocole proposé</i>	page 6
• Prise en charge médicamenteuse du trouble de l'usage.....	page 9
- Trouble de l'usage.....	page 9
- Recommandations préliminaires.....	page 10
- Protocole proposé.....	page 11
o <i>Première intention</i>	page 11
o <i>Seconde intention</i>	page 12
• Références.....	page 13
• Annexe : Modalités de perfusion intraveineuse – Diazepam – Vitamines....	page 14

CONTEXTE

- Une étude sur les prescriptions médicamenteuses de sortie des patients hospitalisés au Centre Hospitalier de Cadillac (CH de Cadillac) et présentant un diagnostic principal ou associé de trouble de l'usage d'alcool (F10), a été réalisée de janvier à septembre 2015.
 - Cette étude recense 179 patients et 232 séjours.
 - Un total de 183 ordonnances est analysé car pour 20% des séjours, il n'est pas retrouvé d'ordonnance de sortie informatisée.
 - Moins de la moitié des ordonnances de sortie (47.5%) comprend un ou plusieurs traitements addictolytiques. La répartition est la suivante :



Répartition des addictolytiques sur les ordonnances de sortie avec addictolytique(s)

- Pour le baclofène, le renseignement du dossier RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) et l'avis addictologique pour les posologies supérieures à 120 mg ou l'examen de cas particuliers ne sont jamais tracés dans les dossiers médicaux.
- Des benzodiazépines BZD sont prescrites sur 85% des ordonnances de sortie : en prescription systématique dans 60% des cas et sans diminution progressive de la posologie dans 95% des cas. La molécule la plus prescrite est l'oxazépan (73%), BZD à courte demi-vie.

CONTEXTE

- Cet état des lieux des prescriptions montre une inadéquation entre les pratiques au sein du CH de Cadillac et les recommandations de la Société Française d'Alcoologie (SFA, 2015). Ces dernières précisent les points suivants :

- Traitements addicto-lytiques :

- Les médicaments de première intention sont l'acamprosate et la naltrexone. Ces traitements peuvent être associés en l'absence de contre-indication.
- Le disulfirame est un traitement de 2^{ème} intention.
- Le baclofène peut être utilisé en 3^{ème} intention, en respectant le cadre de la RTU
- Le nalméfène n'a l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) que dans la réduction de la consommation d'alcool.

- BZD :

- Il ne s'agit pas d'un traitement addicto-lytique.
- Elles ne sont indiquées que dans la prévention et le traitement du sevrage éthylique et de ses complications.
- Leur prescription ne doit pas être poursuivie au-delà d'une semaine sans autre justification.
- Le choix de BZD à longue demi-vie doit être privilégié.
- Cette prescription doit être évitée en dehors du sevrage chez les patients présentant un trouble de l'usage d'alcool.

Face à ce constat, il est décidé de mettre à la disposition des prescripteurs un guide visant à améliorer la qualité de la prise en charge des personnes présentant des troubles de l'usage d'alcool.

OBJECTIFS

- Optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients présentant un trouble de l'usage de l'alcool, en lien avec les recommandations de la Société Française d'Alcoologie (SFA), en :
 - Proposant un protocole de prescription dans la prise en charge du sevrage éthylique en fonction de l'échelle de Cushman.
 - Proposant un protocole de prescription des traitements addicto-lytiques.

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DU SEVRAGE ÉTHYLIQUE

• Syndrome de sevrage éthylique

- Signes émétoeux

- troubles subjectifs : anxiété, agitation, irritabilité, insomnie, cauchemars.
- troubles neurovégétatifs : sueurs, tremblements, tachycardie, hypertension artérielle.
- troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements.
- signes confusionnels, hallucinations, delirium, convulsions, hyperthermie.

Ce syndrome disparaît spontanément ou sous traitement en 2 ou 5 jours. Il peut apparaître plus tardivement ou persister au-delà de cette durée en cas d'addictions associées (BZD).

- Complications

- **Epilepsie** : une première crise nécessite une tomographie cérébrale (TDM) et un électroencéphalogramme (EEG).
- **Pré-Délirium Tremens (pré-DT)** :
 - *Symptômes* : inversion du rythme nyctéméral, cauchemars, irritabilité, anxiété, sueurs, tremblement postural des mains.
- **Délirium Tremens (DT) = urgence médicale** :
 - *Symptômes* :
 - syndrome confuso-onirique avec propos incohérents, agitation, hallucinations multiples surtout visuelles (zoopsie et scènes d'agression), causant des réactions d'agressivité et de frayeur ;
 - fièvre, sueurs ;
 - trémulations,
 - déshydratation, modification de la pression artérielle, troubles ioniques ;
 - tachycardie, troubles du rythme ;
 - crises d'épilepsie possibles, voire état de mal.
- **Encéphalopathies** :
 - *Maladie de Marchiafava-Bignami* : démence, spasticité, troubles de la marche et de la parole, nécrose des corps calleux.
 - *Syndrôme de Gayet-Wernicke et de Korsakoff* : survenue habituelle d'un syndrome de Korsakoff au décours de l'encéphalopathie de Wernicke :
 - *Encéphalopathie de Wernicke* : paralysies oculomotrices, ataxie, troubles de la conscience, hypertonicité.
 - *Syndrôme de Korsakoff* (lésions hippocampiques) : troubles massifs de la mémoire antérograde, altération des fonctions exécutives, fausses reconnaissances, fabulations. En cas d'abstinence au long cours, régression possible mais très lente.
 - *Encéphalopathie pellagreuse* (due à une carence en vitamine PP) : confusion, hypertonicité extrapyramidale, troubles digestifs et signes cutané-muqueux (glossite, desquamation).

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DU SEVRAGE ÉTHYLIQUE

• Protocole de prescription

- *Rationnel des choix effectués*

- Prescription de BZD à doses fixes, avec décroissance quotidienne anticipée pour favoriser l'usage des BZD dans le respect des bonnes pratiques.
 - ➔ Privilégier une BZD à demi-vie longue pour couvrir le nyctémère, diminuer l'effet rebond et prévenir le trouble de l'usage secondaire.
 - ➔ Prescrire une BZD à métabolisme non hépatique en cas d'insuffisance hépatocellulaire (IHC).
 - ➔ Appliquer un protocole spécifique pour les patients consommateurs de BZD à l'admission sans arrêter brutalement les BZD (majoration du risque de complications de sevrage).
- Prescription de la vitaminothérapie selon les recommandations de la Conférence de Consensus Française de 1999 portant sur le traitement de l'encéphalopathie de Gayet Wernicke.
- Proposition d'une surveillance et d'une réponse thérapeutique adaptées à chaque score de l'échelle de Cushman validée.

Score	0	1	2	3
Fréquence cardiaque	<80	80-100	100-120	>120
TA	<135	136-145	146-155	>156
Tremblements	Aucun	Mains	Membres supérieurs	Généralisés
Sueurs	Aucune	Paumes	Paumes et front	Généralisées
Agitation	Aucune	Discrète	Généralisée et contrôlable	Généralisée et incontrôlable
Troubles neuro-sensoriels	Aucun	Photo et/ou phonophobie Prurit	Hallucinations* ériguées	Hallucinations* non ériguées
Total				

* L'attribution des hallucinations (sevrage éthylique ou pathologie psychiatrique du patient) dépend de l'expertise psychiatrique, les hallucinations liées au sevrage éthylique seront davantage des zoopies, sans élément délirant associé.

- Proposition d'une aide à la prescription informatisée en intégrant le protocole dans l'outil informatique Cristal-link®.

- Protocole proposé

Surveillance (Score de Cushman)	Clinique (toutes les 3 heures)		Tremblements, Agitation, Confusion, Sueurs.
	Paraclinique (toutes les 3 heures)		Tension artérielle TA, Fréquence cardiaque FC.
	Contact médical si score de Cushman \geq 14		
Hydratation	Per os		2 Litres d'eau minimum par jour.
	Intraveineuse si trouble hydro-électrolytique, modification de la glycémie, score de Cushman \geq 14 et/ou antécédents de complications du sevrage		2 à 3 Litres par jour en IVL de NaCl 0,9%, solution pour perfusion. Le volume est à adapter à la fonction rénale et à la capacité du patient à s'hydrater.  SOLUTE GLUCOSE A PROSCRIRE
Vitaminothérapie	Prophylactique des accidents de sevrage si score de Cushman $<$ 14	Per os si absence d'antécédents de sevrage compliqué et/ou d'altération de l'état général	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamine B1 (BEVITINE®) 250 mg 2 comprimés par jour • Vitamine B6 (BECLAV®) 250 mg 2 comprimés par jour • Vitamine PP (NICOBION®) 500 mg 1 comprimé le midi <p style="text-align: center;">durant 10-15 jours.</p>
		Intraveineuse si antécédents de sevrage compliqué, présence de signes de carence et de malnutrition et/ou altération de l'état général	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamine B1 (BEVITINE®) 500 mg à 1000 mg par jour en IVL** • Vitamine B6 (BECLAV®) 500 mg à 1000 mg (si DT) par jour en IVL** <p>→ le temps de la régression du tableau neurologique</p> <p style="text-align: center;">sur 5-7 jours maximum avec relais per os sur 10 jours.</p>
	Curative si score de Cushman \geq 14 Intraveineuse	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamine B1 (BEVITINE®) 500 mg à 1000 mg (si encéphalopathie de Gayet Wernicke, DT) par jour en IVL** • Vitamine B6 (BECLAV®) 500 mg à 1000 mg (si DT) par jour en IVL** <p>→ le temps de la régression du tableau neurologique</p> <p style="text-align: center;">sur 5-7 jours maximum avec relais per os sur 10 jours.</p>	

** Se référer aux modalités de perfusion des vitamines et du diazepam décrites en annexe 1.

Benzodiazépines	<p>Fonction hépatique préservée</p>	<p>Diazépam (VALIUM®) 10 mg 3 à 6 comprimés par jour en une prise.</p> <p>Décroissance dès le 2^{ème} jour avec arrêt total en 7 jours.</p> <p>Prescription conditionnelle si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ score de Cushman ≥ 7 ; ▪ désorientation temporo-spatiale <i>(avec examen neurologique normal, Glasgow à 13 et en l'absence de doute sur un traumatisme crânien)</i>. <p> DOSE MAXIMALE JOURNALIERE DIAZEPAM = 60 mg</p>
	<p>Insuffisance hépatocellulaire EHC</p>	<p>Oxazépam (SERESTA®) 50 mg 0.5 comprimé matin et midi, 1 comprimé le soir.</p> <p>Décroissance rapide avec arrêt total en 7 jours.</p> <p>Prescription conditionnelle (dose maximale journalière = 400 mg) en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ score de Cushman ≥ 7 ; ▪ désorientation temporo-spatiale <i>(avec examen neurologique normal, Glasgow à 13 et en l'absence de doute sur un traumatisme crânien)</i>. <p> DOSE MAXIMALE JOURNALIERE OXAZEPAM = 400 mg</p>
	<p>Prescription antérieure de BZD</p>	<p>Pas d'augmentation posologique mais adaptation des prescriptions conditionnelles de Diazépam ou d'Oxazépam en fonction du score de Cushman :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 7 : pas de prescription conditionnelle ▪ Entre 7 et 10 : 1 comprimé de VALIUM® 10 mg ou 0.5 comprimé de 50 mg de SERESTA® toutes les 4 heures ; ▪ Entre 10 et 14 : 1 comprimé de VALIUM® 10 mg ou 0.5 comprimé de 50 mg de SERESTA® toutes les 3 heures.
	<p>Si trouble de la vigilance ou du comportement compromettant la prise du traitement per os et/ou de score de Cushman ≥ 14</p>	<p>Passage des BZD en IVL : 3 à 6 ampoules de Diazépam 10 mg sur 24 heures**.</p>

8/14

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DU TROUBLE DE L'USAGE

• Trouble de l'usage (critères DSM-V)

- Se caractérise par une utilisation inadaptée d'une substance conduisant à une dégradation ou à une détresse cliniquement significative.
- Se manifeste par au moins 2 des signes suivants survenant au cours d'une période d'un an:
 - Perte de contrôle
 - Prise de substance en quantité plus importante et pendant une période plus longue que prévue.
 - Craving
 - Désir fort et persistant ou pulsion à consommer une substance.
 - Efforts infructueux pour arrêter ou contrôler l'usage de la substance.
 - Domages liés
 - Mobilisation importante de temps pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.
 - Incapacité à remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou au domicile (exemples : absences répétées au travail, suspension ou exclusion de l'école, négligence des enfants ou du ménage).
 - Maintien de l'usage de la substance malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels persistants ou récurrents, causés ou aggravés par les effets de la substance.
 - Arrêt ou réduction d'importantes activités sociales, professionnelles ou de loisirs.
 - Usage répété de la substance dans des situations entraînant une mise en danger physique (exemple : conduite automobile ou utilisation d'une machine malgré l'altération des capacités par la substance).
 - Poursuite de l'usage de la substance malgré des problèmes physiques ou psychologiques persistants ou récurrents, vraisemblablement provoqués ou aggravés par la substance.
 - Sevrage
 - Présence de signes évocateurs décrits précédemment.
 - Consommation de la même substance (ou d'une substance étroitement apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
 - Tolérance
 - Besoin d'augmenter notablement les quantités de substance pour atteindre les effets désirés.
 - Effet notablement diminué lors de l'usage continu des mêmes quantités de substance.

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DU TROUBLE DE L'USAGE

• Recommandations préliminaires

- Rechercher systématiquement, en cas de consommations chroniques d'alcool, un trouble de l'usage (DSM-V, 2013).
- Explorer systématiquement toutes les consommations associées et proposer une prise en charge addictologique ou de sevrage adaptée (exemple : patchs nicotiniques pour le sevrage tabagique et la gestion du *craving*).
- Instaurer le traitement addictologique dès l'admission et dès le diagnostic clinique posé de trouble de l'usage d'alcool. Une hospitalisation permet de gérer les délais d'efficacité et les effets indésirables fréquemment rencontrés en début de traitement (notamment avec l'acamprosate).

Le traitement doit être instauré :

- après psychoéducation du patient sur les mécanismes de l'addiction et le *craving* ;
- après information sur le délai d'action, les effets secondaires potentiels et les effets escomptés du traitement ;
- avec un suivi concomitant du *craving* pour objectiver l'efficacité du traitement ;
- avec un suivi des consommations associées pour la recherche de l'apaisement du *craving* par d'autres sources de gratification (tabac, alimentation notamment) ;
- en association avec une prise en charge psycho-sociale pluridisciplinaire centrée sur le *craving*, le repérage des situations à risque de consommation et la mise en place de stratégies d'évitement et de diversion.

Le traitement doit être prescrit au long cours, avec un arrêt progressif et seulement sur demande du patient. Un suivi du *craving* et de l'ensemble des consommations associées doit être mis en place à l'arrêt et à distance de celui-ci.

- Limiter le traitement de sortie des patients, en l'absence de comorbidités, au seul traitement addictologique.
- Réévaluer autant que possible la prescription des antidépresseurs et des BZD
 - Une majorité des tableaux dépressifs chez les sujets présentant un trouble de l'usage d'alcool entre en rémission spontanée à l'arrêt de la substance.
 - Les BZD sont seulement indiquées dans le sevrage éthylique. Elles ne sont pas indiquées dans la prévention du DT au domicile chez un patient suspecté d'avoir repris ou poursuivi l'alcoolisation. Dans ce cas, la balance bénéfices/risques est en défaveur de ce traitement : tolérance, majoration des doses, inefficacité des BZD prescrites pendant les périodes de sevrage, majoration du risque épileptique et des accidents de sevrage.

10/14

PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DU TROUBLE DE L'USAGE

• Protocole proposé

Le protocole ne fait pas la distinction entre la prise en charge d'un patient ayant pour objectif une réduction de la consommation et celle visant l'abstinence. L'objectif thérapeutique est la réduction du *craving*.

Le protocole proposé tient compte des données de la littérature et des recommandations de la SFA.

- Première intention

- Acamprosate (AOTAL®) associé soit avec la naltrexone (REVIA®) soit avec le nalméfène (SELINCRO®)

- Vérification de l'absence de traitement morphino-mimétique associé (traitement de substitution ou antalgique) du fait de l'antagonisme des récepteurs opiacés μ .
- *Remarque* : Coût du nalméfène supérieur à celui de la naltrexone. Supériorité d'efficacité non significative.

→ Acamprosate AOTAL®

- Action sur le *craving*.
- Posologie de l'AMM : 2 comprimés le matin, un à midi et un le soir si poids < 60 kg et 2 comprimés 3 fois par jour si poids \geq 60 kg.
Chez certains patients peu observants, plan de prises hors AMM : posologie journalière répartie en 2 prises par jour.
- Prise recommandée à distance des repas si la tolérance digestive est bonne.
- Apparition de l'effet en 2 à 3 semaines.
- Effets secondaires fréquents durant les premières semaines avec résolution spontanée au bout de 15 à 21 jours : surtout nausées, diarrhées, ballonnements.

→ Naltrexone (REVIA®)

- Action sur les effets renforçants de l'alcool.
- Posologie : 1 comprimé en une prise quotidienne.
- Apparition de l'efficacité en 3 à 4 jours
- Effets secondaires surtout sédatifs, possibilité d'administrer le médicament le soir.

→ Nalméfène (SELINCRO®)

- Action sur le *craving*
- Posologie : 1 comprimé en une prise quotidienne systématique.
- Efficacité observée en 3 à 4 jours.
- Effets secondaires surtout sédatifs.

11/14

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DU TROUBLE DE L'USAGE

• Protocole proposé

- Seconde intention

▪ Baclofène (LIORESAL®) selon le cadre de la RTU :

- Renseignement du portail ANSM (<https://www.rtubaclofene.org>).
- Augmentation progressive de la posologie :
 - 0,5 comprimé de 10 mg 3 fois par jour pendant deux ou trois jours ;
 - Augmentation de la posologie de 0,5 comprimé tous les 3 jours jusqu'à la posologie d'1 comprimé 3 fois par jour ;
 - Augmentation de la posologie d'1 comprimé tous les trois jours jusqu'à l'apparition de l'effet du baclofène.
- ✓ Posologies potentiellement efficaces à partir de 90 mg par jour.
- ✓ Nécessité d'un avis addictologique au-delà de 120 mg par jour avec traçabilité dans le dossier du patient.
- ✓ Nécessité d'un avis collégial au sein d'un Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie pour toute posologie supérieure à 180 mg par jour ou 120 mg par jour pour les sujets de plus de 65 ans.
- ✓ Dose maximale de 300 mg par jour.
- Apparition de l'efficacité au 5^{ème} jour. Ces 5 premiers jours sont dominés par les effets secondaires (sédation, vertiges et troubles digestifs).
- Précautions : effet sédatif → limiter les prescriptions de BZD associées.
- Sevrage progressif pour prévenir le risque épileptique.
- Contre-indications en cas de grossesse, de trouble psychiatrique (psychose, trouble bipolaire, dépression sévère) ou d'association à d'autres traitements addictologiques.
- Prescription à éviter chez le patient inobservant.

Remarque : Le disulfirame n'ayant pas d'action directe décrite sur le craving, il n'a qu'une place limitée dans la prise en charge addictologique du trouble de l'usage d'alcool. Compte tenu de ses effets secondaires en cas de consommation d'alcool et de son absence d'action addictologique, sa prescription devra être documentée par un avis addictologique.

En cas de situation clinique complexe ou non décrite dans ce protocole, un conseil / avis peut être demandé auprès de l'Unité Fonctionnelle d'Addictologie du CH de Cadillac.

REFERENCES

Société française d'alcologie. Mésusage de l'alcool dépistage, diagnostic et traitement - Recommandation de bonnes pratiques. 2015.

Société française d'alcologie. Sevrage simple en alcool – référentiel de bonnes pratiques cliniques. 2006.

DSM-V. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^{ème} Edition. 2013.

Conférence de Consensus sur le sevrage, Alcologie, 1999.

Gauton Forgeoux M. Prise en charge de l'addiction à l'alcool : état des lieux au Centre Hospitalier de Cadillac. Th D Pharm, Limoges ; 2016.

Monographies des spécialités.

Stabilis®. <http://www.stabilis.org/>

ANNEXE

MODALITES DE PERFUSION INTRAVEINEUSE

Diazepam - Vitamines

⚠ L'utilisation de soluté glucosé est à proscrire car le glucose précipite l'apparition d'un syndrome de Gayet-Wernicke.

• Diazepam

- Dilution de 3 à 6 ampoules de Valium® 10 mg dans 2 litres de Chlorure de Sodium 0.9%, solution pour perfusion.
- Perfusion sur 24 heures en interrompant la perfusion pendant 1 ou 2 périodes de 3 heures lors de l'administration du mélange vitaminique.
- Ne pas mélanger dans le même flacon avec d'autres médicaments.
- Contrôle visuel systématique de la préparation.
- Concentration de Valium® inférieure à 0.25 mg/mL → risque de précipitation du médicament (*référence Stabils®*).

• Vitamines

- Dilution :
 - Pour une posologie de 500 mg de vitamine B1 et de 500 mg de vitamine B6 : 5 ampoules de BEVITINE® 100 mg/2 mL associées à 2 ampoules de BECILAN® 250 mg/5 mL à diluer dans 500 mL de NaCl 0,9% à perfuser en 3 heures.
 - Pour une posologie de 1000 mg de vitamine B1 et de 1000 mg de vitamine B6 : 2 perfusions de 3 heures de mélange vitaminique à diluer comme décrit ci-dessus.
- Risque de choc anaphylactique en cas d'administration de vitamine B1 par voie intraveineuse → à surveiller.
- Ne pas utiliser la vitamine B1 sous forme de BENERVA® 500 mg/5 mL (réservé pour la voie intramusculaire).
- Ne pas diluer les vitamines dans le même flacon que le diazepam → interrompre la perfusion de diazepam.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Prise en charge médicamenteuse de l'addiction à l'alcool Etat des lieux au Centre Hospitalier de Cadillac

L'alcool est la troisième cause de morbidité et de mortalité dans le monde. L'addiction à l'alcool n'est pas toujours reconnue comme une pathologie et elle est également sous-traitée.

La revue de la littérature porte sur l'efficacité des traitements addictolytiques pour l'alcool. Les associations acamprosate/naltrexone ou acamprosate/nalméfène doivent être prescrites en première intention. Le baclofène, bénéficiant d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation, est indiqué en deuxième intention.

Une étude sur les prescriptions médicamenteuses de sortie des patients hospitalisés au Centre Hospitalier de Cadillac, présentant un diagnostic codé de trouble de l'usage d'alcool, est réalisée de janvier à septembre 2015. Cette étude recense 179 patients et 232 séjours. 183 ordonnances de sortie sont analysées et les résultats confirment que l'addiction à l'alcool est sous traitée dans l'établissement : moins de la moitié des ordonnances de sortie comprend un ou plusieurs médicaments addictolytiques. La prescription des traitements addictolytiques et du sevrage éthylique ne suit pas les recommandations de bon usage : hiérarchisation des traitements, « sur-prescription » de psychotropes.

L'ensemble de ce travail a permis d'élaborer un outil d'aide à la prescription et à la validation pharmaceutique. Il se présente sous la forme d'un guide de bon usage de la prise en charge médicamenteuse des patients présentant un trouble de l'usage d'alcool ou nécessitant un sevrage éthylique.

Les perspectives suite à ce travail sont l'informatisation du guide, la réévaluation à distance des pratiques et la réalisation d'études sur les patients hospitalisés au long cours et ambulatoires.

Mots clés : addiction à l'alcool – addictolytiques – acamprosate – naltrexone – nalméfène – disulfirame – baclofène – traitement du sevrage éthylique

Medicinal treatment of alcohol addiction Situational analysis at the Cadillac Hospital

Alcohol is the third cause of morbidity and mortality worldwide. Alcohol addiction is not always recognized as a disease and is also under-treated.

The literature review focuses on the efficiency of drug for alcohol addiction. The combination acamprosate/naltrexone or acamprosate/nalmefene should be prescribed first. Baclofen, enjoying a Recommendation Temporary Use is indicated as second line treatment.

A study is carried out on hospital discharge prescriptions of patients diagnosed with alcohol use disorder at the Cadillac Hospital from January to September 2015. This study identified 179 patients and 232 stays. 183 discharge prescriptions are analyzed. The results confirm that alcohol addiction is under treated in the hospital: less than half of the discharge prescriptions contain at least one drug for the treatment of alcohol addiction. The prescription of such drugs and alcohol withdrawal medications does not follow the correct use recommendations: prioritization of treatment, "over-prescription" of psychotropic drugs.

This research has resulted in the development of prescription guidelines and a pharmaceutical validation tool. It is available in the form of a guide of good practice of drug therapy in patients with an alcohol use disorder or requiring alcohol withdrawal.

The outlook following this work is the computerization of the guide, the practice re-evaluation and further research on patients on long term hospitalization and on ambulatory care.

Keywords : alcohol addiction – pharmacotherapies for alcohol use disorders - acamprosate - naltrexone – nalmefene – disulfiram – baclofen – treatment of alcohol withdrawal syndrome