Thèse d’exercice

Université de Limoges

Faculté de Pharmacie

Année 2025 Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement
le 18 juin 2025
Par
Julie Beau

Les nouvelles pistes médicamenteuses dans le traitement du trouble de l’usage de l’alcool

Thèse dirigée par M. le Dr André NGUYEN et Mme le Pr Catherine FAGNERE

Examinateurs :

Mme le Professeur Catherine FAGNERE, Présidente
Professeur des Universités - Universitaire, Faculté de Pharmacie de Limoges

M. le Docteur André NGUYEN, Juge
Pharmacien, coordonnateur général COREADD

M. le Professeur Nicolas PICARD, Juge
Professeur des Universités - Hospitalo-Universitaire, Faculté de Pharmacie de Limoges

Mme le Docteur Céline MOLITON-MONTOIS, Juge
Pharmacien titulaire d’officine

Thèse d’exercice

Université de Limoges

Faculté de Pharmacie

Année 2025 Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement
le 18 juin 2025
Par Julie Beau

Les nouvelles pistes médicamenteuses dans le traitement du trouble de l’usage de l’alcool

Thèse dirigée par M. le Dr André NGUYEN et Mme le Pr Catherine FAGNERE

Examinateurs :

Mme le Professeur Catherine FAGNERE, Présidente
Professeur des Universités - Universitaire, Faculté de Pharmacie de Limoges

M. le Docteur André NGUYEN, Juge
Pharmacien, coordonnateur général COREADD

M. le Professeur Nicolas PICARD, Juge
Professeur des Universités - Hospitalo-Universitaire, Faculté de Pharmacie de Limoges

Mme le Docteur Céline MOLITON-MONTOIS, Juge
Pharmacien titulaire d’officine

Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1er octobre 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur LÉGER David

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. JOST Jérémy	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. PICARD Nicolas	Physiologie et pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie (jusqu'au 01/07/2025)	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire

Licence CC BY-NC-ND 3.0

M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
Mme POUGET Christelle	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques
Mme VIANA Marylène	Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme DEMIOT Claire-Élise (*)	Physiologie et pharmacologie

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme BEAUBRUN-GIRY Karine	Pharmacie galénique
Mme BÉGAUD Gaëlle (*)	Chimie analytique et bromatologie
M. BILLET Fabrice	Physiologie et pharmacologie
Mme BONAUD Amélie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. CALLISTE Claude	Biophysique et mathématiques
M. CHEMIN Guillaume	Biochimie et biologie moléculaire
Mme CLÉDAT Dominique	Chimie analytique et bromatologie
M. COMBY Francis	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme DAMOUR Alexia	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. FABRE Gabin	Biophysique et mathématiques
M. LABROUSSE Pascal (*)	Botanique et cryptogamie

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Mme LAVERDET Betty	Pharmacie galénique
M. LAWSON Roland	Physiologie et pharmacologie
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VEDRENNE Nicolas	Toxicologie
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

Mme RAKOTOMANGA Iharilanto Patricia Andrianjafy	Chimie analytique et bromatologie
Mme SALMI Djouza	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Professeur émérite

M. DESMOULIÈRE Alexis Physiologie et pharmacologie

(à partir du 05/10/2024)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Remerciements

A mon directeur de thèse, le Docteur André NGUYEN, pour avoir accepté de m'encadrer dans la rédaction de cette thèse. Je vous remercie pour votre investissement, votre réactivité et pour le temps que vous avez consacré à la correction de mon travail. Votre expertise et vos précieux conseils m'ont guidé et m'ont été indispensables dans l'élaboration de cette thèse.

A ma co-directrice de thèse et présidente du jury, le Professeur Catherine FAGNERE, pour m'avoir accordé votre confiance et accepté de m'accompagner aux côtés du Docteur Nguyen. Je vous remercie également pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet et au temps que vous avez consacré à la correction de mon travail.

A mon juge, le Professeur Nicolas PICARD, pour l'enthousiasme que vous avez montré à prendre part à mon jury. Je vous remercie également pour ces années d'enseignement au sein de la faculté qui m'ont donné de nombreuses connaissances nécessaires à la pratique du métier de pharmacien d'officine.

A mon juge, le Docteur Céline MOLITON-MONTOIS, pour avoir accepté de faire partie de mon jury et pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Je vous remercie également pour m'avoir accueillie durant mes stages officinaux, desquels je garde un très bon souvenir, et pour m'avoir transmis votre amour pour le métier de pharmacien d'officine.

A toute l'équipe de la pharmacie Couturier, pour m'avoir accueillie pendant mes années d'études et m'avoir encadrée pendant mon stage de sixième année. Un grand merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises et pour m'avoir formée au métier de pharmacien d'officine.

A mon père, pour avoir toujours cru en moi et avoir su me remettre dans le droit chemin lorsque je doutais de mes capacités. Merci de toujours avoir le mot juste et de m'apporter du réconfort lorsque j'en ai besoin. Je suis extrêmement fière et reconnaissante de tout ce que tu m'as apporté.

A ma mère, dont le parcours est une source d'inspiration, et qui a contribué à mon évolution et à faire de moi la personne que je suis aujourd'hui.

A Loris, mon petit frère, pour ton soutien inconditionnel et ta fierté qui me poussent à me surpasser chaque jour. Merci d'avoir toujours été présent dans les bons comme dans les mauvais moments. Tu es ma plus grande force.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

A Manon et Luna, mes amies, pour avoir été là pour moi lorsque j'en avais besoin. Merci pour tous les bons moments passés ensemble et pour ces belles années de fac qui n'auraient pas eu la même saveur sans vous.

A Agathe, merci pour tous ces bons moments passés ensemble. Merci de ton soutien lors de nos journées BU et de tes conseils avisés pour la rédaction de ma thèse.

A Corentin, mon partenaire et mon soutien le plus fidèle. Merci de toujours croire en moi, de veiller sur moi et d'être l'épaule sur laquelle je peux me reposer. Merci de donner à la vie un goût meilleur, et d'être tout simplement la personne que tu es.

A tous mes autres amis et membres de ma famille qui se reconnaîtront, merci d'avoir contribué de près ou de loin à la rédaction de ma thèse.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Droits d’auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : *http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/*

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Liste des abréviations

ADH : Alcool Déshydrogénase

ALDH : Acétaldéhyde Déshydrogénase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

CBD : Cannabidiol

CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

DMT : N, N-diméthyltryptamine

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual 5

FDA : Food & Drug Administration

g : grammes

GABA : Acide Gamma-AminoButyrique

GHB : Acide Gamma-HydroxyButyrique

IMAO : Inhibiteur des MonoAmines Oxydase

JAMA : Journal of the American Medical Association

kg : kilogrammes

L : litres

LSD : Acide Lysergique Diéthylamine

MDMA : 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine

mg : milligrammes

ml : millilitres

NAC : N-acétylcystéine

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PIB : Produit Intérieur Brut

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SFA : Société Française d'Alcoologie

SSE : Statut Socio-Économique

THC : Δ-9-tétrahydrocannabinol

TUA : Trouble de l'Usage de l'Alcool

UE : Union Européenne

µg : microgrammes

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des matières

Introduction 19
I. Avant-propos – Place de l'alcool dans le monde 21
I.1. Définitions des termes employés 21
I.2. Épidémiologie du mésusage de l'alcool au niveau mondial 22
I.2.1. Consommation dans les pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) 22
I.2.2. Effet Pareto appliqué à la consommation d'alcool 23
I.2.3. Initiation et consommation d'alcool à risque chez les jeunes 23
I.2.4. Impact des suralcoolisations épisodiques sur la consommation moyenne 23
I.2.5. Influence des religions et cultures sur la consommation et le type d'alcool consommé 24
I.2.6. Lien entre statut socio-économique (SSE) et consommation d'alcool 25
I.3. L'alcool, un problème de santé publique mondiale ? 25
I.3.1. Les conséquences sanitaires de l'alcool 25
I.3.1.1. Des répercussions sur la santé des consommateurs 25
I.3.1.2. L'alcool à l'origine de nombreux décès 26
I.3.1.3. Une charge de morbidité élevée en lien avec le niveau de consommation 26
I.3.2. Les conséquences sociales de l'alcool 26
I.3.2.1. Un risque plus important d'accidents de la voie publique 26
I.3.2.2. Un facteur de risque pour les violences domestiques et sexuelles 26
I.3.2.3. Une modification des comportements entraînant des préjudices pour autrui 27
I.3.2.4. Une vulnérabilité des jeunes face aux effets néfastes de l'alcool 27
I.3.2.5. Une hausse des hospitalisations 27
I.3.2.6. Un risque accru d'accidents du travail 27
I.3.3. Les conséquences économiques de l'alcool 28
I.3.3.1. Coûts liés aux effets externes 28
I.3.3.2. Coûts liés aux violences domestiques et sexuelles 28
I.3.3.3. Coûts liés à l'absentéisme et à la perte de productivité au travail 28
I.4. Un statut réglementaire qui diffère selon les pays 29
I.4.1. L'alcool soumis à un système de taxation particulier 29
I.4.2. Une politique de prix minimum instaurée dans plusieurs pays 30
I.4.3. Des disparités territoriales concernant la politique de vente à perte 30
I.4.4. L'instauration de marges bénéficiaires minimums dans certains pays 30
I.4.5. Une définition du verre standard différente selon les pays 30
I.4.6. Un âge minimal légal qui diffère entre les pays 30
I.4.7. Un taux maximal autorisé dans le sang différent selon les pays 31
I.4.8. L'alcool et les disparités autour de la publicité dans les pays de l'OCDE 32
I.5. Diversité des schémas thérapeutiques et des traitements médicamenteux 32
I.5.1. Recommandations pour le traitement médicamenteux du TUA dans plusieurs pays 33
I.5.1.1. Exemple des États-Unis 33
I.5.1.2. Exemple du Canada 33
I.5.1.3. Exemple de l'Australie 34
I.5.2. La place des Benzodiazépines au long cours dans le traitement du TUA 34
II. Les médicaments actuels du traitement de l'alcoolo-dépendance 36

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.1. Définition de l'addiction 36
II.2. Le trouble de l'usage de l'alcool 37
II.2.1. Définition 37
II.2.1.1. Le non-usage 37
II.2.1.2. L'usage à faible risque 38
II.2.1.3. L'usage à risque 38
II.2.1.4. L'usage nocif 38
II.2.1.5. L'usage avec dépendance 38
II.2.2. Principe de la prise en charge 40
II.2.3. Le soutien thérapeutique 41
II.2.3.1. L'alliance thérapeutique 41
II.2.3.2. Le soutien de l'entourage 41
II.2.4. Les approches psychosociales 41
II.2.4.1. Les interventions brèves 41
II.2.4.2. Les entretiens motivationnels et thérapies cognitivo-comportementales 42
II.2.4.3. Les interventions spécialisées 42
II.2.5. La place du médicament dans la prise en charge 43
II.2.5.1. Sevrage ambulatoire par benzodiazépine 43
II.2.5.2. L'hydratation 43
II.2.5.3. Supplémentation vitaminique 43
II.2.5.4. Traitement médicamenteux au long cours 44
II.3. Les mécanismes et récepteurs intervenants dans le phénomène d'addiction 44
II.3.1. Action sur le système dopaminergique 47
II.3.2. Action sur le système GABAergique 48
II.3.3. Action sur le système glutamatergique 48
II.3.4. Action sur le système cholinergique 48
II.3.5. Action sur le système opioïde endogène 49
II.3.6. Action sur le système sérotoninergique 49
II.4. Évolution de la prise en charge médicamenteuse de l'alcoolo-dépendance en France 50
II.4.1. Principe de la prise en charge médicamenteuse au cours des dernières années 50
II.4.2. Les deux types de prise en charge médicamenteuse 50
II.4.2.1. Le maintien de l'abstinence 50
II.4.2.1.1. Acamprosate, Aotal® 50
II.4.2.1.2. Naltrexone, Revia® 52
II.4.2.1.3. Disulfirame, Esperal® 52
II.4.2.2. La réduction de la consommation 54
II.4.2.2.1. Nalméfène, Selincro® 54
II.4.2.2.2. Baclofène, Baclocur® 55
III. Les pistes médicamenteuses du traitement de l'alcoolo-dépendance 58
III.1. Les psychédéliques 58
III.1.1. Historique, classification et renaissance scientifique des psychédéliques 59
III.1.2. Les psychédéliques et leur potentiel thérapeutique 59
III.1.3. Les psychédéliques classiques 60
III.1.3.1. L'acide lysergique diéthylamine (LSD) 60
III.1.3.1.1. Caractéristiques 60
III.1.3.1.2. Potentiel thérapeutique et études cliniques 61
III.1.3.1.3. Limites et incohérences des études 62

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.1.3.2. La psilocybine 62
III.1.3.2.1. Caractéristiques....62
III.1.3.2.2. Doses et effets....62
III.1.3.2.3. Mécanisme d'action....62
III.1.3.2.4. Etudes cliniques et potentiel thérapeutique....63
III.1.3.2.5. Limites des études et perspectives....64
III.1.3.3. La mescaline....64
III.1.3.3.1. Caractéristiques....64
III.1.3.3.2. Structure chimique et effets....64
III.1.3.3.3. Mécanisme d'action....65
III.1.3.3.4. Utilisation traditionnelle et législation....65
III.1.3.3.5. Etudes cliniques et potentiel thérapeutique....65
III.1.3.3.6. Limites et perspectives de recherche....65
III.1.3.4. La N,N-diméthyltryptamine (DMT)....65
III.1.3.4.1. Caractéristiques....66
III.1.3.4.2. Mécanisme d'action....66
III.1.3.4.3. Administration et biodisponibilité....66
III.1.3.4.4. Potentiel thérapeutique et recherches cliniques....66
III.1.3.4.5. Sécurité d'emploi et contre-indications....67
III.1.3.4.6. Résultats....67
III.1.3.5. Effets indésirables....67
III.1.4. Les psychédéliques atypiques....67
III.1.4.1. La kétamine....68
III.1.4.1.1. Caractéristiques et potentiel thérapeutique....68
III.1.4.1.2. Mécanisme d'action....68
III.1.4.1.3. Etudes cliniques et résultats....68
III.1.4.1.4. Conclusion et perspectives....69
III.1.4.2. L'ibogaïne....69
III.1.4.2.1. Origine et mécanisme d'action....69
III.1.4.2.2. Utilisation traditionnelle et historique....70
III.1.4.2.3. Etudes cliniques et résultats....70
III.1.4.2.4. Effets indésirables et sécurité....70
III.1.4.2.5. Conclusion et perspectives....71
III.1.4.3. La 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA)....71
III.1.4.3.1. Caractéristiques....71
III.1.4.3.2. Mécanisme d'action....72
III.1.4.3.3. Effets et pharmacocinétique....72
III.1.4.3.4. Etudes cliniques....72
III.1.4.3.5. Effets indésirables et sécurité d'emploi....72
III.1.4.3.6. Conclusion et perspectives....73
III.2. Les cannabinoïdes....73
III.2.1. Le cannabis, ses récepteurs et ses composés actifs....73
III.2.1.1. Rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament sur l'utilisation du cannabis médical dans le traitement du TUA....74
III.2.1.2. Absence de consensus scientifique et précautions d'usage....75
III.2.2. Le cannabidiol (CBD)....75
III.2.2.1. Pharmacocinétique et administration du CBD....75
III.2.2.2. Statut légal et effets psychotropes....76

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.2.2.3. Mécanisme d'action 76
III.2.2.4. Métabolisme et interactions médicamenteuses 76
III.2.2.5. Médicaments à base de CBD 76
III.2.2.6. Etudes cliniques chez l'Homme et l'animal 76
III.2.2.7. Conclusion 77
III.2.3. Le ∆-9-tétrahydrocannabinol (THC) 78
III.2.3.1. Caractéristiques et mécanisme d'action 78
III.2.3.2. Données cliniques disponibles 78
III.2.3.3. Conclusion sur l'intérêt thérapeutique 78
III.3. Les antiépileptiques 79
III.3.1. Le topiramate 79
III.3.1.1. Mécanisme d'action 79
III.3.1.2. Autorisation de mise sur le marché dans certains pays 79
III.3.1.3. Etudes cliniques 80
III.3.1.4. Conclusion 80
III.3.2. La gabapentine 80
III.3.2.1. Mécanisme d'action 81
III.3.2.2. Autorisation de mise sur le marché 81
III.3.2.3. Etudes cliniques 81
III.3.2.4. Précautions d'usage et conclusion 82
III.3.3. L'acide valproïque 82
III.3.3.1. Mécanisme d'action 82
III.3.3.2. Etudes cliniques 82
III.3.3.3. Limites et conclusion 83
III.3.4. La carbamazépine 83
III.3.4.1. Mécanisme d'action 83
III.3.4.2. Etudes cliniques 83
III.3.4.3. Résultats 84
III.4. Le gamma-hydroxybutyrate (GHB) 84
III.4.1. Historique et statut règlementaire 84
III.4.2. Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques 85
III.4.3. Etudes cliniques 85
III.4.4. Limites et controverses 86
III.5. La varénicline 87
III.5.1. Mécanisme d'action 87
III.5.2. Utilisation et potentiel thérapeutique 87
III.5.3. Etudes cliniques 87
III.5.4. Résultats 88
III.6. La N-acétylcystéine 88
III.6.1. Propriétés et mécanisme d'action 88
III.6.2. Etudes cliniques sur le TUA et les comorbidités associées 89
III.6.3. Perspectives et tolérance 89
III.7. La mifépristone 90
III.7.1. Propriétés pharmacologiques 90
III.7.2. Mécanisme d'action 90
III.7.3. Etudes cliniques 90
III.7.4. Perspectives thérapeutiques 91
III.8. La prazosine 91

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.8.1. Mécanisme d'action 91
III.8.2. Etudes cliniques 91
III.8.3. Intérêt thérapeutique et perspectives 92
III.9. Les thérapies géniques 92
III.9.1. Thérapies ciblant la dopamine 92
III.9.2. Modification génétique du transporteur de la sérotonine 92
III.9.3. Intérêt thérapeutique et perspectives 93
III.10. L'ondansétron 93
III.10.1. Mécanisme d'action 94
III.10.2. Données cliniques disponibles 94
III.10.3. Conclusion 94
IV. Discussion autour des traitements 97
IV.1. Limites des médicaments actuels 97
IV.1.1. Limites méthodologiques des études cliniques 97
IV.1.1.1. Des échantillons peu représentatifs 97
IV.1.1.1.1. Sévérité du trouble restreinte 97
IV.1.1.1.2. Âges homogènes 97
IV.1.1.1.3. Caractéristiques sociodémographiques limitées 97
IV.1.1.1.4. Motivation des patients surestimée 98
IV.1.1.2. Une durée de suivi limitée 98
IV.1.1.3. Interférences liées aux soins psychosociaux 99
IV.1.1.4. Interférences liées à la co-administration d'autres molécules 99
IV.1.1.5. Critères d'évaluation insuffisamment fiables 99
IV.1.1.6. Des approches méthodologiques à revoir 99
IV.1.2. Limites spécifiques aux traitements médicamenteux 100
IV.1.2.1. Une variabilité interindividuelle non négligeable 100
IV.1.2.2. Des facteurs limitant l'adhésion au traitement 100
IV.1.2.3. Une utilisation thérapeutique limitée chez certains patients 101
IV.2. Pertinence des nouvelles pistes médicamenteuses 101
IV.2.1. Pertinence des molécules étudiées 101
IV.2.1.1. Les psychédéliques 101
IV.2.1.2. Les cannabinoïdes : un intérêt limité voire contre-productif 102
IV.2.1.3. Les antiépileptiques : des molécules multifonctionnelles 102
IV.2.1.3.1. Topiramate et Gabapentine 102
IV.2.1.3.2. Autres molécules : carbamazépine, acide valproïque 103
IV.2.1.4. Le GHB : une molécule controversée mais intéressante 103
IV.2.1.5. La varénicline : une option pour les patients polyaddicits 103
IV.2.1.6. La N-acétylcystéine : une piste prometteuse mais encore expérimentale 103
IV.2.1.7. La mifépristone : une approche innovante encore à valider 104
IV.2.1.8. La prazosine : un espoir ciblé pour les formes sévères du TUA 104
IV.2.1.9. Les thérapies géniques : un espoir thérapeutique au stade exploratoire 105
IV.2.1.10. L'ondansétron : une bonne alternative pour certains profils 105
IV.2.2. Limites méthodologiques des études disponibles 105
IV.2.2.1. Echantillons de petites tailles 105
IV.2.2.2. Comparabilité limitée des études 106
IV.2.2.3. Manque de données de sécurité 106
IV.2.2.4. Critères d'inclusion et d'exclusion encore flous 106
IV.2.2.5. Mesures d'efficacité variables 107

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.2.2.6. Complexité de mener des études avec certaines molécules 107
IV.3. Risque de mésusage lié à ces molécules 107
IV.3.1. Psychédéliques : un faible risque d'abus mais à encadrer 107
IV.3.2. Cannabinoïdes : des risques non négligeables 107
IV.3.3. Antiépileptiques : un profil de sécurité variable 108
IV.3.4. GHB : un risque d'abus élevé, nécessité d'un usage strictement encadré 108
IV.3.5. Varénicline : une sécurité d'emploi rassurante 108
IV.3.6. N-acétylcystéine : un faible risque de mésusage 108
IV.3.7. Mifépristone : risque faible mais surveillance importante 108
IV.3.8. Prazosine : un profil de sécurité d'emploi favorable 109
IV.3.9. Thérapies géniques : risque de mésusage quasi inexistant 109
IV.3.10. Ondansétron : aucun signe de dépendance 109
Conclusion 110
Références bibliographiques 111
Annexes 126
Serment De Galien 130

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des illustrations

Figure 1 : Consommation moyenne d'alcool pur en litres par adulte et par an dans les pays de l'OCDE sur l'année 2019 22
Figure 2 : Consommation moyenne d'alcool pur en litres par adulte et par an répartie par type d'alcool et niveaux de risque des pays de l'OCDE sur l'année 2014 24
Figure 3 : Droits d'accises répartis en trois terciles dans les pays de l'OCDE....29
Figure 4 : Âge minimal légal pour la vente d'alcool sur place et à emporter....31
Figure 5 : Taux d'alcool maximal autorisé dans différents pays pour la population générale 32
Figure 6 : Non-usage, usages, mésusages et troubles de l'usage de l'alcool 37
Figure 7 : Les 11 critères d'évaluation d'un trouble de l'usage d'une substance 39
Figure 8 : Arbre décisionnel de prise en charge du mésusage de l'alcool....40
Figure 9 : Systèmes de neurotransmissions altérés par une consommation aiguë et chronique d'alcool 46
Figure 10 : Structure de l'acamprosate, de la taurine et du GABA 51
Figure 11 : Métabolisme de l'éthanol 53
Figure 12 : Structure chimique du LSD 60
Figure 13 : Structure chimique de la psilocybine....62
Figure 14 : Structure chimique de la mescaline 64
Figure 15 : Structure chimique du DMT 65
Figure 16 : Structure chimique de la kétamine....68
Figure 17 : Structure chimique de l'ibogaïne....69
Figure 18 : Structure chimique de la MDMA 71
Figure 19 : Structure chimique du CBD 75
Figure 20 : Structure chimique du THC et de l'anandamide....78
Figure 21 : Structure chimique du topiramate 79
Figure 22 : Structure chimique de la gabapentine....80
Figure 23 : Structure chimique du valproate de sodium 82
Figure 24 : Structure chimique de la carbamazépine 83
Figure 25 : Structure chimique de l'oxybate de sodium....84
Figure 26 : Structure chimique de la varénicline 87
Figure 27 : Structure chimique de la N-acétylcystéine 88
Figure 28 : Structure chimique de la mifépristone....90
Figure 29 : Structure chimique de la prazosine....91
Figure 30 : Structure chimique de l'ondansétron....93

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Introduction

C'est en 1849 que la notion d'alcoolisme chronique fut introduite pour la première fois par le docteur suédois Magnus Huss (1). À la fin du XIX^{e} siècle, les nombreuses évolutions imposées par la révolution industrielle française entraînent une forte hausse des consommations d'alcool. C'est ainsi qu'en 1872 est fondée l'Association française de lutte contre les boissons alcoolisées par plusieurs partisans de l'Académie de Médecine et des Sciences, dont Louis Pasteur et Claude Bernard. Les années 1870 marquent donc le début de la lutte contre l'alcoolodépendance en France, avec la reconnaissance de l'alcoolisme comme un réel problème de santé publique (2).

Avant cette période, le traitement de l'alcoolisme reposait davantage sur des principes sociaux et moraux que sur des approches médicales concrètes, rendant la prise en charge relativement rudimentaire. Depuis les années 1870, les campagnes de lutte contre l'alcoolisme prônent un usage modéré d'alcool, plutôt que l'abstinence totale. Les dangers d'une consommation excessive d'alcool sont également mis en avant auprès de la population et enseignés à l'école. Toutefois, à cette époque, l'idée d'introduire un traitement médicamenteux pour prendre en charge cette pathologie n'était pas envisagée. En conséquence, le développement de substances thérapeutiques pour traiter le trouble de l'usage de l'alcool (TUA) n'a débuté que bien plus tard et reste, encore à ce jour, limité (3).

Malgré un regain d'intérêt pour la recherche, les dernières spécialités commercialisées furent mises sur le marché dans les années 2010. La première molécule à obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été le disulfirame (Esperal®) dans les années 1950. Il fut durant de nombreuses années le médicament de référence pour le traitement de l'alcoolo-dépendance, étant le seul disponible en France à cette époque. Malgré les contestations au sujet de son effet pharmacologique particulier, qui provoque chez le patient un effet antabuse, sa notoriété n'a pas été entachée par l'apparition de deux nouvelles molécules dans les années 1990 : l'acamprosate (Aotal®) et la naltrexone (Revia®) (4). Ce n'est ensuite que dans les années 2010, en 2013 pour le nalméfène (Selincro®) et en 2018 pour le baclofène (Baclocur®), que ces deux molécules ont obtenu une AMM dans la réduction de la consommation d'alcool. C'est ainsi, avec l'arrivée de ces deux nouvelles spécialités sur le marché, qu'une nouvelle stratégie de prise en charge voit le jour (5,6).

La popularité du Disulfirame, associée à la stigmatisation de l'alcoolisme, peut expliquer le manque d'intérêt pour le développement de nouvelles molécules et donc la rareté des traitements médicamenteux disponibles. En effet, historiquement, l'alcoolodépendance n'était pas considérée comme une pathologie requérant un traitement pharmacologique. De ce fait, les prescriptions médicamenteuses étaient peu nombreuses et l'intérêt pour la recherche quasiment inexistant. De plus, l'addiction à l'alcool est parfois perçue comme la conséquence d'un trouble psychiatrique dont la résolution dépendrait uniquement de la volonté du patient et/ou de la prescription d'un médicament psychiatrique (7).

Une méta-analyse de nombreuses études, publiée dans le *Journal of the American Medical Association* (JAMA) a mis en évidence que l'efficacité des substances thérapeutiques sur le trouble de l'usage de l'alcool, actuellement sur le marché, était faible à modérée aussi bien en ce qui concerne la fréquence de consommation que la quantité d'alcool consommée. De plus, cette étude met l'accent sur les limites de la recherche actuelle. En effet, 10 % des patients inclus dans ces études ne correspondent pas aux critères du *Diagnostic and Statistical Manual 5 (*DSM-5) et il s'agit majoritairement d'hommes quadragénaires. Sous cette approche, il

Licence CC BY-NC-ND 3.0

devient difficile d’appréhender l’ensemble de la population souffrant de TUA et de traiter de ses différentes formes (8).

Face à une consommation d’alcool qui ne diminue pas et qui reste au-delà des seuils de risque pour 22 % des Français en 2021, la recherche de nouvelles spécialités thérapeutiques relève d’un enjeu majeur de santé publique. Le TUA fait partie des premières causes d’hospitalisation en médecine, chirurgie et odontologie avec, en 2012, plus de 580 000 hospitalisations liées à un problème d’alcool, soit 2,2 % des hospitalisations totales de ce secteur cette année-là. De récentes études concernant des spécialités thérapeutiques n’ayant pas encore d’AMM dans le traitement du TUA s’avèrent encourageantes. L’inclusion de populations cibles dans la recherche, ainsi que l’intérêt porté au vécu des patients, à leurs ressentis et aux conséquences sur leur quotidien, laisse entrevoir une avancée considérable (8,9).

Dans cet écrit, nous explorerons dans un premier temps la place de l'alcool à l'échelle mondiale. Ensuite, nous aborderons le TUA, les mécanorécepteurs impliqués dans l'addiction et les différents traitements médicamenteux actuellement sur le marché. Puis, nous examinerons les nouvelles pistes thérapeutiques potentielles pour la prise en charge de la dépendance à l'alcool. Enfin, nous analyserons les limites des traitements actuels, l'intérêt des nouvelles approches médicamenteuses, ainsi que leur possible utilisation et risque de mésusage.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I. Avant-propos – Place de l'alcool dans le monde

I.1. Définitions des termes employés

Suralcoolisation épisodique, épisodes de surconsommation excessive ou *binge drinking* : consommation occasionnelle et massive durant laquelle il est ingéré au minimum 6 verres d'alcool (soit environ 60 grammes d'alcool pur) en un temps très court (10).

Usage/consommation à faible risque : consommation ponctuelle qui se situe en dessous des repères de consommation et qui n'a pas de conséquences repérables sur le consommateur (11).

Usage/consommation à risque : consommation ponctuelle ou régulière qui se situe au-dessus des repères de consommation, ou qui se situe en dessous mais lors de situation présentant un danger comme le travail ou la conduite. N'induit pas de conséquences médicales ou psychologiques immédiates mais peut en entrainer si la consommation est poursuivie (12).

Usage/consommation nocive ou dangereuse : consommation qui provoque au moins une conséquence médicale, sociale ou psychologique sans induire de dépendance (12).

Dépendance : perte de contrôle sur la consommation qui devient de plus en plus fréquente et qui induit des dommages physiques, psychologiques et sociaux visibles. C'est la forme la plus sévère des TUA (11,12).

Mésusage : réunit les types d'usage qui entraînent des conséquences physiques, psychologiques et sociales et ceux qui sont susceptibles d'en entraîner, c'est-à-dire l'usage à risque, l'usage nocif et la dépendance (11).

Troubles de l'usage de l'alcool (TUA) : consommation qui se situe au-dessus des repères de consommation et pour laquelle il existe des conséquences physiques, psychologiques et sociales visibles. Ils englobent l'usage nocif et la dépendance (11).

Morbidité : nombre de personnes atteintes d'une pathologie dans une population donnée à une période donnée (13).

Mortalité : nombre de décès observé pour une pathologie dans une population donnée à une période donnée (14).

Syndrome de sevrage alcoolique : conséquence de la dépendance physique. Il se manifeste par des tremblements, des crises convulsives, des hallucinations. Dans les cas les plus sévères, le pronostic vital peut être engagé avec l'apparition d'une instabilité végétative appelée *delirium tremens* (12,15).

Effet rebond : réapparition plus intense de symptômes présents avant le début du traitement et que le médicament visait à traiter, notamment l'anxiété et l'insomnie (16).

Tolérance : nécessité d'augmenter les quantités d'alcool consommées pour obtenir l'effet escompté ; ou effet de l'alcool atténué malgré la consommation d'une même quantité d'alcool (11).

Déprescription : réduction de la dose ou arrêt d'un médicament par le prescripteur lorsque le risque est jugé supérieur au bénéfice apporté par le médicament.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.2. Épidémiologie du mésusage de l’alcool au niveau mondial

Il persiste un manque d’information chez les usagers sur les dangers de l’alcool. En effet, actuellement les consommateurs entretiennent encore des croyances erronées et possèdent une connaissance limitée des risques qu’ils encourent en consommant de l’alcool. Un grand nombre d'usagers ne sont pas conscients de ce qu'est une consommation à risque, ni de la manière de la quantifier. Cette méconnaissance empêche les consommateurs de faire des choix rationnels au sujet de leur consommation. Cela résulte souvent d'une diffusion insuffisante des informations par les médias et les pouvoirs publics. Tous les pays ne possèdent pas forcément de directives en ce qui concerne l’alcool. De plus, même lorsque des directives sont en place, elles ne sont pas toujours bien comprises par le consommateur (17).

I.2.1. Consommation dans les pays de l’Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE)

En 2019, la quantité moyenne d’alcool pur consommée par an dans les pays de l’OCDE est de 8,6 litres. Parmi les pays ayant les plus fortes consommations nous retrouvons : l’Estonie, l’Autriche, la République tchèque et la France. La consommation moyenne d’alcool pur par adulte et par an au sein de ces pays est de 11,6 litres. A l’opposé, les pays ayant la consommation la plus faible sont Israël, le Costa Rica et la Turquie avec une consommation moyenne de 2,5 litres d’alcool pur par adulte et par an *(figure 1)* (18).

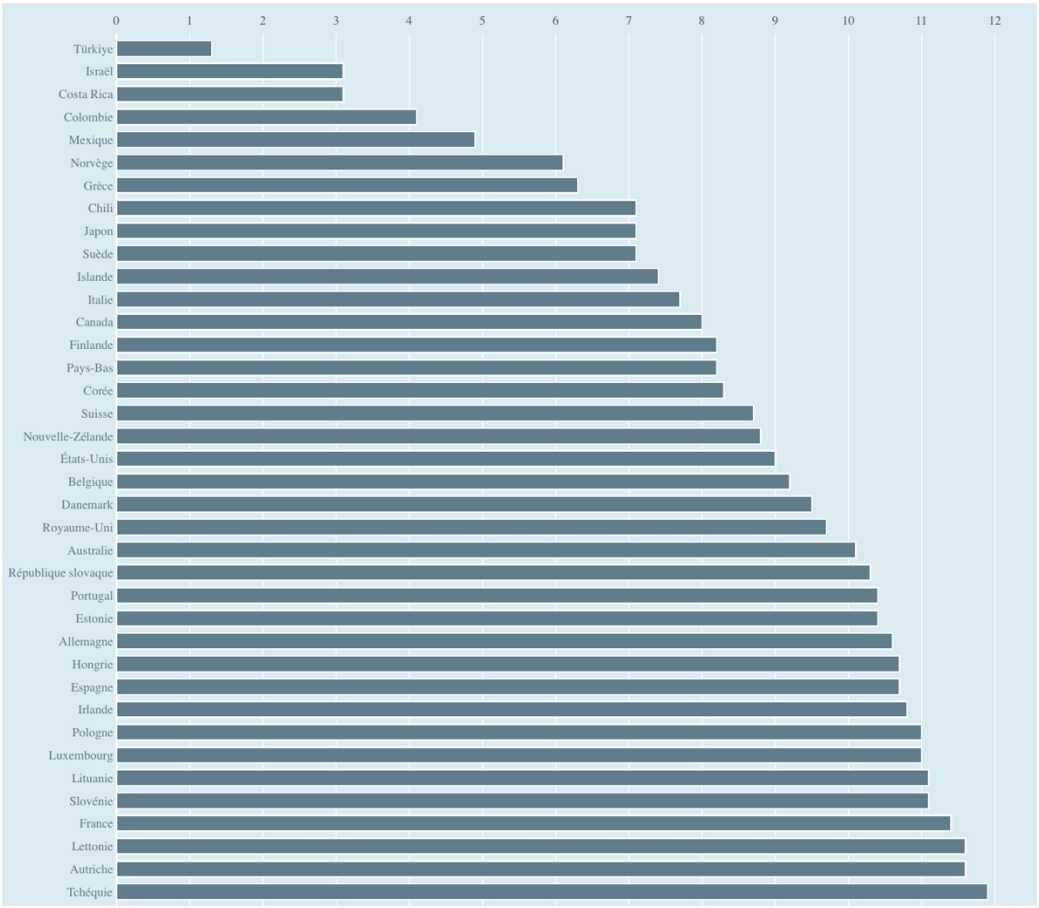


Figure 1 : Consommation moyenne d'alcool pur en litres par adulte et par an dans les pays de l’OCDE sur l'année 2019

Source : Explorateur des données de l’OCDE – Consommation d’alcool (18)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Au cours des 20 dernières années, nous observons une tendance à la diminution de la consommation d'alcool. En revanche, nous retrouvons le cas inverse dans certains pays d'Europe du Nord, comme en Islande, en Finlande, en Norvège ou encore en Suède, avec une hausse de la consommation pouvant aller jusqu'à 50 %. Il en va de même pour Israël, la Pologne, le Brésil, l'Inde et la Chine qui voient leurs consommations à la hausse (17).

I.2.2. Effet Pareto appliqué à la consommation d'alcool

Selon plusieurs études, l'effet Pareto serait également applicable à la consommation d'alcool. L'effet Pareto, ou règle des 80/20, implique qu'en moyenne 80 % d'un résultat provient de 20 % de la population. Ces études montrent que 20 % des plus grands consommateurs d'alcool consomment environ 80 % des boissons alcoolisées dans le monde (19). Les proportions varient cependant selon les pays. Par exemple, entre 2015 et 2018 aux États-Unis, 5 % des plus gros consommateurs buvaient plus de 35 % de l'alcool du pays. Au Royaume-Uni, 14 % des plus grands buveurs consomment 51 % de la totalité des boissons alcoolisées. En France, c'est 31 % de l'alcool total présent sur le territoire qui est consommé par 5 % des plus grands consommateurs (20).

I.2.3. Initiation et consommation d'alcool à risque chez les jeunes

En France, l'initiation à l'alcool intervient de plus en plus tôt chez les jeunes femmes, qui tendent à rejoindre les hommes en termes de consommation. Néanmoins, le nombre de jeunes hommes consommateurs diminue, tandis qu'il augmente chez les femmes de plus de 35 ans, d'après le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire de Santé Publique France (23 janvier 2024). À l'international, des études en Angleterre, en Suisse, et au Royaume-Uni montrent également une hausse des consommations à risque chez les jeunes adultes (17,21).

Aux États-Unis, une étude menée en 2023 publiée dans le *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* sur des jeunes de 18 à 25 ans a permis de démontrer que 28,7 % ont eu une consommation excessive d'alcool au cours du mois précédent. L'étude révèle que 5,1 % des étudiants et 8,4 % des jeunes adultes ayant quitté le lycée quelques années auparavant ont consommé plus de 10 verres d'alcool lors d'une occasion au cours des dernières semaines (22). Ces consommations précoces augmentent le risque de comportements à risque, de surconsommation excessive, ainsi que de polyconsommation de substances comme le tabac ou d'autres drogues (17).

I.2.4. Impact des suralcoolisations épisodiques sur la consommation moyenne

La fréquence des épisodes de suralcoolisation épisodique ou *binge drinking* augmente en raison du faible coût et de l'accessibilité de l'alcool, ainsi que du développement d'une tolérance par les consommateurs. En Roumanie, où le *binge drinking* est une pratique répandue, la consommation moyenne a augmenté de 3,9 litres par personne et par an en une vingtaine d'années.

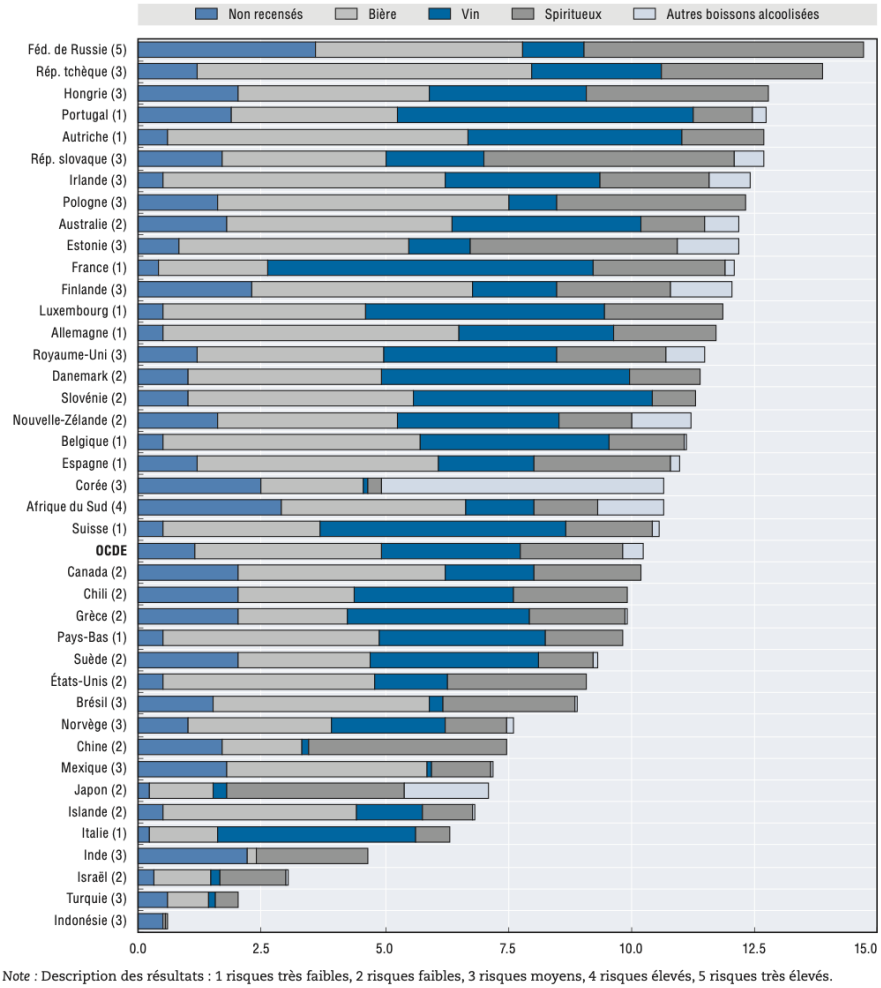
Toutefois, certains pays, autrefois marqués par une forte prévalence de *binge drinking* tels que l'Angleterre, l'Allemagne, et l'Irlande, montrent une diminution de cette pratique. Globalement, une certaine harmonie des habitudes de consommation semble s'installer en Europe, bien que la surconsommation ponctuelle d'alcool soit toujours plus répandue en Europe du Nord (17).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.2.5. Influence des religions et cultures sur la consommation et le type d'alcool consommé

Les croyances religieuses jouent un rôle déterminant dans le niveau de consommation d'alcool. Dans les pays où la religion interdit ou limite son usage, la consommation est généralement inférieure à celle des pays où l'alcool fait partie des traditions sociales. Les habitudes de consommation sont façonnées par la culture et l'histoire propres à chaque pays. Par exemple, le vin est historiquement consommé en Europe du Sud dans les pays producteurs, et en particulier dans les zones rurales. En revanche, en Europe du Nord, il est davantage consommé en milieu urbain.

Chez les jeunes de 15 à 24 ans, la tendance va de plus en plus vers la consommation de bière. De manière générale, l'alcool consommé, la quantité et le lieu de consommation sont surtout liés à la culture du pays. En 2014 dans les pays de l'OCDE, 33 % des boissons alcoolisées consommées étaient du vin, et 25 % de la bière *(figure 2).* À l'échelle mondiale, les spiritueux représentent 50,1 % de l'alcool total consommé, suivi de la bière à 34,8 % et enfin du vin à 8 %. L'influence culturelle a donc bien une importance sur le type d'alcool consommé, notamment en ce qui concerne le vin en Europe (17).



Note : Description des résultats : 1 risques très faibles, 2 risques faibles, 3 risques moyens, 4 risques élevés, 5 risques très élevés.

Figure 2 : Consommation moyenne d'alcool pur en litres par adulte et par an répartie par type d'alcool et niveaux de risque des pays de l'OCDE sur l'année 2014

Source : Lutter contre la consommation nocive d'alcool, OCDE (17)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.2.6. Lien entre statut socio-économique (SSE) et consommation d'alcool

En Europe, les disparités sociales influencent significativement la consommation d'alcool. Les personnes ayant un SSE élevé et des revenus plus élevés sont plus à risque d'avoir consommé de l'alcool au cours de l'année qui précède et consomment en moyenne davantage. Ce phénomène est particulièrement marqué chez les femmes ayant fait des études supérieures, qui sont plus à risque de consommer de manière excessive. Tandis que chez les hommes, un faible niveau d'étude est associé à un risque plus important de comportements dangereux ainsi que des habitudes de vie plus néfastes pour la santé.

Si nous comparons la consommation propre à chaque sexe dans 13 pays d'Europe, ainsi qu'au Brésil et au Mexique, nous retrouvons une plus grande homogénéité des consommations dans les pays les plus développés, c'est-à-dire en Europe du Nord, occidentale et centrale. Les écarts s'agrandissent à mesure que nous nous approchons des pays émergents tels que le Brésil et le Mexique. Ces différences sont liées au fait que les disparités de SSE entre les hommes et les femmes sont plus grandes dans les pays émergents. En effet, dans ces pays, l'accès limité des femmes à l'alcool contribue à une consommation moindre par rapport aux pays développés (17).

L'évaluation des consommations nocives d'alcool avec des données chiffrées relève une grande complexité. En effet, les données recensées ne fournissent qu'une vision partielle du problème global, car il existe un nombre important de facteurs à prendre en compte. Cependant, nous savons que la consommation nocive d'alcool nuit grandement à la santé du consommateur et constitue un problème majeur de santé publique. L'intervention des pouvoirs publics est cruciale dans la réduction de cette consommation et nécessite d'employer des moyens conséquents en termes de prévention et d'accès aux soins. Les personnes présentant un TUA ont besoin d'un soutien adapté afin de gérer au mieux leur dépendance (17).

I.3. L'alcool, un problème de santé publique mondiale ?

Le trouble de l'usage de l'alcool est un phénomène qui touche 400 millions de personnes en 2019, représentant 7 % de la population mondiale. Cette addiction est responsable cette même année de 2,6 millions de décès (23). Cette substance a des répercussions aussi bien sanitaires, sociales, qu'économiques.

I.3.1. Les conséquences sanitaires de l'alcool

I.3.1.1. Des répercussions sur la santé des consommateurs

La consommation excessive d'alcool a des répercussions sanitaires importantes, contribuant significativement au développement de centaines de pathologies et cancers. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 4,4 % des cancers étaient liés à une consommation nocive d'alcool en 2019 (23). L'alcool peut également être responsable de l'inefficacité d'un traitement médicamenteux en interagissant avec les molécules. De plus, du fait de sa grande toxicité, l'alcool peut nuire au bon fonctionnement des organes et provoquer l'altération de plusieurs fonctions, notamment la coordination physique, la conscience, la perception et les capacités (17).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.3.1.2. L'alcool à l'origine de nombreux décès

De nombreux décès qui lui sont imputables sont également enregistrés chaque année. Il est à lui seul responsable d'un nombre plus important de décès que le Virus de l'Immunodéficience Humaine, la tuberculose et la violence réunis selon l'OMS (17). La consommation nocive d'alcool est, en 2021, à la dixième place des principaux facteurs de risque de décès au niveau mondial (24). Selon les estimations de l'OMS, un décès causé par un TUA aurait provoqué une réduction de l'espérance de vie de 20 à 39 ans. Chez les hommes, la consommation quotidienne d'une unité d'alcool augmente le risque de décès annuel de 0,0035 %, et de 0,005 % chez les femmes (17).

I.3.1.3. Une charge de morbidité élevée en lien avec le niveau de consommation

Il existe un lien entre la charge de morbidité liée à l'alcool et son niveau de consommation. En effet, plus la consommation dans le pays est importante, plus la charge de morbidité liée à l'alcool sera élevée ; c'est le cas dans les pays développés tels qu'en Europe orientale par exemple. A l'inverse, moins la consommation d'alcool est importante, moins la morbidité sera élevée, comme c'est le cas en Afrique. Toutefois, dans les pays émergents, il est possible d'avoir une charge de morbidité élevée malgré une consommation d'alcool plus faible car ils présentent une mortalité et une morbidité globales plus élevées (17). La charge de morbidité globale des maladies imputables à l'alcool dans le monde est de 4,7 % en 2021 (25).

L'alcool a donc des conséquences sanitaires graves. Il représente un fardeau majeur pour la santé publique, avec une charge de morbidité élevée, en particulier dans les régions où la consommation est plus importante.

I.3.2. Les conséquences sociales de l'alcool

La consommation d'alcool entraîne divers effets externes, notamment des accidents de la route, des actes de violence, des comportements inappropriés, ainsi que des impacts sur la santé et des accidents du travail nécessitant parfois des hospitalisations. En effet, de nombreux comportements et situations à risque surviennent sous l'influence de cette substance.

I.3.2.1. Un risque plus important d'accidents de la voie publique

Les accidents de la route figurent parmi les conséquences les plus fréquentes. La conduite en état d'ivresse représente un danger pour le conducteur mais également pour les autres usagers de la route. Chez les personnes de 5 à 29 ans, l'alcool reste l'un des principaux facteurs de décès lors d'accidents de la voie publique (17).

I.3.2.2. Un facteur de risque pour les violences domestiques et sexuelles

Nous pouvons également répertorier chez les personnes sous l'effet de l'alcool des violences, qu'elles soient familiales ou non, ainsi que des comportements à risque. En effet, les violences conjugales, les violences sur les enfants et les violences sexuelles sont prédominantes lorsqu'il y a une consommation d'alcool. Des études australiennes ont démontré que les femmes dont le conjoint consommait une quantité importante d'alcool avaient plus de risque de subir des violences conjugales (17). En Angleterre et au Pays de Galles, il a été estimé que 42 % d'actes de violence avaient été commis par une personne alcoolisée selon une étude

Licence CC BY-NC-ND 3.0

menée entre 2019 et 2020 (26). Un article de 2022 explique même que l'alcool est impliqué dans plus de 50 % des agressions sexuelles (27).

I.3.2.3. Une modification des comportements entraînant des préjudices pour autrui

Une étude australienne a montré que le comportement du consommateur peut avoir de lourdes conséquences sur autrui. En effet, sur une période de 12 mois entre 2022 et 2023, 1 Australien sur 5 a subi des comportements inappropriés venant d'une personne en état d'ébriété. La même année, les études révèlent que les préjudices ont été subis de manière plus récurrente par des femmes, à 52,2 %, contre 47,8 % pour les hommes (28). Une étude néo-zélandaise a même permis de démontrer que les désagréments entrainés par une consommation nocive d'alcool étaient plus préjudiciables pour autrui que pour le consommateur lui-même (17).

I.3.2.4. Une vulnérabilité des jeunes face aux effets néfastes de l'alcool

La suralcoolisation est également un problème majeur de santé publique chez les jeunes. La consommation d'alcool est souvent associée au phénomène de socialisation et fait partie intégrante des mœurs. Cela engendre une augmentation des comportements à risque avec une hausse des traumatismes et accidents, qui sont d'ailleurs la première cause de mortalité chez les jeunes, avec 13 % de décès imputables à l'alcool en 2019. Des suralcoolisations peuvent également être liées à une hausse de violences et de troubles sociaux ainsi qu'un risque plus important de développer un TUA à l'âge adulte. Ces conséquences ont des répercussions sur la morbidité et la mortalité chez les jeunes qui ne cessent d'augmenter, avec l'apparition de plus en plus précoce de maladies chroniques (17). Parmi ces pathologies, nous retrouvons les maladies cardiovasculaires et digestives, les cancers, les maladies touchant le système nerveux et les troubles psychiatriques (29).

I.3.2.5. Une hausse des hospitalisations

Le nombre d'hospitalisations dues à l'alcoolisation nocive a également augmenté. Par exemple, en Australie entre 2001 et 2010, il y a eu une augmentation de 50 % des hospitalisations dues à l'alcool (28). Selon une étude faite aux États-Unis menée par le *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* en 2018, il est retrouvé une hausse de 50 % de passages aux urgences entre 2006 et 2014 chez les personnes présentant une alcoolisation nocive (30).

I.3.2.6. Un risque accru d'accidents du travail

L'alcool est également responsable d'un nombre conséquent d'accidents du travail. En 2024 aux États-Unis, 50 % d'entre eux ont eu lieu sous emprise d'alcool ou de stupéfiants (31). La probabilité de blesser quelqu'un ou de se blesser soi-même peut être jusqu'à deux fois plus importante lorsque la personne présente une consommation nocive d'alcool. Aux États-Unis, un dépistage d'alcoolémie est parfois même obligatoire pour les professions où il existe un risque accru de blessures (17).

Ainsi, les conséquences sociales de l'alcool ont un impact non seulement sur la santé et la sécurité des individus, mais elles engendrent également une charge supplémentaire sur le système de santé et la société dans son ensemble.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.3.3. Les conséquences économiques de l'alcool

Les effets externes décrits précédemment nécessitent souvent une intervention publique, générant des coûts supplémentaires pour la société. A partir de là, nous pouvons donc en conclure que le coût réel de la consommation d'alcool dépasse largement son prix d'achat. Le coût global pour la société, difficile à évaluer, n'est autre que la somme du coût d'achat de la boisson et du coût des conséquences provoquées par les effets externes (17). En 2019 en France, le coût social annuel moyen de l'alcool a été estimé à 102 milliards d'euros (32).

I.3.3.1. Coûts liés aux effets externes

Les coûts liés aux effets externes représentent une perte économique importante pour tous les pays. Par exemple, en Australie, le coût des délits sous l'influence de l'alcool a été de 3,1 milliards de dollars sur la période 2017-2018 (33); ou encore au Royaume-Uni, où cela représentait un coût de 1 milliard de livres sterling en 2015. Dans ce même pays, les coûts estimés d'accidents de la voie publique sous l'influence de l'alcool étaient de 530 millions de livres sterling en 2015 (34).

I.3.3.2. Coûts liés aux violences domestiques et sexuelles

Les violences domestiques font également l'objet d'un coût important. Entre 2015 et 2016, le coût de ces violences en Australie a été estimé à 26 milliards de dollars. La moitié de ces coûts ont directement dû être assumés par les victimes de ces violences (35). En 2017 en Angleterre et au Pays de Galles, le coût total estimé des violences sous l'emprise de l'alcool était de 66 milliards de livres sterling (36).

I.3.3.3. Coûts liés à l'absentéisme et à la perte de productivité au travail

Au travail, les gros consommateurs de boissons alcoolisées sont responsables d'une perte de productivité qui représente un coût important. Il est estimé au Royaume-Uni, selon des données probantes de 2016, que la perte de productivité due à une consommation d'alcool coûte 7 milliards de livres sterling chaque année (37). Entre 2017 et 2018 en Australie, l'absentéisme lié à l'alcool a coûté 3,6 milliards de dollars (33). En 2014 en Irlande, la perte de productivité liée à l'absentéisme représente une perte économique de 195 millions d'euros (38). Selon un article publié en 2022 dans le JAMA aux États-Unis, l'alcool est responsable de 232 millions de jours de travail perdus chaque année (39). En 2010, sur un coût économique total de 249 milliards de dollars, correspondant au coût de l'abus d'alcool, 72 % de ce coût était imputable à la perte de productivité des employés présentant une consommation nocive d'alcool (40). Cette perte de productivité représente un coût estimé entre 39 et 102 milliards d'Euros pour l'Union Européenne (UE) selon un rapport publié en 2013 à cause des décès prématurés, de l'absentéisme et du chômage (41).

En résumé, les conséquences économiques de l'alcool représentent un poids considérable pour les gouvernements et la société. En plus du coût direct de l'alcool, les dépenses associées aux effets externes de cette consommation justifient des mesures de prévention et de soin plus robustes.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.4. Un statut réglementaire qui diffère selon les pays

I.4.1. L'alcool soumis à un système de taxation particulier

Dans la plupart des pays de l'OCDE, les boissons alcoolisées sont soumises à des droits d'accises, c'est-à-dire des impôts indirects perçus sur la vente d'alcool. Les taxes incluent les droits d'accises et les taxes sur la valeur ajoutée, qui sont des impôts indirects appliqués sur le prix de vente hors taxe et payés par le consommateur. Les droits d'accises peuvent être calculés de différentes façons : avec la teneur en alcool, avec le volume d'alcool ou avec la valeur du produit en pourcentage (*ad valorem*).

Les taxes appliquées aux boissons alcoolisées varient sensiblement selon les pays. En effet, les taxes sur l'alcool seront moins élevées dans les pays du centre de l'Europe et dans les pays du Sud comme en Italie, en Espagne, en Allemagne, en Autriche, aux États-Unis ou encore en France. En revanche, ces taxes seront plus élevées au nord de l'Europe, en Australie et au Royaume-Uni. Les bières et les spiritueux sont sujets aux droits d'accises dans tous les pays de l'OCDE, ce qui n'est pas forcément le cas du vin *(figure 3).* Autrefois axées sur la rentabilité des ventes, ces taxes sont aujourd'hui perçues de plus en plus comme une mesure de santé publique (17).

	Bière	Vin	Spiritueux
Allemagne			
Australie		-	
Autriche			
Belgique			
Canada			
Danemark			
Espagne			
Estonie			
États-Unis			
Finlande			
France			
Grèce			
Hongrie			
Ireland			
Islande			
Israël			-
Italie			
Japon			
Luxembourg			
Norvège			
Nouvelle-Zélande			
Pays-Bas			
Pologne			
Portugal			
République slovaque			
République tchèque			
Royaume-Uni			
Slovénie			
Suède			
Suisse			
Turquie	-		

Note : Les cellules les plus claires représentent le premier tercile de taxation (la plus faible), les cellules les plus sombres représentent le troisième tercile de taxation (la plus élevée) et les cellules de ton intermédiaire représentent le deuxième tercile. Il n'a pas été possible de classer l'Australie en ce qui concerne la taxation du vin, Israël en ce qui concerne la taxation des spiritueux et la Turquie en ce qui concerne la taxation de la bière. Au Canada, les autorités provinciales et territoriales également appliquent des majorations et perçoivent des droits sur l'alcool qui excèdent généralement ceux pratiqués au niveau fédéral.

Figure 3 : Droits d'accises répartis en trois terciles dans les pays de l'OCDE

Source : Lutter contre la consommation nocive d'alcool, OCDE (2014) (17)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.4.2. Une politique de prix minimum instaurée dans plusieurs pays

Au Canada et en Écosse, un nouveau concept a fait son apparition ces dernières années : la politique de prix minimum. Il s'agit d'une politique qui vise à augmenter le prix des boissons alcoolisées peu onéreuses afin de les rendre moins accessibles financièrement pour le consommateur. Elle permet de contrôler plus efficacement les consommations nocives. En revanche, les bénéfices reviennent directement au vendeur et non plus aux pouvoirs publics, ce qui pose problème lorsque leur intervention est nécessaire auprès du consommateur.

En Allemagne, l'ajout d'une taxe sur des mélanges d'alcool à base de spiritueux, appelés « alcopops » a eu un effet de substitution. Cette taxe a fait basculer leur consommation vers la consommation de bière (17).

I.4.3. Des disparités territoriales concernant la politique de vente à perte

La vente à perte est interdite dans plusieurs pays de l'UE, dont la Belgique, la France, l'Espagne, l'Italie, la Pologne et le Luxembourg. Elle a été récemment instaurée en Angleterre et aux Pays de Galles mais est supprimée en Irlande depuis 2006 (17).

I.4.4. L'instauration de marges bénéficiaires minimums dans certains pays

Aux États-Unis, plusieurs pays ont instauré des marges bénéficiaires minimums, qui en plus de réglementer le prix minimum de vente de l'alcool, imposent des majorations minimums du prix aux distributeurs. Le but de cette politique est de ne pas promouvoir la consommation d'alcool et sa vente à tout prix.

Au Canada, une majoration des prix est également imposée. Elle se calcule en fonction de la boisson alcoolisée et de sa teneur en alcool (17).

I.4.5. Une définition du verre standard différente selon les pays

Tous les pays ne possèdent pas les mêmes critères en ce qui concerne la définition du verre standard ou d'une consommation nocive d'alcool. Il n'existe pas toujours de recommandations quant à la consommation quotidienne ou hebdomadaire de verres d'alcool ou d'alcool pur en grammes. Il existe une grande disparité au niveau des recommandations entre les pays. Par exemple, la quantité d'alcool contenue dans un verre standard peut doubler en fonction des pays. En effet, cette quantité peut aller de 10 à 52 grammes d'alcool pur.

De la même manière, la quantité d'alcool quotidienne considérée comme nocive est totalement variable selon les pays. Néanmoins, pour la plupart des pays de l'OCDE, un verre standard contient entre 10 et 12 grammes d'alcool pur ; et nous parlons de consommation nocive lorsqu'il est consommé plus de 2 verres standards par jour et/ou au moins 10 verres standards par semaine quel que soit le sexe (17).

I.4.6. Un âge minimal légal qui diffère entre les pays

Si les critères d'application de lois varient selon les pays, l'âge minimal de consommation d'alcool varie également. En effet, si l'âge minimal est très souvent de 18 ans, ce n'est pas le cas partout. Par exemple aux États-Unis, où l'âge légal est de 21 ans, ou encore au Japon où l'âge légal est de 20 ans. En Europe, l'âge légal est très souvent inférieur, notamment en ce qui concerne la bière et le vin. En Allemagne, il est autorisé de consommer du vin et de la bière à partir de 14 ans en présence de ses parents et à partir de 16 ans en leur absence. En

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Angleterre, en Autriche et en Belgique, il est autorisé de consommer de la bière et du vin à partir de 16 ans *(figure 4)* (17,42).

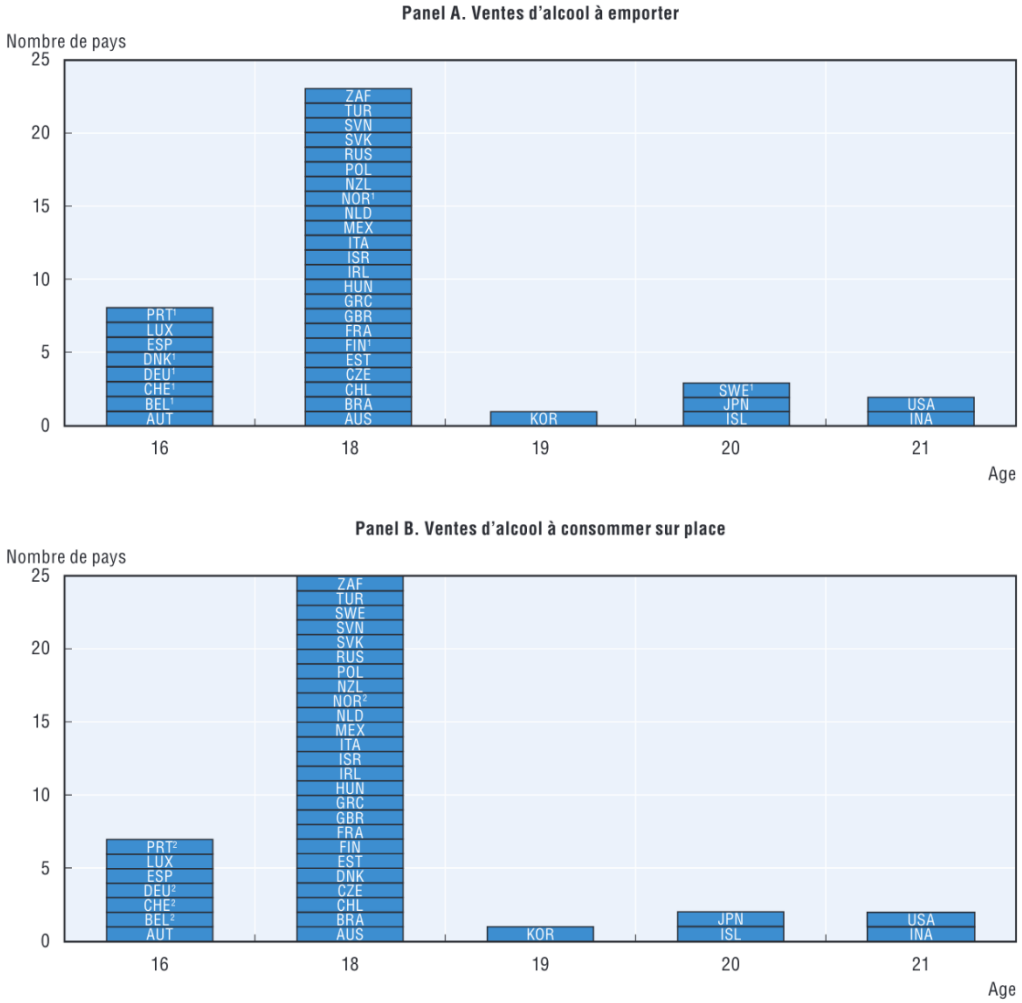


Figure 4 : Âge minimal légal pour la vente d'alcool sur place et à emporter

Source : Lutter contre la consommation nocive d'alcool, OCDE (2014) (17)

I.4.7. Un taux maximal autorisé dans le sang différent selon les pays

Pour le taux d'alcool autorisé dans le sang, la Hongrie, la République tchèque et la Slovaquie appliquent la réglementation la plus stricte, avec une limite de 0 g/L. Au contraire, c'est au Royaume-Uni et aux États-Unis que la quantité d'alcool autorisée est la plus élevée, avec 0,8 g/L d'alcool dans le sang (*figure 5)* (17,42).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

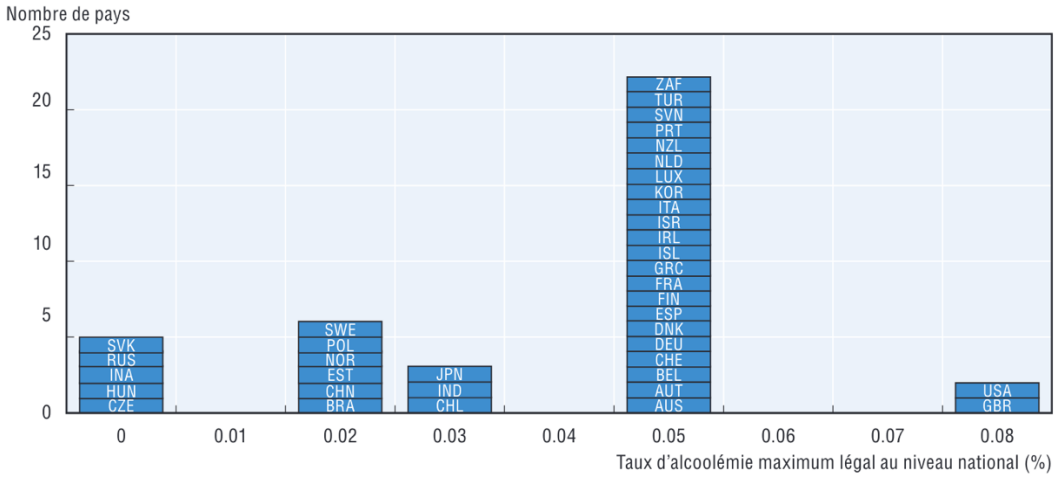


Figure 5 : Taux d'alcool maximal autorisé dans différents pays pour la population générale

Source : Lutter contre la consommation nocive d'alcool, OCDE (2014) (17)

I.4.8. L'alcool et les disparités autour de la publicité dans les pays de l'OCDE

De manière globale, l'alcool est une boisson devenue très accessible financièrement dans la plupart des pays, ce qui favorise la consommation chez les jeunes. Cela peut être expliqué par les publicités, qui ont tendance à cibler les jeunes consommateurs. En effet les publicités concernant l'alcool subissent de nombreuses restrictions mais celles-ci sont de plus en plus contournées et relayées grâce aux médias et aux réseaux sociaux. Leur point d'ancrage, qui contribue à développer la consommation chez les jeunes, est l'amusement. Effectivement, les publicités créent un lien entre la consommation d'alcool et le divertissement, la réussite, ou encore la confiance en soi. Des études montrent que les publicités ont tendance à augmenter la consommation totale d'alcool, notamment chez les personnes qui ont pour habitude de consommer une quantité d'alcool importante.

En France, il existe une politique très stricte en ce qui concerne la publicité. Elle est contrôlée par la loi Évin de 1991. Cette loi défend la diffusion de publicité à la télévision et au cinéma pour les boissons contenant plus d'1,2 % d'alcool. Nous pouvons la retrouver uniquement dans des revues dédiées aux adultes, sur des panneaux d'affichage, à la radio ou dans certains lieux dédiés à l'alcool. Il est également obligatoire lors de chaque publicité d'ajouter un message de prévention. C'est d'ailleurs le seul pays de l'UE à obliger la présence d'une mise en garde sanitaire sur l'étiquette, bien que cette mise en garde soit aussi retrouvée aux États-Unis.

En Finlande, la loi est plus souple car la publicité est autorisée pour les boissons contenant jusqu'à 22 % d'alcool. En Norvège, la loi est beaucoup plus stricte : toute publicité, quelle qu'elle soit, est interdite. En Islande, la réglementation vise principalement à limiter l'accès à l'alcool, notamment pour les jeunes (17).

I.5. Diversité des schémas thérapeutiques et des traitements médicamenteux

En Europe en 2018, c'est moins de 20 % des personnes ayant un TUA qui reçoivent un traitement médicamenteux (43). Des données probantes de 2015 montrent également que moins de 8 % des patients américains souffrant d'un TUA ont reçu un traitement

Licence CC BY-NC-ND 3.0

médicamenteux au cours des 12 derniers mois (44). Il existe des disparités territoriales quant aux molécules utilisées et à la durée du traitement.

I.5.1. Recommandations pour le traitement médicamenteux du TUA dans plusieurs pays

I.5.1.1. Exemple des États-Unis

En 2007 aux États-Unis, 25 % des patients traités pour un TUA prenaient du disulfirame (4), sans grande preuve d'efficacité. En effet, une étude danoise montre que 87 % des patients interrompent leur traitement par disulfirame avant la durée recommandée. Dans 75 % des cas, les patients ne poursuivent leur traitement plus de 5 mois alors que les recommandations en vigueur exigent que le traitement ait une durée supérieure à 1 an (7). Avec l'essor de nouvelles molécules et un effet escompté ne répondant pas aux besoins de santé publique, il est nettement moins utilisé aujourd'hui. Effectivement, son mécanisme d'action est assez particulier puisqu'il bloque la métabolisation de l'éthanol en empêchant la dégradation de son métabolite, l'acétaldéhyde. C'est cette accumulation d'acétaldéhyde, associée à une consommation d'alcool qui est responsable de l'effet antabuse de cette molécule. Cet effet, très désagréable pour les patients, peut expliquer l'interruption précoce du traitement.

Actuellement, il existe trois médicaments sur le marché aux États-Unis approuvés par la *Food & Drug Administration* (FDA) pour cette indication : le disulfirame, la naltrexone et l'acamprosate. Nous retrouvons également quelques molécules qui n'ont pas encore reçu d'approbation de la FDA dans le traitement du TUA, mais dont l'avenir est prometteur selon la recherche. Parmi ces molécules, nous comptons la gabapentine et le topiramate, deux médicaments antiépileptiques. La recherche montre également un intérêt pour le nalméfène et le baclofène, deux molécules déjà utilisées dans plusieurs pays pour le traitement du TUA. De plus, il est également étudié une molécule antiémétique utilisée dans la prévention des effets indésirables de la chimiothérapie, ainsi qu'une molécule utilisée dans l'arrêt du tabac ; respectivement l'ondansétron et la varénicline (45,46). Il existe aussi une forme à libération prolongée de la naltrexone, commercialisée sous le nom de Vivitrol® qui se présente sous forme d'injections mensuelles (44).

I.5.1.2. Exemple du Canada

Au Canada, les deux molécules utilisées en première intention dans le traitement du TUA sont la naltrexone et l'acamprosate. Il reste néanmoins fortement recommandé de poursuivre la psychothérapie en complément du traitement pharmacologique.

En deuxième intention, il est préconisé d'utiliser deux molécules antiépileptiques hors indication thérapeutique : le topiramate et la gabapentine. Le topiramate est utilisé pour la réduction de la consommation d'alcool et le maintien de l'abstinence alors que la gabapentine n'est utilisée que dans la réduction de la consommation d'alcool. Il est d'abord conseillé de débuter un traitement par monothérapie pendant une durée minimum de 6 mois, puis le cas échéant, par bithérapie si la monothérapie est restée inefficace. Une réévaluation du traitement au bout de 6 mois est nécessaire afin de savoir s'il est indispensable de poursuivre la pharmacothérapie ou non.

Les directives canadiennes ne recommandent pas d'utiliser des antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs de la sérotonine lorsqu'une personne présente des troubles anxieux concomitants à son alcoolodépendance. Il en va de même pour les antipsychotiques qui sont

Licence CC BY-NC-ND 3.0

en général prescrits pour traiter les symptômes engendrés par la dépendance mais qui n'ont pas de réel effet sur ces symptômes (47).

Si le topiramate n'est recommandé qu'en deuxième intention au Canada, le *Clinical Practice Guideline for the Management of Substance Use Disorders* du *Department of Veterans Affairs/Department of Defense* aux États-Unis recommande de le prescrire en première intention, au même titre que la naltrexone, l'acamprosate et le disulfirame (44).

I.5.1.3. Exemple de l'Australie

En Australie, les traitements médicamenteux de première intention pour un TUA sont la naltrexone et l'acamprosate. Le disulfirame n'est recommandé que sur la base d'une motivation accrue du patient et avec une surveillance clinique importante. Le baclofène, lui, n'est recommandé qu'en deuxième intention, au même degré que le topiramate (48).

En Italie et en Autriche, il existe une spécialité à base d'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) commercialisée sous le nom d'Alcover® que nous développerons dans une prochaine partie.

I.5.2. La place des benzodiazépines au long cours dans le traitement du TUA

Les benzodiazépines sont largement prescrites aux patients alcoolodépendants en France, bien qu'elles n'aient pas d'AMM pour une utilisation prolongée dans cette indication (49). De nombreuses études montrent qu'il n'est pas recommandé de suivre un traitement au long cours par benzodiazépines dans le cas d'un TUA (47).

Une méta-analyse de 41 études effectuées sur une période de 20 ans publiée à l'Université de Cambridge a démontré que la poursuite d'un traitement par benzodiazépines au-delà du sevrage alcoolique et sur une durée prolongée n'apportait aucun bénéfice sur la réduction de la consommation d'alcool ou l'abstinence. De plus, il a également été prouvé que cela engendrait de nombreux effets secondaires et que les risques encourus par patient étaient importants, notamment à cause du risque de dépendance physique et psychique (50).

Une étude publiée dans le *BMJ Open* a démontré qu'une consommation quotidienne de benzodiazépines sur une durée supérieure à 180 jours augmentait considérablement le risque de développer une dépendance à cette substance et de subir un syndrome de sevrage prolongé. Il existe également un risque d'effet rebond, de troubles de la vigilance, de confusion, d'insomnie et l'installation d'une tolérance à la substance qui rendra d'autant plus difficile la déprescription (51).

Une majorité de pays développés déconseillent fortement l'utilisation des benzodiazépines sur le long terme (49,51). Néanmoins, nous estimons à 3 % la prévalence de leur utilisation sur une durée de 6 mois ou plus. Malgré des recommandations allant à son encontre, c'est une pratique qui reste encore courante dans la plupart des pays même si elle fait l'objet d'une surveillance accrue (50).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Conclusion générale

Malgré la mise en place de certaines politiques visant à lutter contre la consommation nocive d'alcool dans de nombreux pays, son usage abusif reste très présent, alimenté par certaines habitudes de consommation ancrées depuis des décennies et de normes sociales qui évoluent lentement. Les répercussions sociales, économiques et sanitaires de l'alcool suscitent un regain d'intérêt dans plusieurs pays pour la recherche visant à combattre le TUA. Grâce aux données issues de différentes études abordées dans cette partie, il y a désormais une réelle prise de conscience de l'étendue des conséquences de l'alcool. Il demeure, partout dans le monde, une menace importante pour le bien-être social et la santé publique.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II. Les médicaments actuels du traitement de l'alcoolo-dépendance

II.1. Définition de l'addiction

Il existe différentes définitions ou concepts utilisés pour comprendre l'addiction.

Selon l'OMS, l'addiction est définie comme « un état de dépendance périodique ou chronique à des substances ou à des comportements » (52).

Selon l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), une addiction est « une pathologie qui repose sur la consommation répétée d'un produit (tabac, alcool, drogues…) ou la pratique anormalement excessive d'un comportement (jeux, temps sur les réseaux sociaux) ».

Selon le modèle trivarié de Claude OLIEVENSTEIN, l'apparition d'une addiction survient lors d'un déséquilibre entre les interactions d'un ou plusieurs des trois éléments qui la composent :

- Le produit : l'alcool

L'installation d'une addiction dépend fortement du potentiel addictif du produit ainsi que de son interaction, plus ou moins forte, avec les neurotransmetteurs impliqués dans la dépendance. L'alcool fait partie des substances présentant l'un des risques addictogènes les plus élevés, bien que son installation soit lente et progressive.

- L'individu : la personne consommatrice d'alcool

Chez l'individu, des facteurs tels que l'âge, le sexe, la personnalité, l'humeur ou encore la maturité cérébrale peuvent influencer la survenue d'une addiction. Les différences d'activité des neurotransmetteurs peuvent également jouer un rôle dans l'apparition de celle-ci. En effet, des perturbations au sein de ces systèmes peuvent être à l'origine d'une certaine vulnérabilité chez la personne consommatrice. Certaines variations génétiques peuvent aussi être à l'origine d'un risque accru de survenue de l'addiction.

- L'environnement : émotionnel, social, familial

Enfin, l'environnement peut avoir un impact sur l'émergence d'une addiction. L'environnement englobe aussi bien la sphère familiale et amicale que la présence de certains troubles psychiatriques ou encore la présence d'un stress (53).

Selon la définition du DSM-5, l'une des manifestations les plus fréquentes de l'addiction est le *craving*. Il s'agit de l'un des 11 critères du DSM-5 permettant de déterminer la sévérité d'un trouble de l'usage d'une substance.

Le phénomène de *craving* est défini par l'Académie Nationale de Médecine comme « le besoin irrépressible de consommer une substance ou de répéter un comportement à l'égard desquels par ses expériences antérieures le sujet s'est placé en état de dépendance ». Il s'agit d'un phénomène non contrôlé et donc involontaire de la part du consommateur d'alcool. Il peut survenir à la suite d'un élément déclencheur, d'un stress ou encore de manière spontanée. Le

Licence CC BY-NC-ND 3.0

craving provoque un état de malaise chez le consommateur et peut perdurer durant des mois après l'arrêt de la substance (54).

Deux notions sont reliées spécifiquement à la dépendance physique :

- La tolérance est définie par le besoin de consommer des quantités d'alcool plus importantes pour obtenir l'effet désiré. L'organisme s'accoutume progressivement à la présence d'alcool, en modifiant la sensibilité des récepteurs neuronaux aux effets de l'éthanol. De plus, la tolérance se traduit par un effet obtenu considérablement diminué en cas de consommation continue d'une même quantité d'alcool (11).
- Le syndrome de sevrage est un état pathologique regroupant des manifestations fréquentes à l'arrêt de la consommation d'une substance. Il peut survenir immédiatement après l'arrêt ou dans les dix jours suivants l'arrêt de la consommation. Il peut se manifester par de l'anxiété, de l'irritabilité, de l'agitation, de l'insomnie, des cauchemars, des sueurs, des tremblements, une tachycardie, une hypertension artérielle, une anorexie et des troubles digestifs. Ces symptômes peuvent régresser dans les heures qui suivent, ou s'aggraver, allant parfois jusqu'à un *delirium tremens.* Le *delirium tremens* est la forme la plus grave du syndrome de sevrage. Il implique une hyperactivité du système nerveux autonome, une confusion, une désorientation, des hallucinations, des convulsions, et peut parfois conduire à la mort du patient (11).

II.2. Le trouble de l'usage de l'alcool

II.2.1. Définition

La consommation d'alcool peut être répartie en cinq types d'usages, présentés ici selon un niveau de risque croissant (*figure 6*).

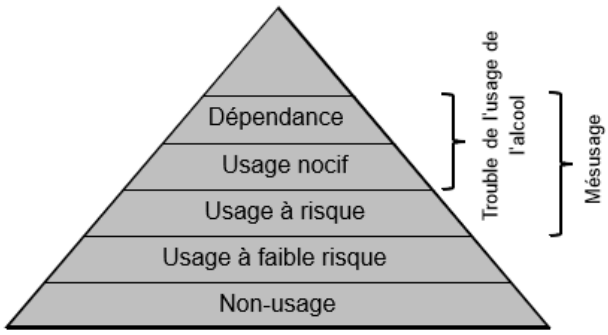


Figure 6 : Non-usage, usages, mésusages et troubles de l'usage de l'alcool

Source : Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement – Société Française d'Alcoologie (11)

II.2.1.1. Le non-usage

Il est défini selon la Société Française d'Alcoologie (SFA) comme une absence totale de consommation. Il est également appelé abstinence.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Nous distinguons deux types de non-usage :

- Le non-usage primaire qui résulte soit d'une absence d'initiation chez l'enfant, soit d'un choix à l'âge adulte construit parfois autour de croyances personnelles ou culturelles.
- Le non-usage secondaire qui survient postérieurement à une période de consommation d'alcool à risque (11).

II.2.1.2. L'usage à faible risque

Il s'agit d'une consommation qualifiée d'asymptomatique, c'est-à-dire que la consommation actuelle de l'usager n'a pas d'impact sensiblement repérable. De plus, on considère qu'un usage est à faible risque lorsque la consommation reste inférieure aux repères fixés par Santé Publique France et l'Institut National du Cancer (11).

II.2.1.3. L'usage à risque

L'usage à risque, qui présente un niveau de risque supérieur, est une forme de mésusage. Il s'agit d'un niveau de consommation qui est en mesure de provoquer, avec un risque plus important, des effets néfastes sur la santé avec des dommages à court et à long terme. Il est susceptible d'entraîner des répercussions sur la santé physique et mentale de la personne consommatrice d'alcool, ainsi que sur celle des autres.

Ce risque dépend de plusieurs facteurs : la quantité d'alcool consommée par occasion, la fréquence de consommation et le comportement de l'usager à la suite de sa consommation.

À ce stade, l'alcool n'a pas encore de répercussions sur la santé mentale ou physique du consommateur, qui continue généralement de boire de cette manière malgré la conscience du risque pour sa santé. On peut citer par exemple les risques liés à la conduite à la suite d'une consommation d'alcool ou la consommation d'alcool ponctuelle pendant la grossesse.

Même s'il s'agit d'une forme de mésusage, l'usage à risque fait partie des consommations asymptomatiques, avec le non-usage et l'usage à faible risque. (11).

II.2.1.4. L'usage nocif

L'usage nocif se définit comme une consommation d'alcool nuisant à la santé physique ou mentale d'une personne, ou portant préjudice à celle d'autrui. Pour qualifier un usage de nocif, la consommation doit être épisodique sur une durée de minimum douze mois, ou alors continue sur une période d'un mois minimum.

Nous considérons que l'usage est nocif lorsque le consommateur présente un comportement en lien avec une intoxication d'alcool, qu'il y a la présence d'effets toxiques primaires ou secondaires sur ses organes, ou alors, qu'il utilise une voie d'administration nocive (11).

II.2.1.5. L'usage avec dépendance

L'usage avec dépendance, le trouble de l'usage de l'alcool le plus sévère, se définit comme une consommation d'alcool continue ou répétée. La dépendance se manifeste par un *craving*, une difficulté à contrôler sa consommation ainsi qu'une priorisation faite à celle-ci en dépit de toute autre activité.

Dans l'usage avec dépendance, on retrouve de nombreuses conséquences physiques telles qu'une tolérance qui s'installe et des symptômes de sevrage dès lors que la personne arrête de consommer ou réduit sa consommation.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La personne tend également à consommer une quantité d'alcool plus importante ou des substances pharmacologiques ayant un effet de substitution pour éviter les symptômes de sevrage.

Le diagnostic de dépendance à l'alcool peut être posé lorsque la personne présente une consommation quotidienne ou presque pendant une durée de 3 mois. Si la consommation est plus espacée, une période de 12 mois est nécessaire pour poser un diagnostic (11).

Le diagnostic d'un trouble de l'usage de l'alcool repose sur 11 critères répertoriés dans le DSM-5 (*figure 7*).

Mode d'usage problématique de l'alcool conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins deux des manifestations suivantes, au cours d'une période de 12 mois :

1. L'alcool est souvent consommé en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
2. Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler la consommation de l'alcool.
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir de l'alcool, à utiliser de l'alcool ou à récupérer de ses effets.
4. Envies impérieuses (craving), fort désir ou besoin pressant de consommer de l'alcool.
5. Consommation répétée d'alcool conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
6. Consommation continue d'alcool malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de l'alcool.
7. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importants sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage de l'alcool.
8. Consommation répétée d'alcool dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
9. L'usage de l'alcool est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par l'alcool.
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
    a. Besoin de quantités notablement plus fortes d'alcool pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
    b. Effet notablement diminué en cas d'usage continu de la même quantité d'alcool.
11. Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
    a. Syndrome de sevrage caractéristique de l'alcool
    b. L'alcool (ou une substance très proche, telle qu'une benzodiazépine) est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Sévérité actuelle :
Léger : Présence de 2 – 3 symptômes
Moyen : Présence de 4 – 5 symptômes
Grave : Présence de six symptômes ou plus

Figure 7 : Les 11 critères d'évaluation d'un trouble de l'usage d'une substance

Source : Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement – Société Française d'Alcoologie (11)

L'identification ou non du patient à ces critères permet au praticien d'évaluer la sévérité du trouble de l'usage de l'alcool. Lorsque le patient présente 2 ou 3 symptômes, le trouble de l'usage de l'alcool est considéré comme léger. La présence de 4 ou 5 symptômes classe ce trouble comme modéré. Et au-delà de 6 symptômes, le trouble de l'usage de l'alcool est alors évalué comme grave (11).

Ainsi, la consommation d'alcool n'est pas suffisante pour définir un trouble de l'usage. Le TUA ne se quantifie pas et ne peut pas être défini par un niveau précis de consommation. Il est en effet plutôt défini par la présence de symptômes.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.2.2. Principe de la prise en charge

De manière générale, la prise en charge d'un TUA doit être envisagée dans sa globalité, en intégrant à la fois les approches psychosociales et pharmacologiques. Elle doit tenir compte de nombreux facteurs, tels que les comorbidités du patient, son objectif (abstinence ou réduction de la consommation) et la progression vers cet objectif.

En tenant compte de ces différents facteurs, le praticien peut s'appuyer sur un arbre décisionnel afin d'adapter au mieux la prise en charge du patient (*figure 8*) (*annexe 1*) (55).

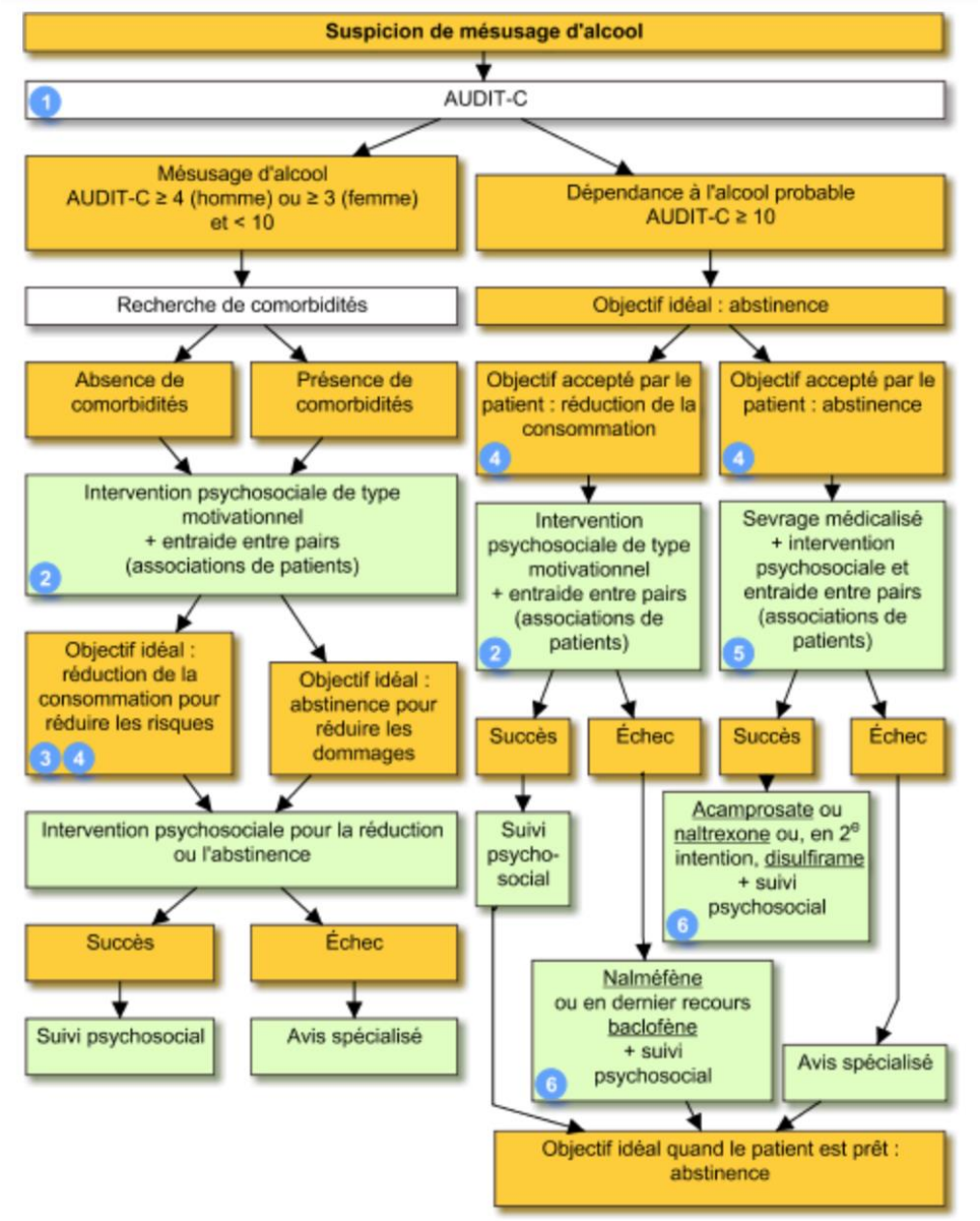


Figure 8 : Arbre décisionnel de prise en charge du mésusage de l'alcool

Source : Recommandations alcool : prise en charge du mésusage – Vidal (55)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.2.3. Le soutien thérapeutique

Le soutien thérapeutique apporté à un patient englobe deux grands principes qui sont l'alliance thérapeutique et le soutien à l'entourage. Ils sont valables quelle que soit l'intervention thérapeutique proposée.

II.2.3.1. L'alliance thérapeutique

L'alliance thérapeutique implique la création d'une relation de confiance entre le patient et le thérapeute. Cette alliance a pour but de définir ensemble les difficultés que présente le patient ainsi que les objectifs à atteindre grâce à cette prise en charge. Cette relation vise à aider le patient à sortir de son état pathologique en favorisant une écoute active et bienveillante (11).

II.2.3.2. Le soutien de l'entourage

C'est un principe qui repose sur la participation des proches à la prise en charge du patient, ainsi que leur information quant au mésusage de l'alcool, la stratégie thérapeutique envisagée pour leur proche et les objectifs de cette prise en charge. L'inclusion et l'implication des proches dans la prise en charge du patient peuvent favoriser une nette amélioration de son état (11).

II.2.4. Les approches psychosociales

Avec les approches pharmacologiques, les approches psychosociales font partie des éléments fondamentaux de la prise en charge.

Nous retrouvons des interventions socioéducatives, des psychothérapies, des thérapies à médiation corporelle comme du théâtre ou encore de la danse, et des interventions brèves.

Il est difficile de comparer l'efficacité des différentes approches car il existe peu d'études mesurant leur impact. La qualité d'une intervention psychosociale dépend fortement des compétences et des qualités humaines des intervenants. Enfin, les interventions sont souvent utilisées conjointement, rendant difficile d'identifier l'impact exact d'une action précise.

Néanmoins, certaines approches ont bénéficié d'études plus approfondies qui permettent d'attester de leur efficacité. Parmi ces approches, nous retrouvons notamment les interventions brèves, qui bénéficient du meilleur rendement, suivi des entretiens motivationnels et des thérapies cognitivo-comportementales (11).

II.2.4.1. Les interventions brèves

Les interventions brèves ont pour but d'évaluer la consommation d'un usager afin d'en faire ressortir les principaux freins et de pouvoir donner plusieurs conseils pour améliorer cet état.

Ce type d'intervention s'adresse uniquement aux personnes présentant une faible dépendance. C'est un acte inférieur à une dizaine de minutes qui a lieu entre un professionnel de santé et un patient qui n'a pas sollicité d'aide de la part du professionnel mais pour lequel celui-ci a repéré des signes de mésusage d'alcool. Elle ne concerne pas les personnes présentant des signes de dépendance à l'alcool.

Selon l'OMS, il est pertinent d'aborder les points suivants lors de cette intervention : le niveau de consommation, en l'occurrence à risque ; encourager à respecter les repères de consommation et à retrouver une consommation à moindre risque ; informer des risques encourus en cas de consommation à long terme ; fixer des objectifs de consommation (11).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Du fait de son temps court, l'intervention brève est recommandée pour les professionnels exerçant dans les soins primaires.

II.2.4.2. Les entretiens motivationnels et thérapies cognitivo-comportementales

L'entretien motivationnel est une méthode de communication centrée sur la personne, dont l'objectif est de resourdre l'ambivalence au changement d'une personne, de comprendre ses sentiments et de lui faire percevoir. La communication peut être aussi bien verbale que non verbale. L'accompagnement par le professionnel de santé repose sur une consultation de 20 à 30 minutes, fondée sur l'empathie et la bienveillance (56).

Les thérapies cognitivo-comportementales visent à promouvoir un changement de fonctionnement chez les patients alcoolodépendants, en les encourageant à modifier leurs habitudes et leurs pensées afin d'éviter les comportements addictifs et les rechutes. Les pensées et croyances du patient sont progressivement remplacées par des pensées plus adaptées. Pour un fonctionnement optimal, un suivi régulier par un thérapeute est nécessaire (57).

II.2.4.3. Les interventions spécialisées

Enfin, il existe des interventions psychosociales dites spécialisées. Elles regroupent 4 types d'intervention.

Premièrement, le renforcement communautaire est une thérapie combinant entretiens motivationnels, thérapies cognitivo-comportementales, réinsertion socio-professionnelle et prise d'un traitement médicamenteux (disulfirame, Esperal®). C'est une intervention qui peut être proposée aux patients souffrant de dépendance sévère en échec thérapeutique. Néanmoins, c'est une pratique très peu employée en France.

Deuxièmement, l'entraînement à l'autocontrôle comportemental est une approche qui a démontré son efficacité dans la réduction de la consommation d'alcool. Elle consiste en la quantification quotidienne de la consommation d'alcool. Son objectif est d'amener le patient à contrôler son rythme de consommation, refuser les boissons alcoolisées, analyser et repérer ses comportements à risque, trouver des alternatives et se récompenser en cas d'abstinence.

Troisièmement, l'entrainement aux compétences sociales et de *coping*. Il s'agit d'une approche présente au cœur de certains programmes cognitivo-comportementaux. Le but de cette intervention est de développer chez le patient ses compétences en relations sociales et pour l'organisation de sa vie quotidienne, ainsi que de lui apprendre à gérer ses émotions et les situations à haut risque encourues.

Enfin, les interventions basées sur la pleine conscience. Par pleine conscience, nous entendons ici l'attention qui est portée à une situation en cours de déroulement ainsi que l'acceptation de cette situation. C'est une approche en plein essor dont quelques études ont démontré son efficacité sur le TUA. Le but de la pleine conscience est de recentrer le patient sur son présent et ainsi de lui éviter de se repentir en ce qui concerne son passé ou que l'avenir soit une source d'anxiété pour lui (11).

Malheureusement, parfois les approches non pharmacologiques ne sont pas suffisantes et il est indispensable pour le patient de suivre un traitement médicamenteux. Contrairement aux interventions précédemment citées, les pharmacothérapies sont réservées aux patients

Licence CC BY-NC-ND 3.0

dépendants à l'alcool. De plus, les médicaments indiqués dans le traitement du TUA ne disposent d'une AMM que pour les patients présentant une dépendance avérée. Il est également possible d'avoir recours à une hospitalisation lors d'un TUA, mais celle-ci intervient lors d'un stade avancé de dépendance (11).

II.2.5. La place du médicament dans la prise en charge

Un traitement pharmacologique doit impérativement être associé à des interventions psychosociales et ne doit jamais être instauré seul. En 2023, seuls 5 à 10 % des patients atteints de TUA bénéficient d'un traitement.

Le traitement pharmacologique vise d'abord à prévenir le syndrome de sevrage alcoolique, puis à réduire la consommation d'alcool ou à favoriser le maintien de l'abstinence, selon l'objectif thérapeutique défini. Nous pouvons également parfois noter la présence de certains traitements utilisés pour traiter tous les types de comorbidités liés à l'alcool (11).

II.2.5.1. Sevrage ambulatoire par benzodiazépine

Le traitement du sevrage alcoolique repose sur l'administration de benzodiazépines et de vitamines. Une prise en charge adéquate est essentielle, car l'alcool est la seule substance dont un sevrage non pris en charge peut être fatal.

Pour les benzodiazépines, une molécule à demi-vie longue est préférée. La molécule de référence dans le sevrage alcoolique est le diazépam (Valium®).

Cette classe de médicaments possède des propriétés anticonvulsivantes, et a donc un intérêt particulier dans la prévention de crises convulsives généralisées, qui sont l'un des symptômes du syndrome de sevrage. De plus, grâce à leur propriété anxiolytique, elles jouent un rôle important dans la prise en charge de l'anxiété de sevrage.

La dose prescrite dépendra du patient et sera ajustée par le praticien en fonction des symptômes. De manière générale, le traitement sera débuté par une dose d'attaque de 40 mg par jour par voie orale durant les deux premiers jours. Il se poursuivra avec une réduction progressive : 30 mg le troisième jour, 20 mg le quatrième jour, puis 10 mg le cinquième jour, jusqu'à l'arrêt complet. Cette diminution progressive vise à prévenir un éventuel effet rebond.

Le traitement dure en moyenne une semaine. Il convient de rappeler que l'utilisation prolongée des benzodiazépines après le sevrage n'est pas recommandée chez les patients souffrant de TUA en raison du risque de dépendance (11).

II.2.5.2. L'hydratation

L'hydratation doit être adaptée en fonction de l'état clinique du patient et des résultats biologiques. De manière générale, l'apport hydrique doit être important, avec en moyenne 2 litres d'eau par jour. Cet apport est essentiel pour compenser les pertes hydriques liées aux vomissements, aux sueurs ou aux diarrhées, tout en évitant l'hyperhydratation. Il est également crucial de corriger les troubles électrolytiques tels que l'hypokaliémie et l'hyponatrémie (11).

II.2.5.3. Supplémentation vitaminique

La supplémentation vitaminique est essentielle chez les patients souffrant de TUA, car la consommation excessive d'alcool et la malnutrition favorisent la malabsorption de ces vitamines et donc l'apparition de carences.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La Thiamine ou Vitamine B1 a un intérêt dans la prévention et le traitement du syndrome de Gayet-Wernicke. Il s'agit d'une encéphalopathie provoquée par une carence en vitamine B1 et/ou de l'enzyme à thiamine-pyrophosphate qui est à l'origine d'une confusion mentale, d'une hypertonie oppositionnelle, de signes cérébelleux et parfois de paralysies oculomotrices avec nystagmus. Le traitement repose sur une dose de charge de 500 mg par jour par voie orale pendant 5 jours, suivie d'une dose d'entretien de 250 mg par jour pendant 2 semaines (55).

Il est également prescrit de nombreuses autres vitamines et oligoéléments en raison de la dénutrition importante qui est retrouvée chez ces patients. Pour y remédier, il est généralement prescrit de la vitamine B6, de la nicotinamide (vitamine PP), de la vitamine C, de la vitamine B9 (acide folique), ainsi que du zinc et du magnésium. La vitamine B6 ne doit pas être prescrite sur une durée supérieure à un mois et à une dose quotidienne supérieure à 100mg (11,58).

Certaines de ces vitamines, notamment les vitamines B1 et B6, représentent un coût supplémentaire pour le patient. Le prix moyen d'une boite de 40 comprimés de Benerva® (250 mg) est compris entre 8 et 10 €, ce qui représente un coût mensuel de 8 à 20 €, selon le nombre de prises quotidiennes (59). Le prix moyen d'une boite de 30 comprimés de PRINCI-B® (250 mg de vitamine B1 et 50 mg de vitamine B6) est compris entre 8 et 11 €, suffisant pour un mois de traitement (60). Ainsi, le coût mensuel moyen pour le patient peut osciller approximativement entre 20 et 30 €.

Ces vitamines ne sont pas prises en charge par la Sécurité sociale, le Service Médical Rendu étant jugé insuffisant. De plus, la plupart des mutuelles ne remboursent pas ces médicaments. Toutefois, certaines proposent un forfait de prise en charge pour les médicaments sur ordonnance non remboursés par la Sécurité sociale. Il est donc recommandé au patient de se rapprocher de sa mutuelle afin de vérifier si une prise en charge partielle ou totale est envisageable, d'autant plus que ces vitamines représentent un coût mensuel non négligeable et sont essentielles à sa prise en charge.

II.2.5.4. Traitement médicamenteux au long cours

Après le sevrage alcoolique, un traitement pharmacologique à long terme est instauré pour aider soit au maintien de l'abstinence, soit à la réduction de la consommation d'alcool. Le choix de la stratégie thérapeutique dépend des objectifs du patient, de sa consommation et de sa situation. Pour ce faire, il existe 5 molécules prescrites qui possèdent une AMM en France.

Les molécules utilisées dans la réduction de la consommation d'alcool sont le nalméfène (Selincro®) et le baclofène (Baclocur®).

Les molécules utilisées dans le maintien de l'abstinence sont l'acamprosate (Aotal®), la naltrexone (Revia®) et le disulfirame (Esperal®) (11).

Cependant, ces molécules présentent certaines limites, qui seront détaillées ultérieurement. L'intérêt pour la recherche de nouvelles molécules dans le traitement du TUA a donc plus que jamais un intérêt majeur.

II.3. Les mécanismes et récepteurs intervenants dans le phénomène d'addiction

Il existe un lien entre l'addiction à l'alcool et le circuit de la récompense. Lorsqu'une addiction à l'alcool est présente, c'est principalement ce système mésolimbique qui est déséquilibré.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Cette perturbation intervient, d'une part, en raison de la prise d'alcool et, d'autre part, à cause d'une dysfonction cérébrale empêchant une bonne régulation du circuit.

Les principales zones du cerveau impliquées dans la régulation du système de récompense sont l'aire tegmentale ventrale (ATV), le noyau accumbens, le cortex préfrontal, l'hippocampe, l'amygdale, le système moteur et le raphé dorsal (*figure 9*).

- L'Aire Tegmentale Ventrale (ATV) contient des neurones dopaminergiques qui projettent vers le noyau accumbens et le cortex préfrontal. Sa stimulation par la consommation d'alcool augmente la libération de dopamine.
- Le noyau accumbens est un point de convergence, recevant des informations en provenance de l'hippocampe (souvenirs), de l'amygdale (émotions) et de l'insula (perception corporelle et *craving*). L'insula joue un rôle important dans l'intéroception, permettant de relier les sensations physiques aux émotions et à la motivation, ce qui explique son rôle dans le *craving* et la dépendance.
- Le cortex préfrontal joue normalement un rôle de régulation dans la prise de décision, la mise en œuvre de comportements adaptés face aux situations et la planification. Dans l'addiction, son altération conduit à des comportements compulsifs et une perte de contrôle face à la consommation (61,62).
- L'amygdale joue un rôle essentiel dans la gestion des états émotionnels négatifs. Lors de la consommation d'alcool, son activité est temporairement réduite, atténuant ainsi les émotions négatives. En revanche, lors du sevrage, son activité augmente considérablement, entraînant du stress, de l'anxiété et une dysphorie. Ces symptômes incitent l'usager à consommer davantage pour atténuer ces effets négatifs, favorisant ainsi le développement d'une tolérance et le risque de rechute (63).
- Le système moteur fait partie de la boucle motrice du circuit fronto-cérébelleux. Son activation lors de la consommation d'alcool renforce l'activité des circuits moteurs impliqués dans l'exécution de comportements compulsifs et d'automatismes malgré la présence de conséquences négatives (64).
- Le raphé dorsal contient une grande partie des neurones sérotoninergiques et joue un rôle clé dans la régulation du taux de sérotonine dans le cerveau. Il est impliqué dans la gestion de phénomènes tels que l'impulsivité, l'agressivité et les comportements compulsifs. Son dysfonctionnement peut favoriser une prise de risque accrue et une perte de contrôle dans le cadre de l'addiction (65).

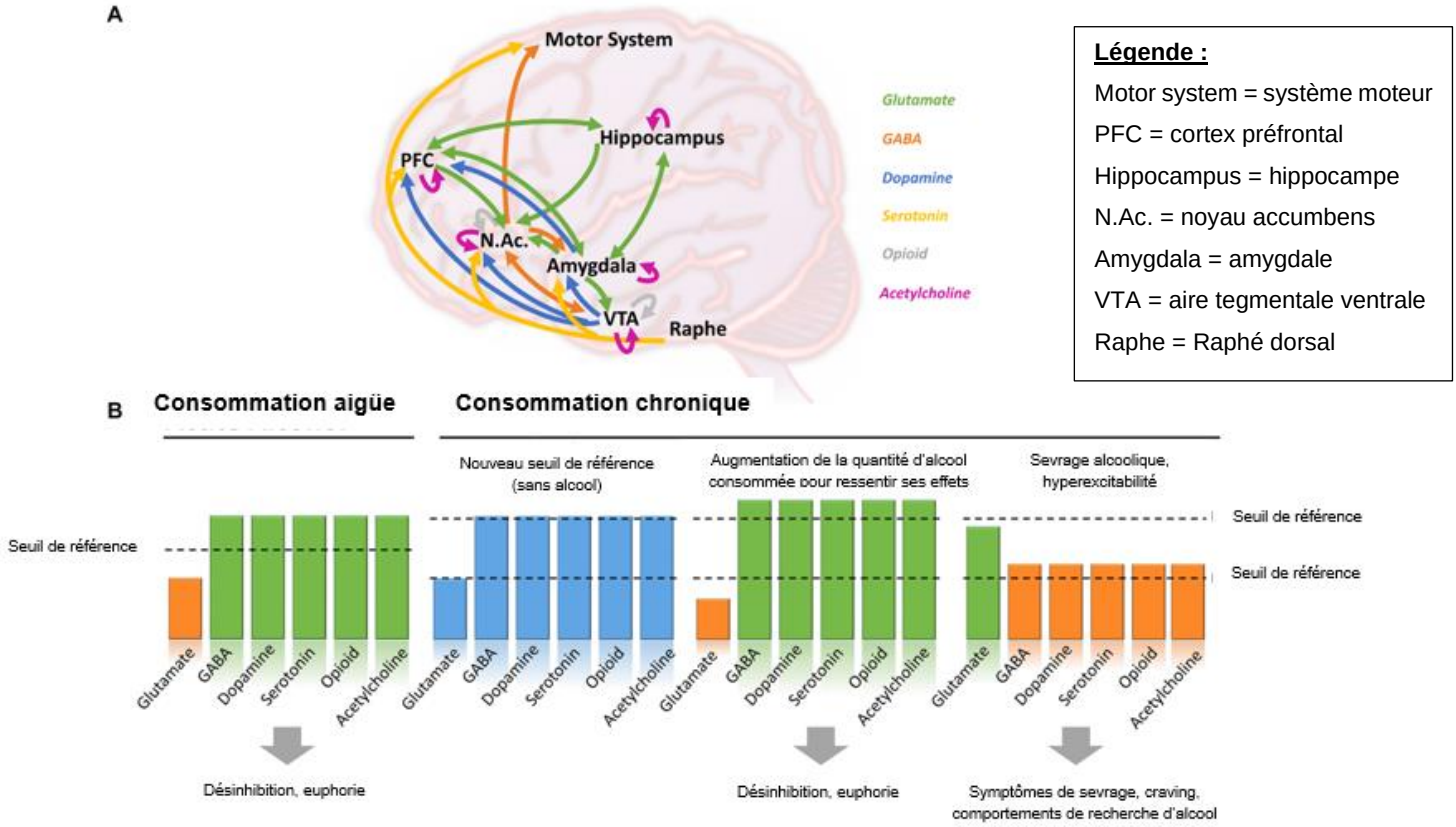
L'alcool agit en interagissant avec de nombreux neurotransmetteurs, notamment le glutamate, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), la dopamine, la sérotonine, les opioïdes endogènes et l'acétylcholine. L'altération de l'ensemble de ces neurotransmetteurs est responsable du phénomène addictif.

Contrairement à d'autres substances psychoactives qui se lient directement à des récepteurs spécifiques, l'alcool modifie la fonction de nombreuses protéines membranaires, modulant ainsi l'activité neuronale. Il agit principalement sur les récepteurs $GABA_A$, NMDA et 5-HT3, influençant l'excitation et l'inhibition neuronale.

L'alcool ne se contente pas d'interagir avec les membranes cellulaires : il pénètre également dans les cellules, altère leur signalisation intracellulaire et peut affecter l'expression des gènes, notamment par des mécanismes épigénétiques.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La connaissance et la compréhension de ces mécanismes neurobiologiques sont d'une importance majeure pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Il est essentiel que les futurs médicaments ciblent ces neurotransmetteurs afin d'optimiser leur efficacité. Il est d'autant plus difficile de traiter l'addiction à l'alcool que, contrairement au tabac, il n'existe pas de récepteurs spécifiques pour cette substance. Son action s'étend sur un large panel de récepteurs, que nous allons examiner en détail (*figure 9*) (66).



Légende :

Motor system = système moteur
PFC = cortex préfrontal
Hippocampus = hippocampe
N.Ac. = noyau accumbens
Amygdala = amygdale
VTA = aire tegmentale ventrale
Raphe = Raphé dorsal

Figure 9 : Systèmes de neurotransmissions altérés par une consommation aiguë et chronique d'alcool

Source : Signalisation GABAergique dans le trouble de la consommation d'alcool et le sevrage – Frontiers (67)

Lors d'une consommation aigüe d'alcool, la concentration de glutamate diminue tandis que celle de GABA, de dopamine, de sérotonine, d'opioïde et d'acétylcholine augmentent, franchissant le seuil de référence entraînant les phénomènes de désinhibition et d'euphorie. Lorsque l'alcool est éliminé, les concentrations des différents neurotransmetteurs reviennent à la normale et repassent en dessous du seuil de référence.

Dans le cas d'une consommation chronique, une même dose d'alcool ne provoque plus les effets ressentis initialement, car le seuil de tolérance augmente. L'organisme s'adapte aux effets de l'alcool pour maintenir un équilibre, établissant ainsi deux seuils de référence : un seuil avec alcool et un seuil sans alcool.

Le premier seuil correspond à la présence constante d'alcool dans l'organisme. Dans cet état, l'activité des neurotransmetteurs est continuellement augmentée. Il devient alors nécessaire

Licence CC BY-NC-ND 3.0

d’accroître les quantités consommées pour retrouver les mêmes effets, ce qui entraîne une inhibition encore plus marquée du système glutamatergique et une activation excessive des autres systèmes. Ce phénomène favorise le développement d’une dépendance et accroît le risque de trouble de l’usage de l’alcool.

La consommation chronique d’alcool modifie durablement l’activité des neurotransmetteurs, entraînant l’établissement d’un nouveau seuil de référence : celui en l’absence d’alcool. Lorsque la consommation est importante et que l’activité des neurotransmetteurs dépasse ce seuil, les effets de désinhibition et d’euphorie persistent. En revanche, dès lors que la consommation diminue et que l’activité des neurotransmetteurs passe en dessous de ce seuil, des symptômes de sevrage apparaissent. Le cerveau reste ainsi dans un état de manque hyperactif, rendant un retour à la normale impossible sans un sevrage progressif sous encadrement médical.

Lors du sevrage, la tendance inverse est observée : le système glutamatergique s’active tandis que les autres systèmes sont inhibés. Ce changement brutal d’activité est responsable des symptômes de sevrage tels que le *craving* et la recherche compulsive d’alcool (67).

II.3.1. Action sur le système dopaminergique

La dopamine joue un rôle primordial dans le circuit de la récompense. Des études ont démontré qu’un déficit du récepteur D2 de la dopamine, ainsi qu’une augmentation de sa concentration extracellulaire, pouvait influencer l’augmentation du risque de dépendance à l’alcool.

Lors d’une consommation d’alcool, l’activité des neurones situés dans l’ATV est augmentée, provoquant ainsi une libération de dopamine extracellulaire dans le noyau accumbens, l’amygdale et le cortex préfrontal. Cette augmentation d’activité entraîne une hausse de sa concentration extracellulaire de 25 à 50 % (68).

Il est également observé une levée d’inhibition des neurones GABAergiques et la libération d’opioïdes endogènes sur les neurones dopaminergiques de l’ATV. Les neurones GABAergiques et les opioïdes endogènes participent ainsi à l’augmentation de la concentration extracellulaire de dopamine en augmentant leur fréquence de décharge au niveau de l’ATV.

Cependant, pour parvenir à une fréquence de décharge accrue et donc à une concentration plus élevée en dopamine, une récompense « inattendue » est nécessaire. C’est ce qui se produit lors d’une consommation aiguë d’alcool. En revanche, lorsque la consommation d’alcool devient chronique, le cerveau considère qu’il ne s’agit plus d’une récompense, car cette consommation devient prévisible. Ainsi, la fréquence de décharge sera diminuée.

Nous comprenons que, dans un premier temps, un consommateur d’alcool est incité à reconsommer, car l’activation du circuit de la récompense se produit à chaque nouvelle consommation, et l’usager ressent systématiquement une sensation de plaisir. C’est ce qui est qualifié de renforcement positif.

Mais à mesure que cette consommation devient fréquente et excessive, la sensibilité des neurones dopaminergiques diminue, entraînant une diminution de l’activité du système de récompense. Pour compenser cette baisse d’activité liée au phénomène de tolérance, l’usager va augmenter sa consommation d’alcool et entrer, à terme, dans un phénomène de dépendance.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Il est alors contraint de boire non plus pour obtenir les effets positifs de l'alcool, mais pour éviter ses effets négatifs. C'est à ce stade qu'il peut être employé le terme de renforcement négatif. La consommation, de plus en plus fréquente, n'a plus pour but la recherche du plaisir, mais devient réflexe, compulsive et incontrôlable. C'est la diminution d'activité de ce système et la baisse de sensibilité des récepteurs qui provoquent une dysphorie, une négativité et un état de mal-être chez les personnes alcoolodépendantes (67,69).

II.3.2. Action sur le système GABAergique

L'alcool active les neurones GABAergiques du noyau accumbens en se liant aux récepteurs $GABA_A$ et $GABA_B$, provoquant ainsi une excitation neuronale qui renforce l'effet inhibiteur du GABA.

L'effet du GABA au niveau du noyau accumbens est lié à la sensation d'euphorie et au plaisir ressenti lors de la consommation d'alcool. L'augmentation des transmissions GABAergiques au niveau du noyau accumbens entraîne une hausse de la concentration de GABA dans l'amygdale, responsable de l'effet anxiolytique de l'alcool, ainsi que sur les neurones moteurs du cortex. En renforçant son effet inhibiteur sur les neurones moteurs, l'alcool exerce un effet sédatif, provoquant des troubles de la coordination motrice et des réflexes. L'activation de ce système neuronal se produit dès le premier verre d'alcool.

À terme, les conséquences du déséquilibre entre le système glutamatergique et GABAergique par la prise chronique d'alcool engendrent une perte de plasticité synaptique (67).

II.3.3. Action sur le système glutamatergique

L'inhibition des récepteurs glutamatergiques, accompagnée de l'activation des récepteurs GABAergiques, est responsable de déséquilibres chimiques au niveau cérébral.

L'alcool agit en inhibant le système glutamatergique par la liaison aux récepteurs NMDA, AMPA et Kainate.

Au niveau du cortex préfrontal, de l'hippocampe et de l'amygdale, l'alcool va, en raison de son inhibition des récepteurs NMDA du glutamate, provoquer une diminution de l'activité glutamatergique. La diminution de la concentration de glutamate est, entre autres, à l'origine de la perturbation des capacités de planification et d'autocontrôle, mais aussi des blackouts et de l'anxiété.

Par ailleurs, l'alcool entraîne une inhibition des neurones GABAergiques du noyau accumbens, ce qui réduit leur contrôle sur l'aire tegmentale ventrale (ATV). Cette désinhibition de l'ATV entraîne une libération plus importante de dopamine dans le noyau accumbens, renforçant les effets addictifs de l'alcool (67).

II.3.4. Action sur le système cholinergique

L'alcool présente une affinité pour les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. Des récepteurs nicotiniques sont présents au niveau du cortex préfrontal, de l'hippocampe, du noyau accumbens, de l'amygdale et de l'ATV.

En raison de ces liaisons, l'éthanol va provoquer une augmentation de la libération d'acétylcholine dans ces différentes zones du cerveau. Il faut également noter que la libération d'acétylcholine dans l'aire tegmentale ventrale est à l'origine d'une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La libération d'acétylcholine au niveau de l'ATV et du noyau accumbens contribue au renforcement positif de l'alcool, tandis que celle au niveau de l'amygdale et de l'hippocampe favorise plutôt les renforcements négatifs.

Il est également supposé qu'une forte prévalence de tabagisme chez les personnes souffrant de TUA pourrait coïncider avec la liaison de l'alcool sur les récepteurs nicotiniques. En effet, une consommation chronique d'alcool facilite la liaison de la nicotine aux récepteurs nicotiniques, ce qui renforce l'addiction et le plaisir procuré par la nicotine. Cette augmentation des effets addictifs de la nicotine peut donc expliquer pourquoi le tabac est fréquemment consommé chez les personnes alcoolodépendantes (67).

II.3.5. Action sur le système opioïde endogène

Une consommation d'alcool provoque une augmentation de la concentration d'opioïdes endogènes.

L'activation des récepteurs $GABA_A$ au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et du noyau accumbens contribue à la désinhibition des neurones dopaminergiques, favorisant ainsi la libération d'opioïdes endogènes dans ces régions. C'est cette libération qui est en partie responsable de la sensation d'euphorie ressentie.

À l'inverse, un arrêt de la consommation d'alcool entraînerait une diminution de la concentration d'opioïdes endogènes et peut donc être à l'origine d'un risque plus important de recherche d'opioïdes de la part du consommateur. Il y aura également l'apparition de symptômes de sevrage et de *craving.*

Le système opioïde endogène joue également un rôle dans la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens ainsi que dans la potentialisation de l'activité des neurones dopaminergiques (67).

II.3.6. Action sur le système sérotoninergique

La sérotonine est un neurotransmetteur qui peut jouer un rôle dans la régulation de l'humeur et des émotions et particulièrement dans l'apparition de certains troubles psychiatriques tels que la dépression, des troubles bipolaires, de l'anxiété, des troubles obsessionnels compulsifs, ou encore de la toxicomanie.

Une consommation d'alcool va potentialiser l'activité des récepteurs sérotoninergiques 5-HT3 situés dans le raphé dorsal, provoquant ainsi une libération plus importante de sérotonine. Les neurones du raphé dorsal ont des projections vers l'amygdale, le noyau accumbens, le cortex préfrontal et le système moteur. Ces différentes zones du cerveau verront donc également leur libération de sérotonine augmenter et contribuer aux effets euphoriques et au renforcement positif lié à la consommation d'alcool.

Certaines variations d'un gène du récepteur 5-HT3 peuvent moduler la sensibilité de ces récepteurs à l'alcool et potentialiser le circuit de la récompense. De plus, chez certaines personnes alcoolodépendantes, des modifications de la transcription du transporteur 5-HTT de la sérotonine dues à des variations génétiques ont été observées. Ces modifications épigénétiques influencent la gravité de la dépendance à l'alcool ainsi que la réponse à un traitement ciblant la sérotonine (67,69,70).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.4. Évolution de la prise en charge médicamenteuse de l'alcoolo-dépendance en France

II.4.1. Principe de la prise en charge médicamenteuse au cours des dernières années

Les recommandations de la SFA pour la prise en charge médicamenteuse du TUA ont sensiblement évolué au cours des vingt dernières années.

Jusqu'au début des années 2010, la prise en charge était principalement axée sur une abstinence totale d'alcool. La réduction de la consommation d'alcool n'était pas envisagée comme un objectif. Par conséquent, les seuls moyens mis à disposition pour réduire la consommation étaient des interventions psychosociales. En revanche, dans le cadre d'un sevrage total, une prise en charge médicamenteuse était systématiquement associée à un suivi psychosocial.

Aujourd'hui, les objectifs de prise en charge sont plus diversifiés. L'abstinence reste l'objectif de référence pour le traitement du TUA, mais la réduction de la consommation est désormais reconnue comme un objectif alternatif.

Le choix de l'objectif doit être fait en tenant compte du parcours de vie du patient, de ses envies et de sa motivation. Ce choix n'est pas figé et peut évoluer en fonction des progrès ou des rechutes du patient. Il est important de garder à l'esprit que le parcours d'un patient vers la guérison n'est jamais linéaire et peut comporter des difficultés.

Il est également fortement recommandé de porter une attention particulière aux comorbidités afin de les traiter. Cela inclut, notamment, la consommation de tabac ou d'autres drogues, et il peut être pertinent d'envisager l'arrêt simultané de l'alcool et d'autres substances afin d'éviter que le comportement addictif ne se reporte sur d'autres produits. Enfin, il faudra prendre en compte, dans le traitement médicamenteux, la prise en charge des comorbidités psychiatriques (telles que la dépression, les troubles bipolaires ou anxieux), des comorbidités somatiques (comme les troubles cognitifs ou du sommeil) et la situation sociale (comme la précarité ou le logement) (11).

II.4.2. Les deux types de prise en charge médicamenteuse

Selon le profil et la motivation du patient, l'objectif peut être soit le maintien de l'abstinence, soit une réduction de la consommation. Le maintien de l'abstinence demeure l'objectif de référence, bien qu'une réduction de la consommation puisse être envisagée dans certains cas comme un objectif alternatif (11).

II.4.2.1. Le maintien de l'abstinence

Lorsque le maintien de l'abstinence est envisagé, le patient devra, dans un premier temps, effectuer un sevrage médicalisé de l'alcool. C'est dans un second temps qu'interviendra la prévention de la rechute. Ces deux phases ne requièrent pas les mêmes traitements médicamenteux ni la même approche psychosociale. Dans cette sous-partie, nous nous concentrerons uniquement sur les traitements médicamenteux utilisés dans le maintien de l'abstinence et la prévention de la rechute (11).

II.4.2.1.1. Acamprosate, Aotal®

Le mécanisme d'action de l'acamprosate, (acétylhomotaurinate de calcium), reste complexe et partiellement élucidé. L'acamprosate exerce un effet antagoniste sur le système

Licence CC BY-NC-ND 3.0

glutamatergique en ciblant les récepteurs NMDA et mGluR5. Cette molécule, analogue du GABA, présente une structure similaire à celle de la taurine (*figure 10*). Elle agit donc comme agoniste du système GABAergique en interagissant avec le récepteur $GABA_A$. L'ajout de calcium renforce son efficacité en favorisant l'équilibre entre les systèmes glutamatergique et GABAergique, optimisant ainsi son effet pharmacologique (11).

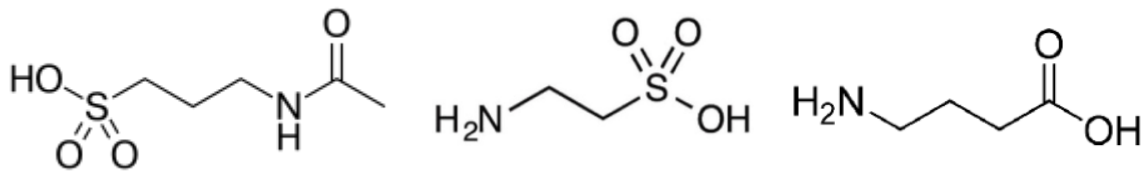


Figure 10 : Structure de l'acamprosate, de la taurine et du GABA

Source : ResearchGate (71)

Selon plusieurs études, ce médicament s'avère plus efficace qu'un placebo pour prolonger l'abstinence et réduire le risque de rechute entre trois et douze mois après le sevrage. Son efficacité serait également supérieure à celle de la naltrexone dans cette indication (11).

Une méta-analyse comprenant 118 essais cliniques publiée dans le JAMA confirme ces résultats en montrant que l'acamprosate possède une efficacité significativement supérieure au placebo dans l'arrêt de la consommation d'alcool. C'est pourquoi ce médicament est recommandé en première intention au même titre que la naltrexone (72).

Concernant la reprise d'une consommation excessive d'alcool, aucune différence significative n'a été observée entre le placebo et l'acamprosate. Autrement dit, l'acamprosate permet de réduire le nombre de jours sans consommation d'alcool mais n'a pas d'efficacité significative sur les pulsions incitant le consommateur à consommer de grandes quantités d'alcool en un temps réduit (72).

De plus, l'acamprosate présente un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux par rapport au placebo. Il est responsable de diarrhées parfois très invalidantes pour le patient, susceptibles de compromettre l'observance du traitement (72).

Cinq de ces études, menées aux États-Unis, n'ont montré aucun bénéfice significatif en termes d'arrêt de la consommation ou la réduction des excès. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les États-Unis ont recruté leurs patients majoritairement via des publicités, alors que les études menées dans les autres pays ont été effectuées grâce à un recrutement des patients en milieu hospitalier. Ces patients étaient sélectionnés via des critères bien précis et avaient tous bénéficié d'un sevrage alcoolique et de l'initiation du traitement avant la sortie d'hospitalisation.

Nous pouvons ainsi en déduire que les études menées aux États-Unis seraient plus fidèles à la réalité car elles représenteraient un plus large panel de patients et qu'elles ont été réalisées selon un schéma thérapeutique plus proche de ce qui est habituellement fait (72).

En conclusion, cette méta-analyse montre que l'acamprosate présente une efficacité modérée pour prolonger l'abstinence. Toutefois, cette molécule n'a démontré aucun bénéfice concernant le retour du patient à des consommations excessives d'alcool (72).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.4.2.1.2. Naltrexone, Revia®

La naltrexone est un antagoniste opioïde, elle agit en bloquant leurs récepteurs en s'y fixant. Une compétition s'installe entre les morphiniques, qui activent habituellement ces récepteurs, et la naltrexone, qui s'y fixe pour les inhiber. Ces récepteurs sont principalement situés dans le système nerveux central et périphérique. Chez le rat, l'alcool induit la sécrétion d'opioïdes endogènes dans le système limbique, que la naltrexone pourrait inhiber (73).

Des données suggèrent que la naltrexone pourrait réduire la consommation d'alcool, bien que son AMM se limite à la prévention de la rechute (11). La méta-analyse publiée dans le JAMA recommande l'usage de cette molécule, aux côtés de l'acamprosate, en première intention pour le maintien de l'abstinence. Ces études montrent que, par rapport au placebo, la naltrexone réduit la fréquence des épisodes de consommation excessive. Elles relèvent une amélioration significative de la fréquence de consommation d'alcool. En revanche, les études ne trouvent pas de différence d'efficacité qui soit significative entre l'acamprosate et la naltrexone (72).

Cependant, la naltrexone entraîne des effets indésirables gastro-intestinaux notables, notamment des nausées et des vomissements. Des vertiges ont également été fréquemment rapportés avec ce médicament (72). Ces effets indésirables, parfois invalidants, peuvent compromettre l'observance du traitement.

En conclusion, cette méta-analyse montre que la naltrexone présente un niveau de preuve modéré pour l'arrêt de la consommation d'alcool, l'augmentation des jours d'abstinence et la réduction des épisodes de consommation excessive (72).

II.4.2.1.3. Disulfirame, Esperal®

Le disulfirame possède un mécanisme d'action atypique, car il inhibe certaines enzymes (74). En temps normal, l'éthanol ingéré est dégradé en acétaldéhyde par l'alcool déshydrogénase (ADH).

En cas de forte consommation, une autre enzyme peut intervenir pour compléter la dégradation de l'éthanol lorsque l'ADH est insuffisante. Il s'agit du cytochrome P450 2E1, une enzyme hépatique responsable de la production de radicaux libres. L'acétaldéhyde est ensuite dégradé en acétate (ou acide acétique) par l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH) (75).

L'acétaldéhyde et les radicaux libres, très électrophiles, peuvent attaquer l'ADN. Classé en 2009 dans le groupe 1 par le Centre International de Recherche sur le Cancer, l'acétaldéhyde est reconnu comme cancérigène pour l'Homme (75).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

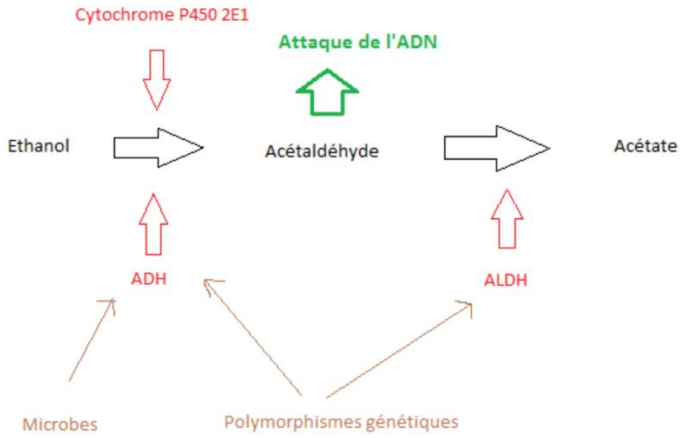


Figure 11 : Métabolisme de l'éthanol

Source : Controverses, école MINES Paristech (75)

Sous disulfirame, l'ALDH est inhibée et ne peut plus dégrader l'acétaldéhyde en acétate. Ainsi, en cas de consommation d'alcool sous disulfirame, la dégradation de l'éthanol est interrompue, entraînant une accumulation d'acétaldéhyde dans l'organisme.

C'est une concentration d'acétaldéhyde élevée qui est responsable d'effets déplaisants tels qu'une tachycardie, une hypotension, une sensation de malaise, des nausées, des vomissements et des bouffées congestives du visage. Ces symptômes sont la résultante de ce qui est qualifié d'effet antabuse (74).

L'effet pharmacologique du disulfirame est atypique car son efficacité repose précisément sur l'absence d'effet pharmacologique (4).

Selon la méta-analyse du JAMA, l'efficacité du disulfirame par rapport au placebo repose sur un niveau de preuve limité concernant la réduction ou l'arrêt de la consommation d'alcool. La plupart des études n'étaient pas viables en raison du faible nombre de participants (une quinzaine par étude), rendant les résultats non représentatifs. De plus, lors de ces études il n'a pas été retrouvé de différence significative entre le disulfirame ou les aides psychosociales dans l'arrêt ou la diminution de toute consommation d'alcool (72).

De nombreuses études remettent en question son efficacité. Le *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders* souligne que le disulfirame est inefficace sans psychothérapie associée, l'adhérence des patients étant très faible. De plus, ils précisent qu'ils n'ont retrouvé aucune amélioration par rapport au placebo dans le maintien de l'abstinence ou la prévention de la rechute. Les *Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders* de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* précisent également que les données concernant l'efficacité du disulfirame sont modérées car le niveau de preuve selon lequel le disulfirame augmente le taux d'abstinence est insuffisant. De plus, selon eux, les données sont incohérentes et tendent plus à montrer l'inefficacité du disulfirame, notamment en ce qui concerne les taux de rechutes (4).

Les études en double aveugle sur le disulfirame sont souvent compromises : les patients peuvent aisément identifier leur groupe en consommant de l'alcool. En outre, ces études aboutissent rarement à des résultats favorables au disulfirame, malgré l'avantage potentiel lié à la levée de l'anonymat (4).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.4.2.2. La réduction de la consommation

La réduction de la consommation d'alcool ne nécessite généralement pas de sevrage médicalisé, sauf en cas de dépendance physique sévère, où un suivi médical est recommandé pour éviter les complications du sevrage. À l'instar du maintien de l'abstinence, des approches psychosociales complèteront les traitements médicamenteux abordés dans cette partie.

Pour certains patients, l'arrêt total de la consommation d'alcool semble insurmontable en raison d'un manque de motivation, qui peut être influencé par plusieurs facteurs : baisse de confiance en soi, perception limitée des solutions disponibles, comorbidités psychiatriques (dépression, anxiété) ou pression sociale. Dans ces situations, la réduction progressive de la consommation constitue une approche réaliste et adaptée.

Toutefois, les patients engagés dans cette démarche sont encouragés à suivre, dans la mesure du possible, les repères de consommation établis par Santé Publique France et l'Institut National du Cancer : maximum 2 verres par jour, 10 verres par semaine et des jours sans consommation. Il est par ailleurs vivement conseillé d'éviter toute consommation d'alcool dans certaines situations : grossesse, conduite, certaines maladies et interactions médicamenteuses (11).

II.4.2.2.1. Nalméfène, Selincro®

Le nalméfène module le système opioïde en agissant sur ses récepteurs μ, δ et κ. Il agit comme un antagoniste des récepteurs μ et δ, se liant à eux pour les bloquer et inhiber leur activité. Il agit également comme un agoniste partiel du récepteur κ, en se liant à celui-ci pour amplifier son action. De plus, il a aussi une action modulatrice des fonctions cortico-mésolimbiques (76).

C'est le premier médicament ayant obtenu une AMM pour la réduction de la consommation d'alcool (11).

Des études randomisées comparant le nalméfène à un placebo ont été menées sur six mois. À l'issue de ces six mois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le nalméfène et le placebo concernant le nombre de jours sans consommation d'alcool et la quantité d'alcool consommée quotidiennement. Une légère différence a été constatée : deux jours supplémentaires par mois sans consommation d'alcool et une réduction de 5 à 9 grammes d'alcool par jour, soit l'équivalent d'un demi-verre à un verre d'alcool. En revanche, une différence statistiquement significative a été observée dans les études menées sur un an (77). Or, il est recommandé d'utiliser le nalméfène pendant six à douze mois, au-delà desquels une prudence est requise (78).

Les études sur le nalméfène ont mis en évidence des effets indésirables tels que des étourdissements, des nausées et des insomnies. Ces effets indésirables, majoritairement présents en début de traitement et transitoires, ont conduit 17,5 % des patients à interrompre leur traitement (79).

La pertinence du traitement par nalméfène reste incertaine. En effet, nous pouvons remarquer que l'effet placebo est très présent au sein de ces études aux vues de l'absence de différence significative entre le nalméfène et le placebo. De plus, à cause des effets indésirables invalidants, le taux d'abandon est assez élevé, rendant les études impertinentes car l'échantillon de patient est très restreint. Il existe donc très peu de preuves d'efficacité concernant le nalméfène, d'autant plus qu'il doit une partie de son efficacité à une prise en charge psychosociale efficace (77).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Ce manque d'efficacité soulève la question de l'influence des variations génétiques des récepteurs aux opioïdes sur l'efficacité du nalméfène. C'est ce qu'une étude publiée dans le *National Institutes of Health* menée sur 272 participants a voulu démontrer.

Des polymorphismes des gènes OPRM1, OPRD1 et OPRK1, codant respectivement les récepteurs μ, δ et κ, ont été génotypés. Il n'a été retrouvé aucune différence concernant les effets thérapeutiques du nalméfène entre les patients ayant des variations génétiques sur les récepteurs aux opioïdes et ceux qui n'en possèdent pas. Ces résultats concordent avec deux rapports publiés démontrant que les variations génétiques sur les récepteurs aux opioïdes n'ont aucune influence sur l'efficacité de la naltrexone, qui cible également les récepteurs aux opioïdes.

Toutefois, il existe deux autres études allant à l'encontre des résultats de celle-ci. En effet, elles retrouvent une différence dans la réponse au traitement par la naltrexone lorsqu'il existe des variations du gêne OPRM1.

Ainsi, le manque de données et les résultats paradoxaux ne permettent pas, à ce jour, de conclure sur l'influence des variations génétiques des récepteurs aux opioïdes sur l'efficacité du nalméfène ou de la naltrexone. Des recherches supplémentaires sont nécessaires sur ce sujet (80).

II.4.2.2.2. Baclofène, Baclocur®

Le baclofène possède une structure proche de celle du GABA. Il agit en se liant aux récepteurs $GABA_B$ de la moelle épinière, ce qui stimule ces récepteurs et ralentit la transmission des réflexes mono- et polysynaptiques (81).

L'histoire du baclofène est marquée par plusieurs étapes. Bien qu'il ait obtenu une AMM en 2018 et soit désormais prescrit en deuxième intention pour réduire la consommation d'alcool, son parcours réglementaire a été complexe.

Tout d'abord, en tant qu'agoniste du récepteur $GABA_B$, le baclofène possède un effet myorelaxant central. Sa principale utilisation fut d'ordre neurologique dans les années 1970. Il obtient une autorisation d'utilisation en 1976 pour traiter les contractures musculaires involontaires et l'hypertonie musculaire liées à certaines pathologies neurologiques, chez l'adulte et l'enfant de plus de six ans. Il était utilisé à des doses pouvant aller de 65 à 120 mg par jour.

Dans les années 1990, les effets neurologiques du baclofène suscitent des interrogations, conduisant à des études expérimentales sur son potentiel dans le traitement de la dépendance à l'alcool et son effet anxiolytique. Ces essais sont menés à faibles doses, ne dépassant pas 30 mg par jour. En 2008, l'utilisation du baclofène à forte dose (280 mg par jour) se généralise, à la suite des travaux du Docteur Olivier Ameisen publiés la même année.

En 2011, l'usage hors AMM du baclofène à forte dose devient de plus en plus fréquent. Un suivi national de pharmacovigilance est alors mis en place. De plus, une mise en garde est diffusée afin de sensibiliser au fait que les données obtenues jusqu'à présent n'ont pas permises de prouver l'efficacité de cette molécule ni de sécuriser son emploi. Des essais cliniques contrôlés sont ensuite recommandés afin de sécuriser l'utilisation du baclofène dans cette indication.

C'est pourquoi en 2012, deux études sont réalisées afin d'évaluer l'efficacité du baclofène par rapport à un placebo. Tout d'abord l'étude ALPADIR, qui avait pour but d'évaluer l'efficacité

Licence CC BY-NC-ND 3.0

de la molécule dans le maintien de l'abstinence, à des doses de 180 mg par jour et après un sevrage alcoolique. Enfin, l'étude BACLOVILLE qui avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du baclofène à forte dose (maximum 300 mg par jour) dans la réduction de la consommation ou l'abstinence totale après un an de suivi en ambulatoire.

En 2014, le baclofène obtient une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour les indications suivantes : « aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles » et « réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation tel que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des autres traitements disponibles ». Dans le cadre de la RTU, la dose maximale autorisée était de 300 mg par jour.

En 2014, il était recensé plus de 120 000 patients traités par baclofène, et encore plus de 100 000 en 2017.

En 2017, à la suite de l'étude pharmaco-épidémiologique CNAMTS/INSERM/ANSM, la dose maximale autorisée est réduite de 300 mg à 80 mg par jour. En effet, des doses aussi élevées représentaient un risque accru d'évènements indésirables majeurs, incluant les risques d'hospitalisation et de décès du patient.

Ce n'est qu'en 2018 que le baclofène obtient une AMM, pour une utilisation à une dose maximale de 80 mg par jour, mais uniquement dans l'indication de réduction de la consommation d'alcool, contrairement à la RTU qui en incluait deux. Une surveillance renforcée demeure néanmoins une condition requise pour la commercialisation de cette molécule (82).

En juin 2020, la spécialité Baclocur® est commercialisée, marquant ainsi la fin de la RTU du baclofène. Trois jours plus tard, le tribunal administratif prononce la suspension de l'AMM du Baclocur®, estimant que la limitation de la posologie à 80 mg par jour constitue une erreur manifeste d'appréciation. Cette décision sera toutefois annulée en 2021.

Par la suite, l'ANSM a procédé à une révision des recommandations concernant la posologie du baclofène. Elle rappelle que, dans le cadre de l'AMM, le remboursement est limité à une posologie de 80 mg par jour, mais que le médicament peut néanmoins être prescrit hors AMM jusqu'à une dose maximale de 300 mg par jour. En effet, chez certains patients, la réponse thérapeutique souhaitée n'est pas atteinte à la dose de 80 mg par jour.

Dans ces situations, une prise en charge pluridisciplinaire spécialisée en addictologie est recommandée afin d'envisager, en toute sécurité, une augmentation progressive de la posologie au-delà de 80 mg par jour, sans toutefois dépasser la limite recommandée de 300 mg par jour (83,84).

Une étude en double aveugle, publiée dans le JAMA Network, a montré que le baclofène réduisait significativement le risque de rechute alcoolique par rapport au placebo. Néanmoins, il a été classé comme ayant un faible niveau de preuve d'efficacité à cause du niveau de preuve insuffisant concernant l'amélioration de la qualité de vie du patient, la réduction du nombre d'accidents de la route et de la mortalité. De plus, parmi les effets indésirables du baclofène figurent des étourdissements, des vertiges et des risques de chute ; une apnée du sommeil, un ralentissement psychique, des troubles du sommeil et de l'humeur, une dépression, des hallucinations ; des difficultés respiratoires, des éruptions cutanées et une asthénie pouvant compliquer la poursuite du traitement (72,85).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Conclusion générale

Nous avons pu démontrer dans cette partie que malgré quelques effets positifs par rapport aux placebos, l'efficacité des différentes molécules ayant une AMM dans le trouble de l'usage de l'alcool reste limitée.

En effet, les médicaments n'exercent leur action que sur certains neurotransmetteurs et ne couvrent ainsi pas la totalité de la composante addictive. Comme vu précédemment, l'addiction à l'alcool est complexe et est contrôlée par de nombreux neurotransmetteurs, agissant tous en synergie. L'effet sur un seul ou plusieurs de ces neurotransmetteurs ne permet pas aux médicaments de couvrir l'ensemble des symptômes négatifs de l'alcool et de leur garantir une efficacité optimale.

La recherche de nouvelles molécules innovantes pour le traitement de l'alcoolodépendance constitue un enjeu majeur des années à venir, visant à améliorer l'efficacité des prises en charge et à offrir aux patients de meilleures perspectives thérapeutiques. Dans la partie suivante, nous dresserons un état des lieux des traitements médicamenteux actuels.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III. Les pistes médicamenteuses du traitement de l'alcoolo-dépendance

Dans la continuité de l'analyse des traitements actuellement disponibles pour le trouble de l'usage de l'alcool, il m'a semblé essentiel d'élargir la réflexion aux approches pharmacologiques en cours de développement, ou faisant l'objet d'un regain d'intérêt dans la littérature scientifique. Cette démarche répond à la nécessité de dépasser les limites des traitements existants, souvent critiqués pour leur manque d'efficacité, leurs effets indésirables parfois invalidants, ou encore la faible adhésion qu'ils suscitent chez les patients.

Afin d'identifier ces nouvelles pistes thérapeutiques, j'ai exploré plusieurs bases de données scientifiques, en m'appuyant principalement sur les revues de la *Society for the Study of Addiction,* la base de données PubMed du *National Institutes of Health*, ainsi que sur la plateforme *ScienceDirect*. Ces ressources offrent un accès riche et actualisé aux publications internationales en lien avec la recherche pharmaceutique.

Ma méthode de recherche a consisté en un état des lieux des molécules identifiées comme potentiellement prometteuses dans le traitement du TUA. Pour chacune d'entre elles, j'ai analysé plusieurs études cliniques ou précliniques, en évaluant la cohérence des résultats, la rigueur méthodologique des travaux, ainsi que le potentiel thérapeutique que ces substances pourraient représenter.

Les mots-clés utilisés dans mes recherches associaient principalement le terme « *alcohol* » au nom de la molécule ciblée. Dans la mesure du possible, j'ai privilégié les publications récentes, afin de proposer une vision actualisée des pistes actuellement explorées.

Cette démarche m'a permis de dégager un ensemble de molécules aux profils variés, tant du point de vue de leur mécanisme d'action que de l'état d'avancement de leur évaluation, dont certaines pourraient, à terme, enrichir l'arsenal thérapeutique disponible pour le TUA.

III.1. Les psychédéliques

Depuis une dizaine années, les psychédéliques font l'objet d'un regain d'intérêt marqué dans le domaine de la recherche pharmaceutique. Longtemps marginalisés en raison de leur statut illégal et de leur association avec des usages récréatifs, ces substances sont aujourd'hui au centre de nombreuses études scientifiques, notamment dans le champ de la santé mentale.

Des essais cliniques ont mis en évidence leur potentiel thérapeutique dans le traitement de divers troubles psychiatriques, tels que la dépression, l'anxiété en fin de vie, le syndrome de stress post-traumatique, ou encore les troubles obsessionnels compulsifs. Parallèlement, leur efficacité commence également à être explorée dans le domaine des addictions, avec des résultats qui semblent prometteurs, notamment pour les troubles liés à la consommation de substances telles que les opioïdes ou le tabac.

C'est dans ce contexte d'élargissement progressif de la recherche que les psychédéliques ont récemment commencé à susciter l'intérêt des chercheurs pour un autre type de dépendance : le trouble de l'usage de l'alcool (86).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.1.1. Historique, classification et renaissance scientifique des psychédéliques

Le terme « psychédélique » a été inventé dans les années 1950 pour désigner des substances altérant l'état de conscience humain. Ce mot provient du grec *psyché,* signifiant « esprit » et *delos,* signifiant « clair ».

La famille des psychédéliques comprend notamment l'acide lysergique diéthylamine (LSD), la psilocybine, la mescaline, le N, N-diméthyltryptamine (DMT), la kétamine, l'ibogaïne et la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA).

Pendant plusieurs décennies, ces substances ont suscité un intérêt particulier parmi les chercheurs en raison de leur capacité à modifier les perceptions humaines. Les scientifiques y voyaient un potentiel thérapeutique. De nombreuses recherches ont alors été menées afin d'élucider leur mécanisme d'action et de mieux comprendre leur fonctionnement. Il a ainsi été démontré que ces substances présentent une affinité particulière pour les récepteurs 5-HT2A de la sérotonine. En effet, elles exerceraient une action agoniste en se fixant sur ces récepteurs.

À la fin des années 1960, l'engouement autour de ces substances s'est estompé, les chercheurs ne faisant plus de nouvelles découvertes à leur sujet. Les études menées à cette époque sur le LSD respectaient la règlementation en vigueur, mais celle-ci a sensiblement évolué au fil des années, rendant ces travaux non conformes aux normes actuelles. Néanmoins, ces données pouvaient encore servir de base pour des recherches futures, en adaptant les normes de sécurité et les règlementations aux exigences actuelles.

Durant les cinquante années suivantes, la recherche s'est complètement désintéressée de ces substances, et pour cause, la Convention des Nations Unies sur les substances psychotropes a constitué un tournant décisif. En 1971, ces substances ont été classées dans l'annexe I, ce qui signifie qu'elles étaient considérées comme présentant un risque élevé d'abus et ne disposant d'aucune utilité médicale reconnue. Cette classification a fortement freiné la recherche, car elle rendait la possession de ces substances, même à des fins expérimentales, presque impossible. Leur production a été complètement stoppée, et la réglementation est devenue extrêmement stricte.

Plus récemment, la perception de ces substances a évolué. Autrefois perçues comme uniquement récréatives et dangereuses, elles sont désormais considérées comme porteuses d'un potentiel thérapeutique. Il existe aujourd'hui une volonté croissante d'étudier leur efficacité dans le traitement de certaines pathologies psychiatriques et neurologiques, telles que la dépression, l'épilepsie, le syndrome de stress post-traumatique et les addictions. Ce regain d'intérêt repose sur de récentes études pilotes et des travaux de neuroimagerie ayant mis en évidence des modifications des connexions cérébrales altérant la cognition et les perceptions (87).

III.1.2. Les psychédéliques et leur potentiel thérapeutique

Il faut partir du principe qu'une substance psychédélique peut réorganiser bon nombre de connexions nerveuses et modifier les perceptions.

Partant de ce postulat, la perception d'un évènement passé, avant la prise d'un psychédélique, peut être transformée après l'administration de celui-ci. Le psychédélique peut rendre cet évènement malléable grâce à la métaplasticité, un processus capable de modifier un souvenir traumatique en un souvenir plus rationnel et adapté.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Par exemple, des chercheurs ont observé que les consommateurs d'alcool dirigent leur attention vers cette substance en raison d'une association avec un souvenir traumatique. Leur raisonnement repose sur le phénomène de reconsolidation des souvenirs. Ainsi, si une substance psychédélique parvient à recentrer l'individu sur un souvenir plus rationnel et adapté, son attention pourrait être déviée vers une source de gratification plus naturelle et bénéfique, plutôt que vers une drogue (87).

Les substances psychédéliques semblent présenter un avenir prometteur en thérapeutique, en raison de leur faible potentiel de dépendance physique et de développement rapide d'une tolérance (88).

Les psychédéliques sont répartis en deux grandes catégories : les psychédéliques classiques et les psychédéliques atypiques, classés en fonction de leur mécanisme d'action.

III.1.3. Les psychédéliques classiques

Le premier groupe regroupe le LSD, la mescaline, la psilocybine et la DMT. Ces psychédéliques classiques sont tous des agonistes du récepteur 5-HT2A de la sérotonine, mais à des degrés différents. Ils peuvent être agonistes partiels ou complets (88).

III.1.3.1. L'acide lysergique diéthylamine (LSD)

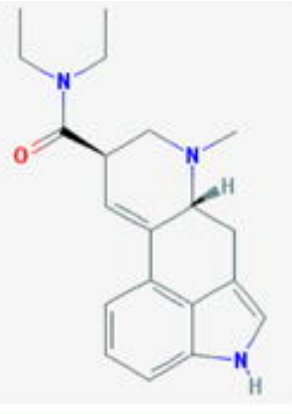


Figure 12 : Structure chimique du LSD

Source : Application cliniques des hallucinogènes (89)

III.1.3.1.1. Caractéristiques

Le LSD est une substance hallucinogène puissante appartenant à la famille des tryptamines (90). Il modifie les perceptions de la réalité et les sensations de la personne qui en consomme.

À l'origine, il s'agit d'un composé découvert sur l'ergot, un champignon poussant sur le seigle et d'autres céréales. Aujourd'hui, le LSD est synthétisé en laboratoire à des fins de recherche.

Cependant, seule une infime partie du LSD produit est destinée à la recherche. Une grande partie est synthétisée dans des laboratoires clandestins, et fait l'objet d'importants mésusages. Sa production illégale entraîne des risques, car il est bien souvent coupé avec d'autres substances, rendant incertaine sa pureté et la puissance de ses effets (91).

Le LSD se présente sous la forme d'une poudre blanche, cristalline, hydrosoluble, inodore et au goût amer. Une dose de 20 à 80 µg suffit généralement pour induire des effets psychotropes, qui apparaissent environ une heure après ingestion, atteignent un pic entre 2 et 4 heures et peuvent durer jusqu'à 12 heures (91).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Bien qu'aucun décès dû à une surdose de LSD n'ait été recensé, son usage non encadré peut entraîner des comportements dangereux et révéler des troubles psychiatriques sous-jacents. Il est donc essentiel de l'utiliser avec prudence (91).

III.1.3.1.2. Potentiel thérapeutique et études cliniques

Après avoir constaté que le LSD avait la capacité d'améliorer les interactions sociales et l'empathie des personnes qui en consomment, de nombreux chercheurs se sont intéressés à cette substance afin d'élucider son mécanisme d'action et d'évaluer son potentiel thérapeutique.

Ainsi, les premières études sur l'utilisation du LSD dans la prise en charge de l'alcoolodépendance remontent aux années 1950.

En janvier 2021, une revue publiée dans le *Proceedings of the National Academy of Sciences* s'est intéressée aux mécanismes neurobiologiques du LSD chez la souris. Les chercheurs ont découvert qu'en plus de potentialiser la neurotransmission des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A, le LSD accroît également la neurotransmission des récepteurs AMPA du glutamate dans le cortex préfrontal. L'activation de ces récepteurs est due à la phosphorylation de mTORC1, une protéine dont l'intégrité est essentielle à l'adoption de comportements sociaux adaptés et empathiques. Dans certains troubles impliquant un déficit des interactions sociales tels que l'autisme ou les troubles anxieux, l'expression de cette protéine est altérée. L'administration répétée d'une dose de 30 µg/kg par jour a montré les bénéfices les plus marqués, tandis qu'une administration unique de la même dose n'a eu aucun effet sur le comportement des souris (92,93).

En 2012, une méta-analyse menée par Krebs et Johansen sur l'usage du LSD dans le cadre du traitement de l'alcoolodépendance a révélé une efficacité significative dans le maintien de l'abstinence. L'effet bénéfique du LSD a perduré jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement. En revanche, aucun effet significatif n'a été observé au-delà de six mois (94).

Une étude publiée en 2018 dans *Springer Nature Link* a examiné les effets d'une dose de LSD sur la personnalité, le bien-être et les expériences de type mystique. Ces effets ont été évalués à trois moments distincts : avant l'administration du LSD, un mois après et un an après. Parmi les participants, 71 % ont rapportés des effets positifs durables sur ces trois dimensions (87).

En 2020, une revue psychiatrique publiée dans *Frontiers of psychiatry* a évalué l'efficacité du LSD dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool. Les résultats se sont révélés encourageants (94).

Treize études recensées dans une revue de la *Society for the Study of Addiction,* ont examiné l'impact du LSD sur l'alcoolodépendance. Ces études ont testé des doses uniques ou multiples, toujours comprises entre 200 et 400 µg. L'objectif principal était le maintien d'une abstinence totale durant la période d'étude. Certaines études autorisaient toutefois de courts épisodes de consommation modérée. Quatre d'entre elles ont mis en évidence une augmentation significative de l'abstinence et une diminution de la consommation d'alcool chez les participants traités par LSD, par rapport au groupe témoin. En revanche, cinq autres études n'ont pas révélé de différences significatives entre les groupes traités et non traités. Dans trois autres études, le critère d'évaluation était le taux de rechute : dans deux d'entre elles, un seul patient a rechuté, tandis que dans la dernière, 65 % des participants ont rechuté après trois mois, ce taux atteignant 90 % après douze mois (94).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.1.3.1.3. Limites et incohérences des études

L'hétérogénéité de ces études constitue une limite majeure. Il est difficile d'en comparer les résultats en raison des variations de dosage, des approches psychothérapeutiques employées, des différences dans les critères d'évaluation et des durées de suivi (94).

Les résultats sur l'efficacité du LSD dans le maintien de l'abstinence apparaissent donc mitigés, avec un taux de rechute variant de 65 % à 90 % entre trois et douze mois après le traitement. Ces études présentent un risque de biais important et un faible niveau de preuve. En effet, les résultats sont incohérents : certaines recherches démontrent une efficacité significative du LSD par rapport au groupe témoin, tandis que d'autres n'observent aucun effet. Par ailleurs, le nombre de participants reste limité, et les études ne respectent pas toujours les normes méthodologiques actuelles, ce qui en limite l'exploitation scientifique (94).

III.1.3.2. La psilocybine

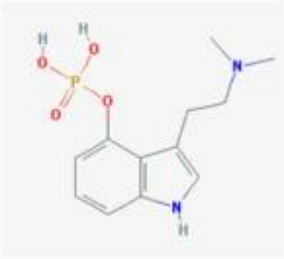


Figure 13 : Structure chimique de la psilocybine

Source : Application cliniques des hallucinogènes (89)

III.1.3.2.1. Caractéristiques

La psilocybine est une substance hallucinogène appartenant à la famille des tryptamines. Elle est présente dans plusieurs champignons des genres *Psilocybe*, *Panaeolus* ou *Copelandia*, regroupant au total plus de 50 espèces en contenant (90).

Bien que la psilocybine puisse être obtenue par synthèse, ce mode de production reste moins répandu que pour le LSD. Elle est principalement consommée sous forme de champignons, souvent acquis illégalement, notamment via Internet. En effet, les champignons hallucinogènes sont classés comme stupéfiants, ce qui rend leur usage, leur détention et leur trafic interdits par la loi (95).

La psilocybine est hydrosoluble, soluble dans l'éthanol et le méthanol, mais insoluble dans la plupart des solvants organiques (90).

III.1.3.2.2. Doses et effets

La dose consommée à des fins récréatives varie entre 1 et 5 g de champignons séchés. Pour les champignons frais, la quantité consommée à doses récréatives peut être jusqu'à dix fois plus importante.

Après ingestion, les premiers effets apparaissent généralement en 30 minutes et peuvent durer entre 4 et 6 heures (90).

III.1.3.2.3. Mécanisme d'action

D'un point de vue chimique, la psilocybine est transformée en psilocine, sa forme pharmacologiquement active, par un processus de déphosphorylation. La psilocine est également présente dans les champignons mais en quantité moindre par rapport à la psilocybine (90).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Le mécanisme d'action de la psilocybine repose entièrement sur son interaction avec le système sérotoninergique. Elle agit comme un agoniste mixte des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A, 5-HT2A et 5-HT2C (90).

III.1.3.2.4. Etudes cliniques et potentiel thérapeutique

Deux études, parmi celles publiées dans une revue de la *Society for the Study of Addiction* et de la Société Française d'Addictologie, ont été analysées afin d'évaluer l'utilisation de la psilocybine dans le traitement du TUA.

- La première étude portait sur un échantillon de 10 participants alcoolodépendants, engagés parallèlement dans une thérapie motivationnelle. La psilocybine leur a été administrée à une ou deux reprises, à des doses variant entre 0,3 mg/kg et 0,4 mg/kg. Dès la première prise, une diminution marquée de la proportion de jours de consommation d'alcool a été observée, passant de 40 % à 15 %, effet qui s'est maintenu jusqu'à neuf mois après l'administration. De façon similaire, la proportion de jours de consommation excessive a chuté de 35 % à 10 %, avec une persistance des effets sur la même durée. Une réduction du *craving*, ainsi qu'une amélioration de la motivation et des ressources personnelles, ont également été rapportées. Cette étude suggère que certains facteurs psychologiques, tels que le vécu mystique, la dissolution de soi et l'intensité de l'expérience pourraient conditionner l'efficacité du traitement. Ainsi, une expérience intense et significative sous psilocybine semble être corrélée à une réduction durable de la consommation d'alcool (94,96).
- La seconde étude, un essai clinique randomisé en double aveugle publié en 2022, incluait 95 participants. Parmi eux, 49 ont reçu une première dose de 25 mg de psilocybine pour 70 kg de poids corporel, suivie d'une seconde dose adaptée à la réponse initiale (25, 30 ou 40 mg pour 70 kg de poids corporel). Les 46 autres ont reçu, en guise de placebo actif, un antihistaminique sédatif (la diphénydramine), à des doses équivalentes (25 à 40 mg pour 70 kg de poids corporel). Tous les participants traités par diphénydramine ont également suivi un programme de thérapie de renforcement de la motivation, d'une durée de 4 et 8 semaines. Les résultats montrent une réduction significative des jours de consommation excessive chez les patients traités par psilocybine (9,7 %) par rapport au groupe diphénydramine (23,6 %). De même, le nombre moyen de verres consommés quotidiennement était plus faible dans le groupe psilocybine (1,17 contre 2,26 pour le groupe diphénydramine) (94,96).

Par ailleurs, une revue récente publiée en février 2025 dans le *Journal of Psychopharmacology* suggère, sur la base de plusieurs études cliniques, que la psilocybine et d'autres substances psychédéliques possèdent un effet anti-craving notable. Cette diminution du craving persisterait, selon les données disponibles, d'un mois à plusieurs années après la fin du traitement (97).

Les résultats de ces études ont été favorables à la psilocybine. Une différence significative a été observée en sa faveur par rapport à la diphénydramine concernant le nombre de jours de forte consommation d'alcool, le nombre total de jours de consommation, ainsi que la quantité moyenne de boissons alcoolisées consommées par jour. L'abstinence a également été significativement plus élevée dans le groupe ayant reçu la psilocybine (94,96).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.1.3.2.5. Limites des études et perspectives

Le niveau de preuve des études reste modéré en raison du nombre insuffisant de participants, qui n'atteint pas les seuils de précision requis pour garantir une robustesse statistique des résultats. Les données actuellement disponibles restent limitées, notamment en ce qui concerne le suivi des patients au-delà de la durée des protocoles expérimentaux. Néanmoins, les résultats obtenus jusqu'à présent sont prometteurs et justifient la réalisation d'études cliniques de plus grande envergure afin de valider ces premières observations.

En France, plusieurs travaux sont en cours pour approfondir l'évaluation de la psilocybine dans le traitement du TUA. Parmi eux, on peut citer :

- l'étude PSI-ALC, qui s'intéresse aux effets secondaires de la psilocybine dans un modèle animal, notamment chez le rat ;
- l'étude pilote PAD, conduite par le CHU de Nîmes, portant sur des patients présentant à la fois un TUA et des troubles dépressifs comorbides ;
- le projet RAPISCO (*Rechute Alcool PSIlocybine Contexte*), dont l'objectif est d'examiner l'hypothèse selon laquelle le récepteur 5-HT2A pourrait supprimer la mémoire associée à la consommation d'alcool, réduisant ainsi le risque de rechute ;
- le projet ANR PAPAUD, qui vise à évaluer la pertinence du nombre de prises de psilocybine et à explorer les mécanismes neurobiologiques impliqués dans ses effets thérapeutiques (94,96).

III.1.3.3. La mescaline

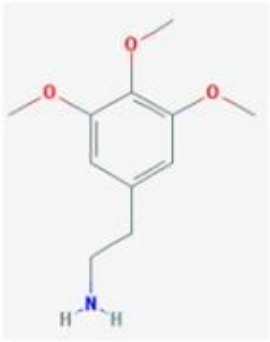


Figure 14 : Structure chimique de la mescaline

Source : Application cliniques des hallucinogènes (89)

III.1.3.3.1. Caractéristiques

La mescaline est un alcaloïde isolé du peyotl (*Echinocactus williamsi)*, un cactus dont elle est le principe actif, présent au Mexique et dans le sud-ouest des Etats-Unis (98).

Elle peut être obtenue soit par extraction du peyotl, soit par synthèse chimique. Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline, hydrosoluble et soluble dans l'éthanol (98).

III.1.3.3.2. Structure chimique et effets

Sa structure chimique est proche de celle de l'adrénaline et de la noradrénaline, ces trois molécules partageant un même précurseur, la tyrosine (98).

Les effets hallucinogènes de la mescaline apparaissent généralement entre 2 et 3 heures après l'ingestion et peuvent persister plus de 12 heures. L'intensité et la nature des effets varient en fonction de la dose et de la sensibilité individuelle (98).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.1.3.3.3. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la mescaline n'est pas totalement élucidé mais il semble qu'elle se lie aux récepteurs sérotoninergiques, en particulier au sous type 5-HT2C, qu'elle active. En raison de sa similarité structurelle avec la dopamine, il est également suggéré que la mescaline favorise la libération de ce neurotransmetteur (99).

III.1.3.3.4. Utilisation traditionnelle et législation

Traditionnellement, la mescaline est utilisée depuis plus de 5 000 ans par les peuples autochtones dans des rituels et des cérémonies spirituelles (100).

En France, cette substance est classée depuis 1990 sur la liste des stupéfiants interdits (99).

III.1.3.3.5. Etudes cliniques et potentiel thérapeutique

Les premières études sur l'utilisation de la mescaline dans le cadre du traitement de l'alcoolodépendance remontent aux années 1950.

Une étude explorant l'efficacité de la mescaline dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool (TUA) a été publiée dans la *Society for the Study of Addiction*. Une dose unique de 500 mg de mescaline a été administrée à un échantillon restreint de 7 participants, en association avec une prise en charge psychothérapeutique. Cette étude a révélé que :

- trois d'entre eux ont maintenu leur abstinence après une prise de mescaline,
- deux autres participants ont observé une réduction de leur consommation d'alcool,
- aucune amélioration notable n'a été constatée chez les deux derniers (94).

III.1.3.3.6. Limites et perspectives de recherche

Les recherches sur les applications thérapeutiques potentielles de la mescaline restent très limitées. Des études supplémentaires, menées sur des échantillons plus larges et selon des méthodologies rigoureuses, sont nécessaires afin d'évaluer de manière concluante son efficacité dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool.

III.1.3.4. La N,N-diméthyltryptamine (DMT)

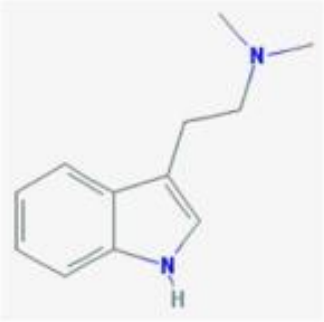


Figure 15 : Structure chimique du DMT

Source : Application cliniques des hallucinogènes (89)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.1.3.4.1. Caractéristiques

La N,N-diméthyltryptamine est une substance hallucinogène appartenant à la famille des tryptamines. Elle est notamment présente dans l'Ayahuasca, une boisson traditionnelle amazonienne préparée à partir d'écorce de liane. Cette boisson est utilisée de manière ancestrale par des groupes indigènes et néo-chamaniques dans le cadre de rituels spirituels et de guérison (101).

Sous sa forme pure, la DMT se présente sous forme de cristaux blancs ou légèrement colorés. Il s'agit d'une molécule hydrosoluble et lipophile (102).

III.1.3.4.2. Mécanisme d'action

D'un point de vue chimique, la DMT est une molécule dérivée de la tryptamine, formée par décarboxylation du L-tryptophane. Son mécanisme d'action est principalement lié au système sérotoninergique, bien que celui-ci ne soit pas encore totalement élucidé. Il est cependant établi que la DMT agit en tant qu'agoniste des récepteurs 5-HT1A, 5-HT2A et 5-HT2C (101).

III.1.3.4.3. Administration et biodisponibilité

Lorsqu'elle est administrée par voie orale, la DMT est rapidement dégradée par les monoamines oxydases intestinales, ce qui empêche son absorption et son action psychotrope. C'est pourquoi les chercheurs ont étudié l'effet d'une co-administration avec un inhibiteur des monoamines oxydases (IMAO), afin d'augmenter sa biodisponibilité et de prolonger sa durée d'action.

L'association de ces deux molécules semble améliorer la neuroplasticité, un effet prometteur pour l'exploration de son usage thérapeutique dans le traitement des troubles psychiatriques liés à l'alcoolodépendance. Des études précliniques ont en effet mis en évidence une potentialisation des effets de la DMT lorsqu'elle est administrée conjointement avec un IMAO.

En revanche, lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, la DMT atteint sa concentration plasmatique maximale en seulement deux minutes, induisant des effets psychotropes quasi instantanés. Toutefois, son élimination est rapide, avec une durée d'action comprise entre 20 et 30 minutes, ce qui est relativement court en comparaison aux autres substances de sa classe (101,102).

III.1.3.4.4. Potentiel thérapeutique et recherches cliniques

Récemment, 21 études précliniques et cliniques sur les composés de l'Ayahuasca, incluant la DMT, ont mis en évidence des résultats cohérents indiquant des effets anxiolytiques, antidépresseurs, anti-addictifs et neuroprotecteurs. Les doses utilisées pouvaient varier de 0,03 mg/kg à 10 mg/kg (101).

Trois études cliniques, incluant un total de 101 participants, ont été menées et publiées dans la revue de la *Society for the Study of Addiction.* Dans toutes ces études, l'administration d'Ayahuasca était faite concomitamment à des interventions psychosociales. Les résultats ont montré que, comparativement aux groupes témoins, les participants ayant consommé l'Ayahuasca ont rapporté une diminution significative du besoin de consommer de l'alcool ainsi qu'une réduction de leur consommation (94).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.1.3.4.5. Sécurité d'emploi et contre-indications

Aucune de ces études n'a mis en évidence de risque de dépendance à la DMT que ce soit à court ou à long terme. Cependant, la consommation de cette substance peut engendrer des expériences psychologiques difficiles nécessitant un accompagnement spécialisé. Il est donc essentiel que son usage se fasse sous encadrement médical et dans un cadre sécurisé.

Par ailleurs, l'Ayahuasca est contre-indiquée chez les patients souffrant de :

- hypertension artérielle non contrôlée,
- pathologies cardiovasculaires,
- épilepsie,
- maladies hépatiques,
- pathologies gastro-intestinales (101).

III.1.3.4.6. Résultats

D'après l'ensemble des études examinées, le potentiel thérapeutique de l'Ayahuasca apparaît significatif dans le traitement des troubles neuropsychiatriques et du trouble de l'usage de l'alcool. Toutefois, des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de mieux comprendre son efficacité et ses mécanismes d'action.

III.1.3.5. Effets indésirables

Les psychédéliques classiques peuvent induire, lors d'expériences mystiques, des effets variables en fonction de la dose administrée et de la sensibilité individuelle du sujet. Ces effets incluent généralement :

- une sensation d'euphorie,
- des altérations des perceptions visuelles et sensorielles,
- des hallucinations,
- des épisodes délirants,
- des expériences dites de « bad trip » : caractérisés par une agitation, une anxiété marquée ou un état de dépersonnalisation (90,98).

D'autres effets indésirables, généralement bénins et de résolution rapide, ont également été recensés avec certains psychédéliques. Parmi ceux-ci figurent notamment des céphalées (psilocybine) ainsi que des nausées et vomissements (psilocybine et DMT).

Cependant, des effets indésirables graves ont aussi été rapportés dans des cas d'association entre la psilocybine et la consommation d'alcool. Parmi eux, des idées suicidaires ainsi qu'un cas de dilacération œsophagienne consécutive à un épisode de vomissements survenus lors d'une consommation excessive d'alcool (94,96,101).

III.1.4. Les psychédéliques atypiques

Les psychédéliques atypiques désignent l'ensemble des composés induisant des effets similaires à ceux des psychédéliques classiques, mais qui ne peuvent être classés parmi ces derniers en raison de mécanisme d'action distinct. Parmi ces substances sont retrouvées notamment la kétamine, l'ibogaïne et la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA) (94).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.1.4.1. La kétamine

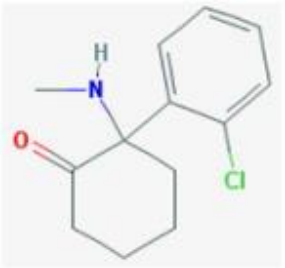


Figure 16 : Structure chimique de la kétamine

Source : Application cliniques des hallucinogènes (89)

La kétamine est un médicament initialement développé dans les années 1960 pour ses propriétés anesthésiques. Toutefois, des effets psychodysleptiques, hallucinogènes et dissociatifs ont été observés après plusieurs administrations, suscitant l'intérêt de nombreux chercheurs pour ses propriétés psychoactives (94).

En raison de ces effets, la kétamine a progressivement été détournée de son usage médical pour un usage récréatif, notamment dans les milieux festifs ou dans des contextes de soumission chimique. Ce mésusage n'est pas sans risques : la kétamine peut entraîner divers troubles psychiques et compromettre la santé des utilisateurs.

Ces préoccupations ont conduit à son classement sur la liste des stupéfiants en 1997. Depuis, elle fait l'objet d'une surveillance accrue de la part des autorités sanitaires françaises (103).

III.1.4.1.1. Caractéristiques et potentiel thérapeutique

La kétamine est une molécule de la famille des phénylcyclohexylamines. Il s'agit d'un mélange racémique constitué de ses deux énantiomères, la (S)-kétamine et la (R)-kétamine. Elle se présente sous la forme de cristaux blancs (103).

Ces dernières années, des recherches ont démontré l'efficacité de l'eskétamine (l'énantiomère S de la kétamine) dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistant à deux antidépresseurs de classe différente, ce qui a ravivé l'intérêt pour cette substance afin d'explorer plus en profondeur sa possible efficacité dans le traitement du TUA (104).

III.1.4.1.2. Mécanisme d'action

Le principal mécanisme d'action de la kétamine repose sur son rôle d'antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA du glutamate. La kétamine se lie avec une grande affinité au site phencyclidine sur le récepteur NMDA, situé à l'intérieur du canal ionique.

Il semble également que la kétamine ait une activité moindre sur les récepteurs dopaminergiques D2, les récepteurs opioïdes μ et κ, ainsi que sur les récepteurs cholinergiques muscariniques et nicotiniques (104).

III.1.4.1.3. Etudes cliniques et résultats

Les premières études sur la kétamine en tant que traitement potentiel de l'alcoolodépendance ont été menées dans les années 1970, sans aboutir à des avancées majeures (94).

Trois études cliniques ont été menées pour évaluer l'efficacité de la kétamine dans le traitement du TUA, publiées dans la revue de la *Society for the Study of Addiction.* Dans chacune de ces études, une dose unique de kétamine a été administrée à 347 participants, avec des doses variant entre 0,71 et 2,5 mg/kg de poids corporel. Il est à noter que chaque patient a eu la possibilité de suivre une thérapie de groupe.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Ces études, ont comparé les effets de la kétamine à un placebo sous forme de perfusion saline. Les résultats obtenus sont prometteurs, avec un taux d'abstinence de 75 % dans le groupe ayant reçu la kétamine, contre 27 % pour ceux ayant reçu la perfusion saline. De plus, dans le groupe traité par kétamine, les rechutes étaient moins précoces que dans le groupe placebo.

Le suivi à 6 et 12 mois après traitement a montré que le taux d'abstinence restait significativement plus élevé chez les patients ayant reçu la kétamine par rapport à ceux ayant reçu la solution saline (94).

Quelques effets indésirables ont été rapportés au cours de ces études, notamment une dissociation de soi, des hallucinations, de la confusion et des épisodes délirants. Ces effets ont été qualifiés de légers et rapidement résolutifs, n'entravant pas la poursuite des recherches (105).

III.1.4.1.4. Conclusion et perspectives

L'utilisation de la kétamine a conduit à un taux d'abstinence significativement plus élevé et à un taux de rechute plus faible comparé au placebo. Cependant, le niveau de preuve est actuellement considéré comme faible, en raison du faible nombre de participants, ce qui entraîne un risque de biais sérieux. Néanmoins, ces études restent prometteuses et fournissent une base utile pour des recherches futures à plus grande échelle (94).

Il est essentiel de poursuivre les investigations en menant des essais cliniques sur un plus grand échantillon de patients, en minimisant les risques de biais, afin d'obtenir des résultats plus fiables concernant l'efficacité clinique. Cela permettrait d'élaborer des protocoles de traitement plus précis, notamment en ce qui concerne la posologie à utiliser en contexte thérapeutique (105).

III.1.4.2. L'ibogaïne

L'ibogaïne est une substance classée parmi les stupéfiants en France depuis 2007. Par conséquent, tout usage ou détention de cette substance est illégal (106).

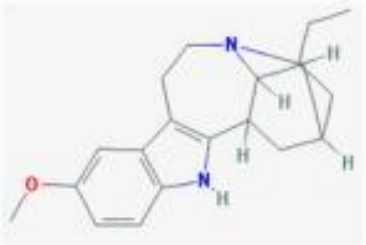


Figure 17 : Structure chimique de l'ibogaïne

Source : Application cliniques des hallucinogènes (89)

III.1.4.2.1. Origine et mécanisme d'action

L'ibogaïne est un alcaloïde indolique extrait de l'écorce de racine de l'arbuste *Tabernanthe iboga* (107).

L'ibogaïne possède un mode d'action complexe, encore partiellement élucidé à ce jour. Il semble agir de la manière suivante :

- antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate,

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- agoniste des récepteurs 5-HT2A de la sérotonine,
- agoniste des récepteurs opioïdes μ et κ,
- antagoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine,
- agoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine,
- inhibition de la recapture de la dopamine (107).

III.1.4.2.2. Utilisation traditionnelle et historique

Traditionnellement, cette molécule était utilisée par les populations indigènes pour combattre la fatigue et la soif, ainsi que pour induire des hallucinations lors des cérémonies religieuses.

Dans les années 1900, elle fut utilisée dans le traitement de l'asthénie à des doses de 10 à 30 mg par jour.

Plus tard, dans les années 1970, l'ibogaïne fut commercialisée en France en tant que stimulant neuromusculaire (108).

À partir des années 1960, des recherches ont été menées sur la possibilité d'utiliser cette substance pour traiter les addictions aux opioïdes et à l'alcool. Les premières études sur l'ibogaïne ont été conduites par le *National Institute of Drug Abuse* dans les années 1980. Toutefois, lors de ces études, des effets indésirables graves ont été observés sur la sphère cardiovasculaire, ce qui a limité la poursuite des recherches malgré l'intérêt croissant pour cette substance (108).

III.1.4.2.3. Etudes cliniques et résultats

Une étude préclinique publiée par le *National Institutes of Health* a démontré que l'ibogaïne réduisait les comportements addictifs associés à la consommation d'alcool. Une méta-analyse de 27 études réalisées sur des animaux a montré que, dans les 24 heures suivant la prise d'ibogaïne, la consommation d'alcool était réduite de manière significative pendant plus de 72 heures (108).

Une étude rétrospective réalisée sur 75 participants et publiée dans la revue *Society for the Study of Addiction* a examiné l'efficacité de l'ibogaïne dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool. La dose administrée était en moyenne de 17 mg/kg et était associée à une thérapie cognitivo-comportementale. Les résultats de cette étude sont prometteurs, avec 61 % des patients traités par ibogaïne restant abstinents. Pour ceux ayant reçu une dose unique, la durée d'abstinence moyenne était de 5 mois et demi. Cette durée a tendance à augmenter avec la multiplication des doses d'ibogaïne, prolongeant la durée d'abstinence à presque 8 mois et demi (94).

III.1.4.2.4. Effets indésirables et sécurité

Des effets indésirables cardiaques ont été observés, notamment des modifications de l'électrocardiogramme, telles que l'allongement de l'intervalle QT et des arythmies. Il convient de noter que ces effets étaient particulièrement fréquents chez les patients ayant utilisé des doses supra-thérapeutiques d'ibogaïne ou ceux prenant simultanément des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

Concernant les données de sécurité, 33 décès ont été recensés comme étant imputables à l'ibogaïne. Ces décès ont eu lieu dans un intervalle de 24 heures, dans des environnements

Licence CC BY-NC-ND 3.0

non sécurisés et sans surveillance médicale. La majorité des patients décédés avaient utilisé des doses toxiques ou étaient atteints de maladies cardiovasculaires (108).

III.1.4.2.5. Conclusion et perspectives

Les résultats des études sur l'ibogaïne sont encourageants, montrant une réduction significative des envies de consommer, avec une abstinence durable allant de plusieurs semaines à plusieurs années. Ces résultats semblent prometteurs pour soutenir des études de plus grande envergure.

Il est donc crucial, à l'heure actuelle, de réaliser des essais cliniques mieux contrôlés et adaptés afin d'obtenir des résultats fiables et exploitables, visant à fournir des solutions thérapeutiques efficaces pour les patients alcoolodépendants. De plus, il sera important dans les recherches futures, d'élucider complètement le mécanisme d'action de l'ibogaïne afin de mieux comprendre l'origine des effets indésirables observés ainsi que les causes possibles des décès rapportés (108).

III.1.4.3. La 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA)

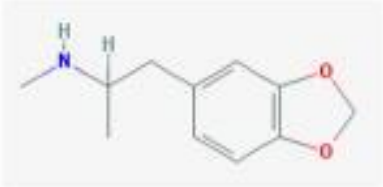


Figure 18 : Structure chimique de la MDMA

Source : Application cliniques des hallucinogènes (89)

III.1.4.3.1. Caractéristiques

La MDMA est une molécule de la famille des phénéthylamines. Il s'agit d'une substance stimulante du système nerveux central, possédant de faibles propriétés hallucinogènes, et est plus communément connue sous le nom d'ecstasy (109).

La MDMA est obtenue par synthèse et est principalement produite sous forme de comprimés illicites en Europe. Quatre molécules sont utilisées comme précurseurs dans la synthèse de la MDMA :

- le safrole,
- l'isosafrole,
- le pipéronal,
- la 3,4-méthylènedioxyphényl-2-propanone.

Ces quatre substances sont inscrites au tableau I de la convention des Nations unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes, ce qui rend leur utilisation dans la synthèse de la MDMA illégale (109).

La MDMA se présente sous forme de poudre blanche ou blanc cassé, et peut également être sous forme de cristaux solubles dans l'eau. La MDMA base est une huile incolore, insoluble dans l'eau (109).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.1.4.3.2. Mécanisme d'action

La MDMA est un agoniste partiel de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Elle agit principalement en inhibant leur recapture (94). En interagissant avec les récepteurs 5-HT1A et 5-HT1B de la sérotonine, la MDMA favorise des sentiments de proximité, d'empathie et de compassion.

Par son action sur la dopamine et la noradrénaline, elle stimule l'éveil et la conscience, favorisant ainsi la motivation à l'engagement dans le processus de guérison.

En outre, il semble que la MDMA favorise la libération d'ocytocine, renforçant ainsi les effets d'empathie et de proximité. Cette substance est également associée à une réduction de l'activité de l'amygdale, diminuant ainsi le stress et l'anxiété sociale chez les patients (110).

III.1.4.3.3. Effets et pharmacocinétique

Les effets de la MDMA incluent principalement :

- une euphorie,
- un renforcement de la conscience sensorielle,
- des effets empathogènes (proximité émotionnelle avec les autres) et entactogènes (proximité physique avec les autres).

Les effets pharmacodynamiques varient en fonction de l'individu et du type d'énantiomère utilisé. Des niveaux de toxicité différents ont été observés en fonction du type d'énantiomère employé, bien que la MDMA illégale soit presque toujours un mélange racémique (109). Des études menées chez la souris ont montré que l'énantiomère S était associé à une toxicité plus élevée que l'énantiomère R (111,112).

Lorsqu'une dose de 75 mg de MDMA est ingérée, la concentration maximale est atteinte après environ 2 heures, avec une demi-vie plasmatique variant entre 6 et 7 heures (109).

III.1.4.3.4. Etudes cliniques

Les premières études sur l'utilisation de la MDMA pour traiter l'alcoolodépendance remontent aux années 1980 (94). Bien qu'elle ait fait l'objet d'essais pour le traitement de divers troubles psychiatriques, la MDMA n'a jamais été commercialisée à des fins thérapeutiques (109).

Une étude ouverte sur la MDMA, réalisée sur 14 personnes et publiée dans la revue *Society for the Study of Addiction*, a été menée dans le cadre du programme BIMA (*Bristol-Imperial MDMA-for-Alcoholism).* Les participants ont suivi un programme de psychothérapie de 8 semaines comprenant des entretiens motivationnels et de la thérapie cognitivo-comportementale. La MDMA a été administrée à une première dose de 125 mg, suivie d'une dose de rappel de 62,5 mg.

Les résultats obtenus sont prometteurs, car à 1 mois, la consommation d'alcool avait significativement diminué. Lors du suivi à 9 mois, cette réduction était encore plus marquée (94).

III.1.4.3.5. Effets indésirables et sécurité d'emploi

Les effets indésirables associés à l'utilisation de la MDMA en milieu clinique incluent :

- une accélération du rythme cardiaque,

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- une élévation de la pression artérielle,
- une augmentation de la température corporelle,
- un bruxisme,
- une diminution de l'appétit,
- des difficultés de concentration,
- des troubles de l'équilibre.

Cependant, aucun cas d'effets indésirables graves n'a été signalé lors des essais cliniques réalisés au cours des 15 dernières années (110).

Des décès ont été rapportés lors de l'ingestion de doses de 300 mg de MDMA, mais ces incidents ne se sont pas produits dans un environnement contrôlé par des professionnels de santé. En outre, il est difficile de déterminer si la MDMA était la seule cause de ces décès, car il est probable que d'autres substances aient été impliquées (109).

Une étude publiée dans *Frontiers in psychatry* a analysé des cas d'ingestion récréative d'ecstasy, démontrant que les échantillons de MDMA utilisés dans ces contextes sont souvent impurs et consommés avec d'autres drogues. Lorsqu'on prend en compte uniquement les décès directement liés à la MDMA, il est estimé qu'environ 3 décès par an peuvent lui être attribués. À noter qu'aucun décès n'a été enregistré dans le cadre de son utilisation thérapeutique (100).

Certaines préoccupations existent quant à l'utilisation de la MDMA dans un cadre thérapeutique, notamment en raison de possibles troubles cognitifs chez les usagers. Toutefois, des études publiées dans *Frontiers in psychatry* montrent qu'aucune neurotoxicité n'a été observée lorsque la MDMA est utilisée seule et sous supervision médicale. De plus, aucune déficience neurocognitive à long terme n'a été rapportée. Ces résultats sont rassurants quant à la sécurité d'utilisation de la MDMA en milieu thérapeutique (110).

III.1.4.3.6. Conclusion et perspectives

Il est crucial de distinguer l'utilisation de la MDMA récréative (ecstasy) de son utilisation pure dans un cadre thérapeutique, car les conditions d'usage, de sécurité et d'encadrement sont totalement différentes. Les résultats des études disponibles suggèrent qu'il serait pertinent de poursuivre les investigations sur l'utilisation de la MDMA dans le traitement de l'alcoolodépendance, compte tenu des résultats encourageants obtenus jusqu'à présent.

III.2. Les cannabinoïdes

III.2.1. Le cannabis, ses récepteurs et ses composés actifs

L'Homme possède des récepteurs aux cannabinoïdes, qui se divisent en deux types : les récepteurs CB1 et CB2.

- Les récepteurs CB1 sont principalement exprimés dans le système nerveux central et périphérique, ainsi que dans divers organes, tels que la vessie, l'utérus, le système immunitaire, la rétine et les testicules. Ils sont retrouvés en grande quantité dans les ganglions de la base, le cervelet, l'hippocampe, et le cortex cérébral.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- Les récepteurs CB2, quant à eux, sont essentiellement présents au niveau des cellules immunitaires (113).

Ces récepteurs interagissent avec deux types de cannabinoïdes :

- les endocannabinoïdes, produits naturellement par l'organisme (comme l'anandamide),
- les phytocannabinoïdes, issus du cannabis (comme le CBD et le THC).

L'ensemble de ces molécules constitue le système endocannabinoïde, qui joue un rôle central dans la régulation du système nerveux central et du système immunitaire (101).

Le cannabidiol (CBD) et le tétrahydrocannabinol (THC) sont des phytocannabinoïdes produits par *Cannabis sativa L.*, plus communément appelé chanvre (114). En France, la culture, l'importation et l'exportation de cette plante sont autorisées uniquement pour les variétés contenant moins de 0,3 % de THC (115).

III.2.1.1. Rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament sur l'utilisation du cannabis médical dans le traitement du TUA

En 2022, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a publié un compte rendu du Comité Scientifique Temporaire faisant le point sur l'expérimentation de l'usage médical du cannabis en France. Ce rapport inclut une analyse de plusieurs études sur l'efficacité du cannabis dans le traitement du TUA (114).

Selon Amine Benyamina, président de la Fédération Française d'Addictologie, deux études portant sur les antagonistes du récepteur CB1 n'ont pas montré d'amélioration significative sur la réduction de la consommation d'alcool ou le maintien de l'abstinence.

- La première étude a été réalisée sur une période de 12 semaines, en double aveugle et contrôlée par placebo. Un antagoniste du récepteur CB1, le rimonabant, a été administré à la dose de 10 mg deux fois par jour. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes. En effet, le taux de rechute était similaire dans les deux groupes, avoisinant les 45 %. Parmi les patients traités par rimonabant, 27,7 % ont présenté des consommations excessives d'alcool, contre 35,6 % dans le groupe placebo, un résultat qui ne s'est pas avéré statistiquement significatif. Le taux de réponse élevé dans le groupe placebo suggère un manque d'efficacité du rimonabant (116).
- Une deuxième étude, menée sur 49 participants pendant 3 semaines et contrôlée par placebo, a administré 20 mg de rimonabant par jour. Tout au long de l'étude, aucun effet positif n'a été constaté sur la consommation d'alcool (117).

D'autres études publiées par la Fédération Addiction ont montré des résultats contrastés. Certains patients auraient observé une réduction de la fréquence de leur consommation d'alcool, tandis que d'autres études suggèrent que l'usage du cannabis a réduit le nombre de jours d'abstinence comparé aux patients n'en consommant pas.

- Dans une première étude, 41 % des patients ont déclaré utiliser le cannabis comme substitut à l'alcool. Les principales motivations avancées par ces patients étaient une meilleure gestion des symptômes de sevrage, qui étaient moins nombreux, ainsi qu'une réduction des effets secondaires (118)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- Une deuxième étude a évalué l'impact de la fréquence de consommation de cannabis sur la consommation d'alcool. Il a été observé que chez les individus consommant du cannabis plus d'une fois par mois, la consommation d'alcool était presque trois fois plus élevée que chez ceux qui ne consommaient pas de cannabis. De plus, le risque de subir des dommages était presque sept fois plus élevé, et le risque de développer un TUA était 6,5 fois plus élevé. La consommation de cannabis semble ainsi associée à un accroissement des effets nocifs et à une dépendance accrue au cannabis (119).

Des publications présentées par SOS Addictions corroborent ces résultats mitigés. Au Canada, certains patients déclarent utiliser le cannabis comme substitut à l'alcool, tandis qu'une autre revue de données conclut qu'il est impossible d'établir un lien clair entre la législation du cannabis dans certains États des États-Unis et une abstinence à l'alcool (120).

III.2.1.2. Absence de consensus scientifique et précautions d'usage

L'absence de consensus scientifique est manifeste : certaines études montrent un effet bénéfique, d'autres un effet délétère, et d'autres encore ne permettent pas de trancher.

Bien que plusieurs études aient tenté d'évaluer l'impact du cannabis sur le traitement du trouble de l'usage de l'alcool, aucun consensus scientifique ne permet actuellement de conclure à son efficacité. Les données cliniques disponibles restent insuffisantes, et selon les experts interrogés dans le cadre du rapport de l'ANSM, le cannabis n'est pas recommandé pour le traitement du TUA (114). En outre, son usage doit être abordé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de dépendance à l'alcool, en raison du risque potentiel de dépendance accrue et de renforcement de comportements addictifs (121).

III.2.2. Le cannabidiol (CBD)

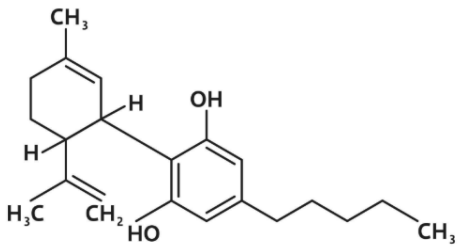


Figure 19 : Structure chimique du CBD

Source : (122)

III.2.2.1. Pharmacocinétique et administration du CBD

Le CBD peut être administré par voie transmuqueuse, inhalée, ou orale. Sa pharmacocinétique varie selon la voie d'administration :

- par inhalation, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 3 à 10 minutes, mais diminue rapidement en environ une heure.
- par voie orale, le pic de concentration est atteint en 2 à 4 heures, avec une concentration plasmatique plus faible que par voie inhalée. L'absorption orale du CBD dépend de la présence de matières grasses, car il est mieux absorbé en présence de lipides (115).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.2.2.2. Statut légal et effets psychotropes

Des études ont tenté de déterminer si le CBD pouvait se transformer en THC après ingestion. À ce jour, aucune étude n'a mis en évidence la présence de THC dans l'organisme après la prise de CBD, confirmant ainsi son absence de composante addictogène. Le CBD n'est d'ailleurs pas considéré comme un stupéfiant.

Longtemps perçu comme une substance psychoactive en raison de son interaction avec divers systèmes neurobiologiques, son statut a été clarifié en 2022 par le Conseil d'Etat. Celui-ci a statué que, contrairement au THC, le CBD n'a ni effets psychotropes ni effets indésirables similaires, et ne peut donc pas être qualifié de substance psychoactive (115).

III.2.2.3. Mécanisme d'action

Le CBD exerce une action pléiotrope sur de nombreux récepteurs, notamment :

- il agit comme agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A ;
- il agit comme agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 ;
- il module les canaux TRVP2 (*transient receptor potential vanilloid 2*) ainsi que les canaux ioniques sodiques et potassiques ;
- il présente une très faible affinité pour les récepteurs endocannabinoïdes de type CB1, bien inférieure à celle du THC (123) ;
- il possède une affinité pour les récepteurs endocannabinoïdes de type CB2, présents en grande quantité dans le système immunitaire, ainsi que dans certains organes comme le foie et le cœur (115).

Chez les consommateurs aigus d'éthanol, on observe une augmentation du nombre de récepteurs CB1 disponibles. En revanche, chez les consommateurs chroniques, leur disponibilité est nettement réduite (121).

III.2.2.4. Métabolisme et interactions médicamenteuses

Le CBD est métabolisé par le cytochrome P450, ce qui entraîne de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec : les psychotropes, les antidépresseurs, les opiacés, et les médicaments de la sphère cardio-vasculaire (115).

III.2.2.5. Médicaments à base de CBD

Des médicaments à base de CBD sont déjà disponibles sur le marché pour des indications autres que le trouble de l'usage de l'alcool. Parmi les médicaments figurent notamment Epidyolex® utilisé dans le traitement de l'épilepsie et Sativex® utilisé pour la spasticité douloureuse associée à la sclérose en plaques (115). Par ailleurs, le Sativex® dispose d'une AMM en France pour cette indication, bien qu'il ne soit actuellement pas commercialisé (124).

Des effets indésirables dose-dépendants ont été observés. Ils incluent une somnolence ou des insomnies, une perte d'appétit, une élévation des transaminases et des pensées suicidaires (115).

III.2.2.6. Etudes cliniques chez l'Homme et l'animal

Deux études ont été menées pour évaluer l'impact de l'alcool sur la pharmacocinétique du CBD.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Dans la première étude, un groupe de participants a ingéré 750 mg de CBD, suivi de 40 g d'alcool (environ 4 verres standards), tandis qu'un autre groupe a pris uniquement du CBD. Les résultats retrouvent une concentration plasmatique de CBD légèrement plus élevée lors de la prise concomitante d'alcool.

Dans la deuxième étude, un groupe a reçu 200 mg de CBD, tandis que les deux groupes ont consommé de l'alcool à 1 g/kg de poids corporel. Les résultats ont montré un taux d'alcool plus faible chez les patients ayant pris du CBD, comparé aux patients ayant consommé uniquement de l'alcool.

Toutefois, la consommation conjointe de CBD et d'alcool entraîne une altération importante des fonctions psychomotrices, ce qui peut être dangereux en cas d'usage thérapeutique pour le traitement du TUA. En revanche, plusieurs études montrent que le CBD seul n'a pas d'impact négatif sur la conduite, bien que les données restent limitées et nécessitent des investigations supplémentaires (115).

Sur les modèles animaux, plusieurs effets bénéfiques du CBD sur l'addiction à l'alcool ont été observés : réduction de la consommation d'alcool et prévention de la rechute, effet protecteur hépatique (réduction de la fibrose hépatique via la destruction des cellules étoilées du foie, diminution des marqueurs de l'inflammation hépatique tels que les transaminases, réduction de la stéatose hépatique), réduction des lésions cérébrales sur le système nerveux central, réduction du stress oxydatif et régulation de l'adénosine et de l'ammonémie. En revanche, chez l'Homme, seules les études portant sur l'addiction aux opiacés ont montré, à ce jour, un effet sur le *craving.* Les données actuellement disponibles ne permettent pas encore de démontrer une réduction significative du *craving* alcoolique chez l'Homme (125).

Face à ces résultats prometteurs observés chez l'animal, l'étude clinique CARAMEL a été lancée fin 2024 afin d'évaluer si ces effets sont transposables à l'Homme. Un traitement à base de cannabidiol pur en capsule doit être administré pendant 24 mois et selon une posologie croissante à un groupe de patients. L'autre groupe recevra un placebo. L'étude comprend 76 participants, consommant plus de 12 verres standards par jour. Les résultats de cette étude, encore attendus à ce jour, sont prévus pour 2026 (125,126).

De plus, cinq études publiées par la Fédération Française d'Addiction, ont examiné l'effet du CBD seul sur le TUA. Aucune d'entre elles n'a montré d'amélioration notable du trouble (114).

III.2.2.7. Conclusion

Malgré des résultats prometteurs sur modèle animal, aucune preuve clinique solide ne permet aujourd'hui de recommander le CBD pour traiter le trouble de l'usage de l'alcool. Les recherches doivent se poursuivre pour évaluer rigoureusement son efficacité et sa sécurité dans ce contexte (114).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.2.3. Le ∆-9-tétrahydrocannabinol (THC)

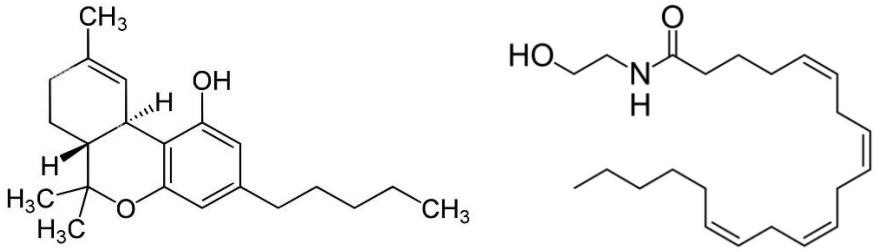


Figure 20 : Structure chimique du THC et de l'anandamide

Sources : (127,128)

III.2.3.1. Caractéristiques et mécanisme d'action

Le THC est le principal composé actif du cannabis. Il agit comme un agoniste des récepteurs CB1 et CB2 (113).

Il se lie aux mêmes récepteurs que l'anandamide, bien qu'il présente une structure largement différente de celle de ce dernier. L'anandamide est un cannabinoïde endogène produit par le corps humain.

En tant qu'analogue, le THC n'interagit pas directement avec les récepteurs GABAergiques, glutamatergiques ou dopaminergiques. Toutefois, il est capable de se fixer sur le récepteur de l'anandamide en raison de sa similitude d'action et d'en prendre la place afin d'exercer son action. Le THC bloque l'effet inhibiteur du GABA sur le circuit de la récompense, entraînant ainsi son activation. L'activation de ce circuit par le THC est responsable de la sensation de plaisir, mais également du phénomène de dépendance (129).

III.2.3.2. Données cliniques disponibles

Les données relatives à l'utilisation du THC dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool sont limitées. Toutefois, certaines études précliniques menées dans ce cadre ont été publiées par le gouvernement du Canada.

Les résultats indiquent que, lors d'un syndrome de sevrage lié à l'alcool, le THC exacerberait les symptômes du sevrage, renforcerait les propriétés addictives de l'alcool et entraînerait une augmentation de sa consommation par le patient. Ces effets sont attribuables à la fixation du THC sur les récepteurs CB1 et à leur activation (121).

Par ailleurs, il a été démontré que l'association du THC avec des boissons alcoolisées induit une altération des capacités physiques et mentales ainsi qu'un risque accru de blessures (121).

III.2.3.3. Conclusion sur l'intérêt thérapeutique

Après des recherches approfondies, il apparait qu'aucune étude ne porte sur l'utilisation du THC seul dans le traitement de la dépendance à l'alcool. La composante addictogène du THC et son impact négatif sur les fonctions cognitives constituent des arguments défavorables à une exploration plus poussée de cette substance.

À ce jour, les données disponibles ne justifient pas la conduite d'études cliniques sur le THC, en raison du risque potentiellement supérieur à tout bénéfice attendu.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.3. Les antiépileptiques

Les antiépileptiques constituent une classe de médicaments agissant sur la modulation des neurotransmetteurs impliqués dans la dépendance à l'alcool, principalement le GABA et le glutamate. La compréhension des mécanismes d'action de ces substances a conduit à l'hypothèse de leur possible utilisation dans le traitement de cette addiction. Nous examinerons successivement plusieurs antiépileptiques afin d'évaluer leur pertinence dans cette indication.

III.3.1. Le topiramate

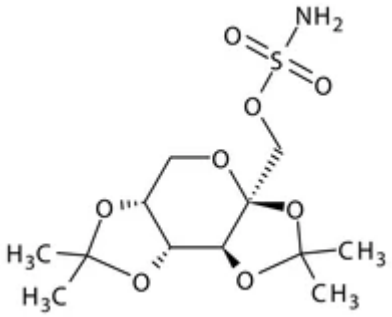


Figure 21 : Structure chimique du topiramate

Source : (130)

III.3.1.1. Mécanisme d'action

Le topiramate agit à plusieurs niveaux du système nerveux central :

- activation du système GABAergique : il augmente la fréquence d'activation des récepteurs $GABA_A$ par le GABA, renforçant ainsi son activité et réduisant l'excitabilité neuronale.
- inhibition du système glutamatergique : il bloque les récepteurs AMPA et kaïnate, contribuant ainsi à la prévention des rechutes en limitant l'effet excitateur de ce neurotransmetteur.
- blocage des canaux calciques et sodiques voltage-dépendants : réduction de l'excitation neuronale et donc de l'apparition de l'anxiété et du stress liés au sevrage.
- modulation de la libération de dopamine : il inhibe les récepteurs dopaminergiques, ce qui pourrait atténuer le renforcement positif associé à la consommation d'alcool et ainsi réduire le *craving* (131,132).

III.3.1.2. Autorisation de mise sur le marché dans certains pays

Le topiramate dispose d'une AMM pour le traitement de l'épilepsie partielle sans généralisation secondaire, des crises tonico-cloniques généralisées et des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Il est également indiqué, en deuxième intention, dans le traitement prophylactique de la migraine (131).

Plusieurs études ont examiné son intérêt dans la prise en charge de l'alcoolodépendance. Il est d'ailleurs déjà prescrit hors AMM à cette fin en Australie et au Canada, entre autres.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.3.1.3. Etudes cliniques

Une étude publiée sur *ScienceDirect* a comparé l'efficacité du topiramate par voie orale à celle d'un placebo dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Cette étude, menée en double aveugle sur une période de trois mois, incluait 150 participants alcoolodépendants. La moitié des patients recevait un placebo, tandis que l'autre moitié prenait du topiramate à des doses croissantes de 25 à 300 mg par jour, avec un suivi régulier de l'observance. Les résultats indiquent que les patients sous topiramate ont réduit de 27,6 % leurs jours de forte consommation d'alcool et augmenté de 26,2 % leurs jours d'abstinence par rapport aux patients sous placebo. De plus, une diminution significative du *craving* a été observée chez les patients traités par topiramate. Ces résultats suggèrent que le topiramate est efficace dans le traitement des symptômes de la dépendance à l'alcool et qu'il pourrait constituer une option thérapeutique pour le trouble de l'usage de l'alcool (132).

Une autre étude, également publiée sur *ScienceDirect* a examiné l'efficacité du topiramate à faible dose sur les symptômes du sevrage, notamment le *craving*. Cette étude contrôlée par placebo a évalué les participants à 30, 90 et 180 jours de traitement. Les résultats montrent une efficacité supérieure du topiramate par rapport au placebo dans l'amélioration des symptômes de sevrage et la prévention des rechutes. Il a également montré une efficacité notable sur la réduction du *craving*, un facteur déterminant du risque de rechute, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patients. Ces observations suggèrent que le topiramate pourrait être une alternative thérapeutique aux traitements existants du TUA (133).

Un essai randomisé, également publié sur *ScienceDirect,* a évalué l'effet du topiramate à la dose de 100 mg par jour sur les symptômes de dépendance à l'alcool, comparativement à un placebo. Les résultats indiquent une diminution du *craving* et des quantités d'alcool consommées dans le groupe traité par topiramate. La durée d'abstinence était également plus longue chez ces patients par rapport à ceux du groupe placebo. Par ailleurs, le taux d'abandon pour effets indésirables ne différait pas entre les deux groupes. Cet essai suggère que le topiramate pourrait être particulièrement intéressant dans le cadre du TUA, en raison de son efficacité avérée et du risque réduit d'effets indésirables grâce à son action à faible dose (134).

III.3.1.4. Conclusion

Dans l'ensemble, les études analysées rapportent des résultats encourageants quant à l'efficacité du topiramate dans la réduction des symptômes de sevrage et du *craving*. Plusieurs d'entre elles ont également mis en évidence son efficacité à faible dose, limitant ainsi le risque d'effets indésirables. L'utilisation de cette molécule dans le traitement du TUA apparaît donc prometteuse pour les années à venir.

III.3.2. La gabapentine

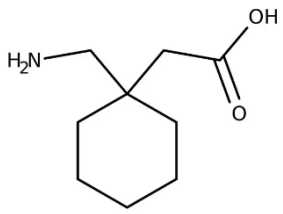


Figure 22 : Structure chimique de la gabapentine

Source : (135)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.3.2.1. Mécanisme d'action

La gabapentine est une molécule dont la structure est analogue à celle du GABA. Toutefois, elle ne possède aucune affinité pour les récepteurs de ce neurotransmetteur.

Son mécanisme d'action repose principalement sur :

- sa liaison à la sous-unité alpha-2-delta des canaux calciques voltage-dépendants des neurones pré-synaptiques, avec une forte affinité.
- une inhibition indirecte des récepteurs glutamatergiques et une activation des récepteurs GABAergiques grâce à sa capacité à pénétrer facilement dans le cerveau et à inhiber ces sous-unités.

Ces effets sur le GABA et le glutamate peuvent s'avérer intéressants dans le cadre du sevrage alcoolique. En effet, le sevrage s'accompagne d'une excitabilité neuronale accrue due à la diminution du GABA et à l'augmentation du glutamate. La gabapentine permet de contrer ces effets, contribuant ainsi à la réduction du stress et du *craving*, un des facteur clé du risque de rechute (136,137).

III.3.2.2. Autorisation de mise sur le marché

La gabapentine est couramment utilisée dans le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques périphériques, mais elle pourrait être également efficace dans la réduction des symptômes de sevrage selon plusieurs études (138).

Au Canada, la gabapentine est déjà utilisée hors AMM et en deuxième intention dans la réduction de la consommation d'alcool, en monothérapie ou en bithérapie (47). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la gabapentine incluent des étourdissements, une ataxie et une asthénie (136).

III.3.2.3. Etudes cliniques

Une étude publiée en 2024 sur *ScienceDirect* a évalué l'efficacité de la gabapentine dans le traitement du TUA. Les 3 145 patients inclus dans l'étude recevaient une dose quotidienne de 900 mg de gabapentine, avec d'autres traitements tels que la naltrexone (majoritairement), le baclofène, le topiramate ou l'acamprosate. Les résultats cliniques se sont révélés encourageants : après six mois de traitement, plus de la moitié des patients avaient poursuivi leur prise en charge sans difficulté majeure. De plus, près de 60 % des participants ont vu leur niveau de risque de consommation diminuer de manière significative, selon les critères établis par l'OMS. Selon cette étude, la gabapentine apparaît comme une alternative thérapeutique prometteuse, avec une efficacité clinique avérée et un bon profil de tolérance. Par ailleurs, le risque de mésusage de cette molécule semble relativement faible, les preuves de son détournement étant limitées (139).

Une autre étude thaïlandaise, également publiée sur *ScienceDirect*, a comparé l'efficacité de la gabapentine à faible dose (300 mg par jour) à celle d'un placebo dans le traitement de l'alcoolodépendance. L'essai, mené sur une centaine de patients pendant 3 mois, a souffert d'un taux d'abandon élevé, un tiers seulement des participants étant allé au terme de l'étude, principalement en raison d'un suivi irrégulier. Parmi les patients ayant poursuivi le traitement, ceux recevant 300 mg de gabapentine par jour ont consommé de l'alcool à forte dose moins fréquemment que ceux du groupe placebo. L'étude a également mis en évidence un lien entre la réduction de la consommation d'alcool à long terme et la durée ainsi que la régularité du

Licence CC BY-NC-ND 3.0

traitement par gabapentine. Malgré le nombre limité de patients ayant achevé l'étude, ces résultats sont encourageants quant à l'utilisation de la gabapentine dans la réduction de la consommation d'alcool (140).

Une méta-analyse publiée dans le *National Library of Medicine* a examiné l'efficacité de la gabapentine à différentes doses dans le traitement du TUA. Les études analysées utilisaient des dosages variant de 300 à 3 600 mg par jour. Selon cette méta-analyse, une réduction des jours de forte consommation a été observée chez les patients traités par gabapentine par rapport au placebo, bien qu'aucune différence notable n'ait été relevée en ce qui concerne le maintien d'une abstinence complète.

Par ailleurs, une étude menée sur 16 semaines a comparé l'administration quotidienne de 1200 mg de gabapentine à un placebo. Les résultats indiquent une augmentation de 27 % des jours sans forte consommation dans le groupe gabapentine, contre seulement 9 % dans le groupe placebo. En outre, un taux d'abstinence plus élevé a été observé chez les patients sous gabapentine (18 %) par rapport à ceux sous placebo (4 %) (141).

III.3.2.4. Précautions d'usage et conclusion

Les données disponibles sur l'utilisation de la gabapentine dans le traitement de l'alcoolodépendance sont encourageantes. Cette molécule pourrait constituer une alternative intéressante aux traitements déjà commercialisés ou un complément permettant d'optimiser leur efficacité.

Toutefois, elle doit être prescrite avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'abus d'opioïdes. En effet, bien que le mésusage de la gabapentine soit estimé à environ 1 % dans la population générale, ce chiffre atteint 15 à 22 % chez les patients ayant un historique de dépendance aux opioïdes. Cette donnée doit être prise en compte afin d'adapter la prescription au profil du patient (141).

III.3.3. L'acide valproïque

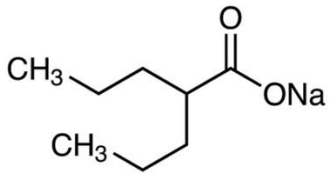


Figure 23 : Structure chimique du valproate de sodium

Source : (142)

L'acide valproïque, ou plus spécifiquement son sel, le valproate de sodium, est un antiépileptique couramment utilisé dans le traitement des épilepsies généralisées et partielles.

III.3.3.1. Mécanisme d'action

Son mécanisme d'action repose principalement sur la potentialisation de l'activité GABAergique, contribuant ainsi à la réduction de l'excitabilité neuronale (143).

III.3.3.2. Etudes cliniques

Plusieurs études suggèrent que l'acide valproïque pourrait présenter un intérêt dans le cadre du sevrage alcoolique. Une étude publiée sur *ScienceDirect* a évalué son efficacité chez des

Licence CC BY-NC-ND 3.0

patients hospitalisés pour un sevrage alcoolique. 46 patients ont été traités pendant quatre jours à une posologie quotidienne de 1200 mg. Les effets indésirables observés au cours de cette période étaient principalement digestifs, incluant nausées et vomissements. Les résultats de l'étude demeurent toutefois mitigés : un patient a présenté des crises convulsives, et deux autres ont développé un *delirium tremens* (144).

Une autre étude publiée par le *National Institutes of Health*, s'est intéressé à l'efficacité de l'acide valproïque dans la prévention des crises convulsives liées au sevrage alcoolique. Les résultats ont montré que cette molécule pourrait être utile non seulement dans la prévention des crises, mais également dans le traitement d'autres symptômes de sevrage tels que l'anxiété, la dysphorie, et la somatisation ; cette dernière désignant l'expression corporelle de conflits psychiques (145).

III.3.3.3. Limites et conclusion

Bien que les données disponibles soient encore limitées, l'acide valproïque semble présenter un intérêt thérapeutique dans la prise en charge du sevrage alcoolique, notamment pour la prévention des complications neurologiques et la réduction des symptômes anxieux. En revanche, les éléments disponibles ne permettent pas de conclure à une efficacité dans le maintien de l'abstinence ou la réduction de la consommation d'alcool.

III.3.4. La carbamazépine

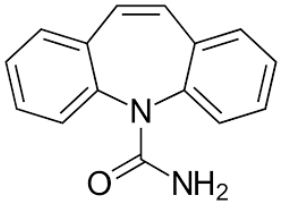


Figure 24 : Structure chimique de la carbamazépine

Source : (146)

La carbamazépine est un antiépileptique utilisé dans le traitement des épilepsies partielles et généralisées, des états d'excitation maniaques ou hypomaniaques, dans la prévention des rechutes des troubles bipolaires, ainsi que dans le traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien, et des douleurs neuropathiques de l'adulte.

III.3.4.1. Mécanisme d'action

Son mécanisme d'action reste encore partiellement élucidé, mais il semblerait que cette molécule agisse principalement en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants, ce qui entraîne une diminution de l'excitabilité neuronale. Elle intervient également en réduisant la libération du glutamate, contribuant ainsi à la régulation de l'activité neuronale (147).

III.3.4.2. Etudes cliniques

Une étude publiée par le *National Institutes of Health* a montré que, tout comme pour l'acide valproïque, la carbamazépine serait efficace dans la prévention des crises convulsives, tout en ayant une action sur certains symptômes du sevrage alcoolique tels que la somatisation, la dysphorie et l'anxiété (145).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Une autre étude, publiée sur *ScienceDirect*, a évalué l'efficacité de la carbamazépine dans le traitement du sevrage alcoolique. Il s'agit de la même étude que pour l'acide valproïque : les participants ont reçu 1200 mg de carbamazépine par jour pendant quatre jours.

Comparativement au valproate de sodium, les effets indésirables recensés avec la carbamazépine étaient plus nombreux. Parmi ceux-ci figuraient des nausées, des vertiges, des vomissements, une diplopie, ainsi que des éruptions cutanées. Ces effets indésirables ont conduit près de la moitié des 43 participants à interrompre le traitement avant la fin de l'étude. De plus, deux cas de crises convulsives ont été recensés pendant cette période, ce qui n'est pas négligeable compte tenu du faible nombre de patients ayant poursuivi le traitement jusqu'au bout (144).

III.3.4.3. Résultats

Les données disponibles suggèrent que la carbamazépine présente une certaine efficacité dans la prévention des crises convulsives liées au sevrage alcoolique. Toutefois, compte tenu de ses nombreux effets indésirables potentiellement invalidants et de la surveillance régulière qu'elle nécessité (notamment le dosage des concentrations plasmatiques pour ajuster la posologie), la balance bénéfice/risque de son utilisation dans ce contexte reste discutable.

À notre connaissance, aucune donnée ne permet de valider son efficacité dans le maintien de l'abstinence ou la réduction de la consommation d'alcool.

III.4. Le gamma-hydroxybutyrate (GHB)

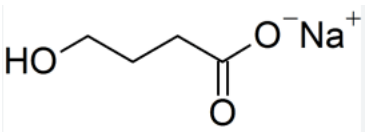


Figure 25 : Structure chimique de l'oxybate de sodium

Source : (148)

III.4.1. Historique et statut règlementaire

L'oxybate de sodium est la forme active du sel de sodium de l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) (149). Il s'agit d'une substance endogène dérivée du GABA, naturellement présente en faible concentration dans le cerveau. Synthétisée dans les années 1960, cette molécule visait à reproduire la structure et l'action du GABA, tout en étant capable de franchir la barrière hémato-encéphalique. Initialement utilisée en France en anesthésie-réanimation pour ses propriétés sédatives, elle a rapidement été abandonnée en raison de son faible pouvoir analgésique. Elle a ensuite trouvé une nouvelle indication dans le traitement de la narcolepsie, et est aujourd'hui toujours commercialisée en France sous le nom de Xyrem® pour cette indication (150).

Depuis les années 1990, le GHB est également commercialisé en Italie et en Autriche sous le nom d'Alcover®, dans le cadre du traitement du syndrome de sevrage alcoolique et du maintien de l'abstinence (78).

Le GHB a par ailleurs été largement détourné de son usage médical, notamment à partir des années 1980. À cette époque, il était facilement accessible dans certaines parapharmacies ou salles de sport, en Europe comme aux États-Unis. Utilisé parfois comme brûle graisse, anti-

Licence CC BY-NC-ND 3.0

âge, ou encore comme agent de soumission chimique, il s'est rapidement fait connaître sous le nom de « drogue du viol » (151).

Face à ces dérives, son usage a été strictement encadré à partir des années 1990. Classé comme stupéfiant en 1999, le GHB est inscrit depuis 2001 au tableau IV de la Convention des Nations Unies sur les substances psychotropes. À ce jour, sa prescription demeure très réglementée et son utilisation reste très limitée (151).

En 2023, en France, la question d'une éventuelle commercialisation de cette molécule dans le traitement du TUA, à l'image de ce qui se fait en Italie et en Autriche, a été posée au ministère de la Santé. Restée sans réponse, cette demande a finalement été retirée en juin 2024 (152).

III.4.2. Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

Le gamma-hydroxybutyrate (GHB) est une substance endogène, analogue structural du GABA. Il agit principalement en tant qu'agoniste du système GABAergique en se liant aux récepteurs $GABA_B$, induisant ainsi une modulation indirecte de la libération de dopamine. Ce mécanisme d'action permet d'atténuer les symptômes liés au sevrage alcoolique et de diminuer le *craving* (153).

Le GHB possède une demi-vie courte, généralement comprise entre 20 minutes et 1 heure, avec un pic plasmatique survenant entre 30 minutes et 2 heures après l'administration (153). Dans la majorité des études cliniques, il est administré à une posologie d'environ 50 mg/kg par jour, répartie en trois à quatre prises quotidiennes (154). Bien qu'il ne soit responsable de tolérance pharmacologique, une dépendance physique peut néanmoins se développer à l'issue d'un usage prolongé (153).

À l'état pur, le GHB se présente sous forme d'une poudre blanche microcristalline, fortement hygroscopique, soluble dans l'eau et de goût salé. Sur le marché illicite, il est souvent retrouvé sous forme de comprimés, de poudre ou de solution liquide, avec une concentration en principe actif très variable, pouvant aller de 3 à 20 g par préparation. La dose toxique est estimée entre 50 et 100 mg/kg, et une intoxication peut entraîner des effets graves tels qu'une bradycardie, une hypotension artérielle, une dépression respiratoire, voire un coma (153).

III.4.3. Etudes cliniques

Un article publié en 2014 dans *Springer Nature Link* a évalué l'efficacité et la tolérance du GHB dans le traitement du syndrome de sevrage alcoolique ainsi que dans le maintien de l'abstinence. Les essais cliniques rapportés ont montré que l'Alcover® était au moins aussi efficace que le diazépam pour la prise en charge du sevrage alcoolique, et aussi efficace que la naltrexone ou le disulfirame pour le maintien de l'abstinence. De manière générale, le médicament a été bien toléré par la majorité des patients tout au long des essais (155).

Par ailleurs, une étude publiée sur *ScienceDirect* a comparé l'efficacité du GHB à celle de la naltrexone dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool. Cinquante-cinq participants ont été répartis en trois groupes : le premier recevant uniquement de la naltrexone, le second du GHB seul, et le troisième une combinaison des deux. L'étude, d'une durée de trois mois, a révélé un taux d'abstinence le plus élevé dans le groupe recevant l'association des deux traitements (72,2 %), suivi du groupe GHB seul (40 %) et enfin du groupe sous naltrexone seule (5,9 %). Cependant, le taux de rechute était également le plus important dans le groupe GHB (15 %), contre 5,9 % pour le groupe naltrexone et 0 % pour le groupe combiné. Ces

Licence CC BY-NC-ND 3.0

résultats suggèrent que l'association du GHB et de la naltrexone, agissant sur des mécanismes neurobiologiques complémentaires, pourrait offrir une efficacité renforcée (156).

Enfin, une méta-analyse publiée par le *National Institutes of Health* a évalué l'efficacité du GHB, administré seul ou en association, dans la gestion du sevrage alcoolique et le maintien de l'abstinence. Il en ressort que le GHB présente une efficacité comparable à celle des benzodiazépines dans la réduction des symptômes de sevrage. Concernant le maintien de l'abstinence, le GHB a montré une certaine efficacité, mais celle-ci reste limitée lorsqu'il est utilisé seul. En revanche, l'ajout d'une molécule complémentaire telle que la naltrexone ou l'escitalopram permettrait d'en optimiser les effets et de mieux prévenir les rechutes (157).

III.4.4. Limites et controverses

Bien que l'étude précédemment citée mette en lumière l'efficacité de l'Alcover® et le considère comme une option thérapeutique pertinente pour le traitement du syndrome de sevrage et le maintien de l'abstinence, son utilisation demeure controversée selon les pays.

En 2017, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a procédé à une évaluation des données disponibles concernant la sécurité et l'efficacité de cette spécialité. À l'issue de cette analyse, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) a émis un avis défavorable à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le CHMP a en effet souligné que les preuves disponibles en faveur de l'efficacité de l'Alcover® dans le sevrage alcoolique et le maintien de l'abstinence restaient insuffisamment solides. Les principales limites identifiées concernaient la taille restreinte des échantillons étudiés, les caractéristiques hétérogènes des populations incluses et l'absence de résultats significativement positifs permettant de conclure à un bénéfice clinique net.

Par ailleurs, sur le plan de la sécurité, l'utilisation du GHB soulève de nombreuses préoccupations. Le CHMP a mis en évidence un risque important d'abus, de mésusage, de surdosage et de dépendance, en particulier chez les patients présentant une consommation excessive d'alcool. Ces risques peuvent engendrer des effets graves tels qu'une dépression respiratoire ou une dépression du système nerveux central, notamment en cas de mésusage hors cadre médical (158).

Dans les essais cliniques, le risque d'abus reste cependant limité par le recours à des doses relativement faibles et par la mise en place d'un encadrement médical ou familial rigoureux. Néanmoins, certains profils de patients ont été identifiés comme à risque, et l'administration de l'Alcover® est contre-indiquée chez les individus souffrant d'un trouble de la personnalité borderline, ou chez ceux en rémission d'une dépendance à l'héroïne ou à la cocaïne (155).

Malgré des résultats cliniques encourageants, cette spécialité ne bénéficie toujours pas d'AMM pour le traitement du trouble de l'usage de l'alcool en France (158). Sa classification comme stupéfiant depuis 1999 encadre de manière stricte sa prescription et limite son usage thérapeutique (153).

Les risques inhérents à cette molécule, notamment en termes de dépendance et de mésusage, justifient la prudence actuelle des autorités sanitaires. Dans ce contexte, il apparaît essentiel de poursuivre les recherches afin de mieux encadrer l'usage médical du GHB, d'en définir les conditions d'utilisation sécurisées, et de garantir un rapport bénéfice/risque favorable pour les patients.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.5. La varénicline

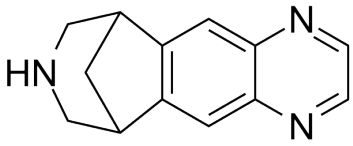


Figure 26 : Structure chimique de la varénicline

Source : (159)

III.5.1. Mécanisme d'action

La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine, ciblant en particulier les sous-types α4β2. Elle se lie à ces récepteurs et stimule leur activité, mais avec une efficacité intrinsèque inférieure à celle de la nicotine. Ainsi, elle bloque la capacité de cette dernière à activer pleinement les récepteurs α4β2, tout en inhibant la voie dopaminergique associée au renforcement positif et au phénomène de récompense, habituellement ressentis lors de la consommation de tabac (160).

III.5.2. Utilisation et potentiel thérapeutique

La varénicline, déjà utilisée dans le cadre du sevrage tabagique, pourrait également présenter un intérêt chez les patients fumeurs présentant un trouble de l'usage de l'alcool. En effet, comme évoqué précédemment, l'alcool possède également une affinité pour les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. La consommation chronique d'alcool tend à renforcer la liaison de la nicotine à ces récepteurs, ce qui favorise des effets additifs entre les deux substances et renforce l'addiction (161).

III.5.3. Etudes cliniques

Une étude publiée sur *ScienceDirect* a évalué l'efficacité d'un traitement de 12 semaines par varénicline pour favoriser l'abstinence alcoolique et tabagique chez des patients dépendants aux deux substances. Les participants étaient répartis en deux groupes : un recevant 1 mg de varénicline deux fois par jour, l'autre recevant un placebo. A l'issu du traitement, le nombre de boissons consommées quotidiennement était significativement plus faible dans le groupe varénicline que dans le groupe placebo. De plus, le taux d'abstinence tabagique était significativement plus élevé sous varénicline. Ces résultats suggèrent que la varénicline peut réduire la consommation d'alcool chez les patients fumeurs (161).

Une seconde étude, également publiée sur *ScienceDirect,* a examiné l'efficacité de la varénicline dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Il s'agissait d'un essai en double aveugle contrôlé par placebo, mené sur une durée de 13 semaines. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre le groupe varénicline et le groupe placebo en ce qui concerne la réduction de la consommation d'alcool. Toutefois, les participants sous varénicline présentaient des envies de consommation d'alcool et de tabac moins fréquentes, ainsi qu'une amélioration de l'humeur. Chez les fumeurs, la varénicline semblait également réduire les épisodes de consommation excessive d'alcool (162).

Une troisième étude, toujours publiée sur *ScienceDirect* s'est intéressée à l'effet de la varénicline sur la fréquence de consommation d'alcool chez des patients alcoolodépendants et fumeurs quotidiens. Sur une période de 7 jours, un groupe recevait 2 mg de varénicline par

Licence CC BY-NC-ND 3.0

jour, tandis que l'autre recevait un placebo. Les participants avaient la possibilité de s'auto-administrer de l'alcool. L'étude a révélé que la varénicline réduisait significativement la quantité d'alcool consommée par rapport au placebo. De plus, les participants traités par varénicline étaient moins enclins à recourir à l'auto-administration. Cette molécule a également diminué les envies de consommer ainsi que les effets renforçant de l'alcool tels que l'euphorie, les nausées ou la sensation de bien-être. Ces résultats indiquent que la varénicline pourrait réduire significativement les auto-administrations et donc les envies de consommer, particulièrement chez les gros fumeurs (163).

Aucun effet indésirable grave n'a été recensé dans les différentes études analysées. Les effets secondaires observés étaient mineurs et n'ont pas compromis la poursuite du traitement. Toutefois, dans le cadre de sa commercialisation dans le sevrage tabagique, des troubles de l'humeur et des pensées suicidaires ont été rapportés. Il conviendra donc d'utiliser avec précaution la varénicline chez les patients présentant des antécédents de pathologies psychiatriques (164).

III.5.4. Résultats

En conclusion, les données disponibles suggèrent que la varénicline pourrait être un traitement intéressant pour les patients souffrant d'une polyaddiction au tabac et à l'alcool.

Toutefois, bien que cette molécule semble prometteuse pour réduire les envies de consommer, elle n'a pas systématiquement montré une efficacité supérieure au placebo dans la diminution objective de la consommation d'alcool. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer son efficacité dans ce contexte.

III.6. La N-acétylcystéine

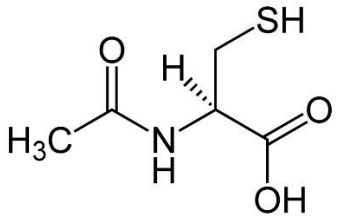


Figure 27 : Structure chimique de la N-acétylcystéine

Source : (165)

III.6.1. Propriétés et mécanisme d'action

La N-acétylcystéine (NAC) est un médicament mucolytique, utilisé principalement dans le traitement des toux productives, car elle favorise l'expectoration et fluidifie les sécrétions bronchiques (166).

Sur le plan pharmacologique, la N-acétylcystéine est un promédicament, précurseur de la cystéine. Une fois métabolisée, la cystéine est oxydée en cystine, ce qui stimule l'échangeur cystine-glutamate. Ce mécanisme conduit à une libération de glutamate dans l'espace extracellulaire. L'augmentation du glutamate extracellulaire active alors les récepteurs présynaptiques dans certaines zones cérébrales impliquées dans le système de récompense, entraînant une inhibition de la consommation de substances addictives (167).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.6.2. Etudes cliniques sur le TUA et les comorbidités associées

Un essai randomisé en double aveugle d'une durée de 12 semaines a étudié l'effet de la NAC sur la consommation d'alcool chez des patients présentant également un trouble de l'usage du cannabis. L'étude incluait 302 participants, recevant soit 1200 mg de NAC deux fois par jour, soit un placebo.

Les résultats sont encourageants : le groupe traité par NAC présentait un taux d'abstinence à l'alcool plus élevé, une consommation hebdomadaire d'alcool réduite et un nombre de jours de consommation moins important comparé au groupe placebo (168).

Un deuxième essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, a été conduit sur 42 participants pendant 28 jours, avec une posologie de 2400 mg de NAC par jour. Les participants traités par N-acétylcystéine recevaient une dose journalière de 2400 mg. Là encore, les résultats ont montré une réduction du nombre de boissons consommées ainsi qu'une augmentation de l'abstinence. Toutefois, ces effets restaient fluctuants dans le temps, suggérant la nécessité d'études plus longues et sur des cohortes plus larges pour confirmer l'efficacité et la tolérance de la NAC (169).

Une troisième étude, également en double aveugle et contrôlée par placebo, s'est intéressée à l'effet de la NAC chez des patients souffrant à la fois d'un trouble de l'usage de l'alcool et d'un syndrome de stress post-traumatique. L'étude a été menée sur 35 participants pendant 8 semaines, avec une dose quotidienne de 2400 mg de NAC. Tous les participants ont également suivi des séances de thérapie cognitivo-comportementale de manière hebdomadaire.

Les résultats ont révélé une réduction significative des symptômes de syndrome de stress post-traumatique dans le groupe NAC. Le *craving* pour l'alcool a diminué de 81 % dans ce groupe, contre 32 % dans le groupe placebo. En revanche, le taux d'abstinence élevé dans les deux groupes ne montrait pas de différence significative (170).

III.6.3. Perspectives et tolérance

La N-acétylcystéine pourrait représenter une option thérapeutique intéressante pour réduire la consommation d'alcool, notamment chez les patients présentant une consommation concomitante de cannabis. Son efficacité semble également prometteuse dans le cadre des TUA avec comorbidités psychiatriques, en particulier les troubles anxieux ou post-traumatiques (168).

Enfin, il est à noter qu'aucun effet indésirable grave ou compromettant la poursuite du traitement n'a été rapporté dans les différentes études aux doses de 1200 à 2400 mg, ce qui renforce l'intérêt de la NAC comme molécule bien tolérée et potentiellement utile dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.7. La mifépristone

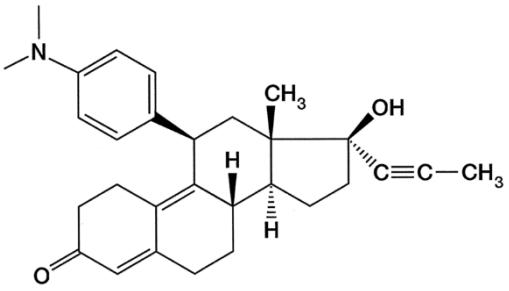


Figure 28 : Structure chimique de la mifépristone

Source : (171)

III.7.1. Propriétés pharmacologiques

La mifépristone est un antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes, également dotée d'une action anti-progestative. Elle est principalement utilisée dans le cadre des interruptions volontaires de grossesse (172).

III.7.2. Mécanisme d'action

L'intérêt de la mifépristone dans le traitement de la dépendance à l'alcool repose sur sa capacité à réguler l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et à moduler les réponses au stress (173).

Les neurones dopaminergiques, qui jouent un rôle central dans le système de récompense, expriment des récepteurs aux glucocorticoïdes. Ainsi, les glucocorticoïdes peuvent influencer l'activité dopaminergique en se liant à ces récepteurs. En bloquant cette interaction, la mifépristone exerce une action anti-glucocorticoïde indirectement anti-dopaminergique, ce qui diminue la libération de dopamine, réduit l'activation du système de récompense, et donc atténue l'effet addictif de l'alcool (174).

L'action des antagonistes des glucocorticoïdes sur l'activité dopaminergique se manifeste rapidement, parfois en quelques heures, contrairement aux anti-dopaminergiques classiques, dont l'effet peut prendre plusieurs jours. De plus, la mifépristone présente moins d'effets indésirables : elle n'est ni sédative, ni perturbatrice du comportement moteur, ce qui la rend potentiellement plus tolérable pour les patients (174).

Les posologies testées chez l'adulte varient de 1 à 1000 mg, en fonction de la voie d'administration et des protocoles expérimentaux (174).

III.7.3. Etudes cliniques

Une étude randomisée contrôlée publiée sur *ScienceDirect* a évalué l'effet de 600 mg par jour de mifépristone sur la consommation et l'envie de consommer de l'alcool, par rapport à un placebo. Les 56 participants présentaient tous un TUA de gravité modérée à sévère, selon les critères du DSM-5.

Des effets indésirables bénins ont été rapportés au cours des essais cliniques. Sur l'ensemble des participants, un cas d'hypertension artérielle a été observé, ainsi que deux cas de vomissements (175).

Les résultats ont montré une réduction significative du *craving* et une diminution du nombre de boissons consommées dans le groupe traité par mifépristone par rapport au groupe placebo (173).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.7.4. Perspectives thérapeutiques

Bien que les données cliniques sur l'usage de la mifépristone dans le TUA soient encore limitées, les résultats sont encourageants. La mifépristone apparaît ainsi comme une piste thérapeutique prometteuse et justifie la mise en place d'études à plus grande échelle pour confirmer son efficacité et sa sécurité dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool.

III.8. La prazosine

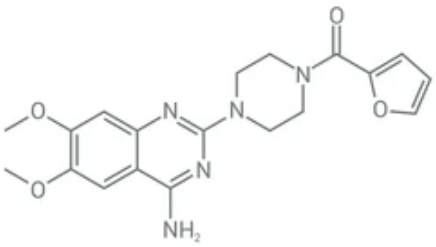


Figure 29 : Structure chimique de la prazosine

Source : (176)

III.8.1. Mécanisme d'action

La prazosine est une molécule antihypertensive qui agit en bloquant les récepteurs α_1-adrénergiques post-synaptiques, induisant ainsi une vasodilatation. En inhibant ces récepteurs, elle diminue l'hyperactivation du système noradrénergique, ce qui entraîne une réduction de la libération de noradrénaline. Cette action contribue à réduire le stress et à diminuer l'activation du système de récompense, deux facteurs clés dans les mécanismes de dépendance (177,178).

III.8.2. Etudes cliniques

Une étude de 12 semaines, menée sur 92 participants traités avec 16 mg de prazosine par jour ou un placebo, a évalué l'efficacité de la molécule dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool. Tous les participants bénéficiaient également d'un suivi hebdomadaire sous forme de séances de groupe.

Les résultats ont montré que, comparé au groupe placebo :

- les jours de forte consommation étaient moins nombreux ;
- la probabilité de consommer une grande quantité d'alcool était réduite ;
- le nombre moyen de boissons consommées était significativement plus faible chez les patients traités par prazosine (179).

Une seconde étude, randomisée et contrôlée par placebo, a été menée sur 17 participants pendant 4 semaines. Elle visait à évaluer l'effet de la prazosine sur le *craving* et la réponse au stress.

Les résultats ont révélé que, chez les participants traités par prazosine :

- le *craving*, l'anxiété et les émotions négatives induites par le stress étaient significativement diminués ;

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- à l'inverse, dans le groupe placebo, ces mêmes paramètres ont significativement augmenté après exposition à des situations stressantes (180).

III.8.3. Intérêt thérapeutique et perspectives

La prazosine semble avoir une efficacité particulière chez les patients souffrant de TUA avec des symptômes de sevrage marqués et un niveau de stress élevé. Les symptômes de sevrage pourraient constituer un facteur modulateur de la réponse au traitement par prazosine, ce qui souligne l'importance de développer des approches thérapeutiques personnalisées.

Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre cette interaction et identifier les profils de patients les plus susceptibles de bénéficier de ce traitement.

III.9. Les thérapies géniques

III.9.1. Thérapies ciblant la dopamine

Une consommation chronique d'alcool entraîne des modifications des neurones dopaminergiques situés dans l'aire tegmentale ventrale (ATV), perturbant le fonctionnement normal du circuit de la récompense.

Des chercheurs se sont intéressés à l'utilisation d'un vecteur viral de type AAV2 (*adeno-associated virus 2),* capable de transporter le gène codant pour le GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*), un facteur de croissance essentiel au soutien et à la survie des neurones dopaminergiques.

Dans cette étude, le vecteur AAV2-GDNF a été injecté directement dans l'ATV de singes dépendants à l'alcool, tandis qu'un groupe témoin recevait un placebo. Les résultats sont particulièrement prometteurs :

- une réduction marquée de la consommation d'alcool a été observée chez les singes traités,
- cette réduction s'est maintenue sur une période d'un an,
- même en cas de réintroduction de l'alcool, les animaux continuaient à moins consommer que le groupe placebo.

L'effet de cette thérapie s'expliquerait par une modulation de la signalisation dopaminergique dans le noyau accumbens, ce qui entraîne une reconfiguration des circuits limbiques. Cette modification empêche le renforcement des effets négatifs de l'alcool sur le système de récompense et pourrait ainsi freiner la progression de l'addiction (181).

Ces résultats suggèrent que les thérapies géniques ciblant les gènes impliqués dans le renforcement addictif pourraient représenter une voie thérapeutique innovante pour le traitement du TUA. Elles pourraient également jouer un rôle déterminant dans la prévention des rechutes, en agissant directement sur les substrats neurobiologiques de la dépendance (181).

III.9.2. Modification génétique du transporteur de la sérotonine

Il existe une variation génétique affectant le gène du transporteur de la sérotonine (5-HTT), qui diminue sa transcription. Cette variation est associée à des troubles anxieux et à une altération des réponses de l'axe hypothalamo-hypophysaire, impliqué dans le stress.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Une étude conduite sur une période de six semaines a observé les effets de cette variation génétique sur les habitudes de consommation d'alcool chez des primates. Les sujets porteurs du génotype rh5-HTTLPR ont présenté une consommation d'alcool significativement plus élevée au cours de l'étude. Ces résultats suggèrent une interaction entre cette variation génétique et une vulnérabilité accrue à la dépendance à l'alcool.

La perturbation du système sérotoninergique joue un rôle majeur dans les effets négatifs à long terme de l'alcool sur le cerveau. Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle certaines prédispositions génétiques peuvent influencer le développement de troubles addictifs, notamment en modulant les systèmes responsables du stress et le circuit de la récompense.

Dans ce contexte, une approche par thérapie génique ciblant le transporteur de la sérotonine pourrait permettre de :

- réguler le système sérotoninergique,
- réduire la vulnérabilité au stress,
- et ainsi freiner l'évolution de l'addiction en restaurant un équilibre neurobiologique plus stable.

III.9.3. Intérêt thérapeutique et perspectives

La compréhension fine de l'expression génique chez les primates pourrait donc offrir des pistes pour développer des thérapies géniques personnalisées, permettant non seulement de prévenir les rechutes, mais peut-être aussi d'intervenir en amont du développement du trouble.

Il convient toutefois de noter que les données sur les thérapies géniques dans le domaine des addictions restent encore limitées. De plus, les mécanismes génétiques impliqués dans la dépendance à l'alcool ne sont pas encore complètement élucidés.

Il est donc indispensable de poursuivre les recherches sur ces approches prometteuses, qui pourraient, à terme, transformer en profondeur la prise en charge des troubles de l'usage de l'alcool (182).

III.10. L'ondansétron

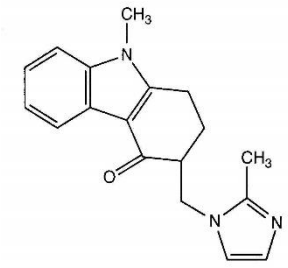


Figure 30 : Structure chimique de l'ondansétron

Source : (183)

L'ondansétron est une molécule principalement utilisée dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par des chimiothérapies ou des radiothérapies moyennement à hautement émétisantes (184).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.10.1. Mécanisme d'action

Son action s'exerce sur le système sérotoninergique, en tant qu'antagoniste des récepteurs 5-HT3. Ce blocage des récepteurs de la sérotonine pourrait conduire à une diminution de la libération de dopamine, participant ainsi à la réduction du *craving* (184,185).

III.10.2. Données cliniques disponibles

Une étude publiée sur *ScienceDirect* a démontré que l'ondansétron pourrait constituer une alternative prometteuse dans le traitement du TUA. Les participants étaient répartis en deux groupes : l'un selon un génotype spécifique du récepteur sérotoninergique, l'autre selon un phénotype associé à une consommation plus élevée d'alcool. Cet essai clinique de phase III, randomisé et contrôlé par placebo, s'est déroulé sur six mois. Une faible dose d'ondansétron (0,33 mg deux fois par jour) a été administrée, combinée à des sessions bimensuelles de *Brief Behavioral Compliance Enhancement Treatment,* visant à renforcer l'observance, optimiser les effets thérapeutiques et gérer les effets indésirables. Les résultats ont mis en évidence une réduction significative de la consommation mensuelle d'alcool dans tous les groupes. Les effets indésirables étaient comparables à ceux du placebo, attestant d'un bon profil de tolérance. L'ondansétron à faible dose apparaît donc comme un traitement prometteur pour les patients atteints de TUA, sans qu'il soit nécessaire de passer par une abstinence totale ou une prise en charge en milieu spécialisé (186).

Une deuxième étude, également publiée sur *ScienceDirect* s'est intéressée à l'efficacité de l'ondansétron à faible dose sur la réduction du *craving* chez des adolescents âgés de 14 à 20 ans. Chaque participant recevait 4 µg/kg deux fois par jour pendant huit semaines. Les résultats ont montré que l'intensité du *craving* était fortement corrélée à la quantité d'alcool consommée. À l'issue du traitement, une diminution significative du *craving* a été observée, renforçant l'intérêt de cette molécule chez les adolescents et laissant entrevoir son potentiel chez les adultes également (185).

Une troisième étude, publiée par le *National Institutes of Health,* a comparé l'efficacité à faible et forte dose d'ondansétron chez des patients souffrant d'une dépendance légère à l'alcool. Cette étude a été réalisé sur des patients faiblement alcoolodépendants. Pendant six semaines, les participants ont été répartis en deux groupes : l'un recevant 0,25 mg deux fois par jour, l'autre 2 mg deux fois par jour. Les résultats ont montré une réduction de la consommation d'alcool significativement plus importante (près de quatre fois supérieure) dans le groupe recevant la faible dose. L'ondansétron a été bien toléré dans l'ensemble, avec peu d'effets indésirables rapportés (187).

III.10.3. Conclusion

Ces données suggèrent que l'ondansétron est efficace pour réduire le *craving* ainsi que la fréquence et la quantité de consommation d'alcool, en particulier chez les patients présentant une faible dépendance. Les études convergent vers une efficacité optimale à faible dose, tandis que les fortes doses apparaissent moins efficaces. Toutefois, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer son impact dans les formes plus sévères de TUA.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Conclusion générale

Certains psychédéliques tels que la psilocybine, la N,N-diméthyltryptamine, la kétamine, l'ibogaïne ou la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine, montrent un potentiel prometteur dans la réduction de la consommation d'alcool. Cependant, des études de plus grande ampleur sont nécessaires pour confirmer les résultats déjà obtenus. À l'inverse, d'autres substances comme l'acide lysergique diéthylamine ou la mescaline n'ont pas apporté de preuves suffisantes pour envisager leur utilisation thérapeutique dans le traitement du TUA.

Concernant le cannabis, les données actuelles mettent en évidence une sécurité d'emploi faible, notamment à cause du risque d'addiction accru chez les patients alcoolodépendants. De plus, sont intérêt dans le traitement de cette pathologie ne s'est pas révélé efficace. Le cannabidiol (CBD) n'a pas encore démontré d'efficacité claire, et le tétrahydrocannabinol (THC), en raison de son fort potentiel addictogène, est fortement déconseillé.

Du côté des antiépileptiques, tous présentent un intérêt, mais avec des indications distinctes. Le topiramate et la gabapentine, déjà utilisés dans certains pays, apparaissent prometteurs dans le traitement du TUA. L'acide valproïque et la carbamazépine, quant à eux, se révèlent plus utiles dans la prise en charge du sevrage alcoolique, en particulier pour prévenir les crises convulsives.

Le gamma-hydroxybutyrate (GHB) possède également un potentiel intéressant, bien qu'il demeure nécessaire d'approfondir les recherches pour assurer sa sécurité d'utilisation. Une spécialité pharmaceutique est déjà commercialisée dans certains pays, mais l'absence d'AMM en France reflète encore des réserves importantes.

La varénicline se montre particulièrement efficace chez les patients présentant une polyaddiction tabac/alcool, mais son intérêt reste limité chez les patients uniquement alcoolodépendants.

En somme, la N-acétylcystéine, constitue une piste intéressante dans la prise en charge du trouble de l'usage de l'alcool. Bien que les données cliniques soient encore limitées, les résultats préliminaires sont encourageants, notamment en ce qui concerne la réduction du *craving*. Des études complémentaires à plus grande échelle sont néanmoins nécessaires pour confirmer son efficacité et préciser son rôle dans une stratégie thérapeutique globale.

La mifépristone, offre une approche innovante dans le traitement du TUA. Les données cliniques montrent une réduction significative du *craving* et de la consommation d'alcool. Toutefois, malgré ces résultats prometteurs, des recherches supplémentaires sont indispensables pour mieux évaluer son efficacité, sa tolérance et définir ses indications dans une prise en charge personnalisée.

La prazosine, semble particulièrement utile pour atténuer le stress et les symptômes de sevrage associés au TUA. Les études cliniques disponibles suggèrent une diminution du *craving*, de l'anxiété, et de la consommation d'alcool. Ces résultats encouragent la poursuite des recherches, notamment pour mieux cibler les profils de patients qui pourraient en tirer le plus grand bénéfice.

Les thérapies géniques offrent une piste prometteuse pour le traitement du trouble de l'usage de l'alcool. En agissant directement sur les mécanismes neurobiologiques de l'addiction, elles pourraient à terme permettre de mieux prévenir les rechutes et de personnaliser les prises en charge.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Enfin, l’ondansétron semble pertinent pour les patients à usage à risque ou faiblement dépendants, en réduisant le *craving* et la fréquence de consommation.

En somme, de nombreuses pistes thérapeutiques se dessinent dans la prise en charge du TUA. Cependant, elles doivent faire l’objet d’une évaluation rigoureuse, centrée sur l’efficacité, la tolérance, mais aussi le risque d’usage détourné ou de dépendance secondaire. Poursuivre les recherches sur ces molécules est indispensable pour garantir la sécurité des patients tout en répondant à leurs besoins thérapeutiques.

Une synthèse récapitulative des substances abordées dans cette partie sous forme de tableau est disponible en *annexe 2*.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV. Discussion autour des traitements

IV.1. Limites des médicaments actuels

Les traitements médicamenteux actuellement disponibles pour traitement du trouble de l'usage de l'alcool présentent plusieurs limites, tant sur le plan de leur développement que de leur utilisation en pratique.

IV.1.1. Limites méthodologiques des études cliniques

D'une part, les études cliniques ayant conduit à leur autorisation de mise sur le marché soulèvent des interrogations méthodologiques, notamment en ce qui concerne la sélection des participants, la durée du suivi, les critères d'évaluation, ou l'interférence avec des soins psychosociaux ou d'autres molécules.

IV.1.1.1. Des échantillons peu représentatifs

La méta-analyse publiée dans le *JAMA Network* met en évidence plusieurs limites méthodologiques, en particulier en ce qui concerne la représentativité des échantillons étudiés (72).

IV.1.1.1.1. Sévérité du trouble restreinte

La majorité des patients inclus dans les essais cliniques présentent un trouble de l'usage de l'alcool (TUA) de sévérité modérée à sévère, selon les critères diagnostiques du DSM-5. Cependant, les traitements actuellement disponibles et autorisés sur le marché sont indiqués pour l'ensemble du spectre des TUA, y compris les formes légères. Cette situation soulève une question cruciale : peut-on véritablement affirmer l'efficacité de ces molécules chez des patients présentant des formes plus légères de TUA, alors qu'aucune étude spécifique n'a été menée sur cette population ? (72).

IV.1.1.1.2. Âges homogènes

Les échantillons analysés dans ces études présentent une diversité limitée, notamment en ce qui concerne l'âge des participants. L'âge moyen se situe entre 40 et 49 ans, et seules 21 des 118 études incluses dans la méta-analyse ont élargi leurs critères d'inclusion à des individus en dehors de cette tranche d'âge. Cette homogénéité soulève une nouvelle fois la question de la représentativité des résultats, notamment quant à leur validité pour l'ensemble de la population concernée par le TUA (72).

IV.1.1.1.3. Caractéristiques sociodémographiques limitées

Une autre limite notable concerne les caractéristiques sociodémographiques des participants. Dans les études rapportant des données sur le sexe et l'origine ethnique, 90 % incluaient majoritairement des hommes de type caucasien. Cette surreprésentation compromet l'extrapolation des résultats aux femmes et aux populations issues d'autres origines ethniques, pour lesquelles l'efficacité des traitements n'est pas suffisamment documentée (72).

Les études portant sur la naltrexone, par exemple, ont été menées majoritairement auprès d'hommes, alors même qu'il est établi que le métabolisme de l'alcool et la réponse aux traitements diffèrent selon le sexe. Malgré cela, ces molécules sont commercialisées sans que leur efficacité chez les femmes ait été clairement démontrée. Une revue récente souligne

Licence CC BY-NC-ND 3.0

d'ailleurs le manque de données probantes concernant l'usage de la naltrexone chez les femmes, et appelle à la réalisation d'études comparatives entre les sexes, en vue de mieux adapter les traitements et de proposer des options thérapeutiques plus pertinentes pour les patientes (188).

De manière similaire, dans la méta-analyse portant sur le disulfirame, 89 % des participants étaient des hommes, bien que ce traitement soit également utilisé chez les femmes en pratique clinique. Cette sous-représentation féminine au sein des études limite cependant l'évaluation de l'efficacité du disulfirame pour cette population, en raison du manque de données spécifiques (189).

IV.1.1.1.4. Motivation des patients surestimée

Un autre biais méthodologique majeur concerne le niveau de motivation des participants inclus dans les essais cliniques. L'ensemble des études recensées a été mené auprès de patients volontaires, déjà motivés à entreprendre un traitement. Or, en pratique clinique, il n'est pas rare que des patients amorcent une prise en charge médicamenteuse sans présenter une motivation claire ou durable (190).

Bien que la motivation constitue un pilier central du processus thérapeutique, elle demeure une variable instable, susceptible d'être influencée par des facteurs psychosociaux (précarité, isolement, perte d'emploi) ou psychopathologiques (anxiété, dépression, trouble de la personnalité). Les essais cliniques tendent cependant à inclure des individus déjà engagés dans une démarche de changement, ce qui limite leur représentativité par rapport à la réalité du terrain, où les professionnels accompagnent fréquemment des personnes ambivalentes, faiblement impliquées, voire réticentes au traitement.

Ce biais de sélection restreint la transposabilité des résultats à la population générale. Il serait dès lors pertinent que les recherches futures intègrent des profils plus diversifiés en termes de motivation, et qu'elles examinent l'efficacité de dispositifs d'accompagnement renforcé, tels que les entretiens motivationnels, la pair-aidance ou encore le soutien familial, afin de mieux refléter les conditions réelles de soins (72).

Dans ce contexte, il apparaît difficile de formuler des conclusions robustes sur la viabilité généralisée de ces traitements, en raison d'un échantillon qui ne reflète qu'imparfaitement la diversité des personnes concernées par le trouble de l'usage de l'alcool (72).

IV.1.1.2. Une durée de suivi limitée

Les études ont été conduites avec l'administration d'un traitement médicamenteux sur une période de 12 semaines. À leur terme, un suivi des patients était systématiquement réalisé, mais sur une durée relativement courte, bien qu'excédant les 12 semaines initiales. Or, les recommandations actuelles préconisent, selon les molécules, une durée de traitement allant de six mois à un an. Dans ce contexte, il apparaît difficile d'évaluer l'efficacité d'un traitement au bout de seulement 12 semaines.

La brièveté du suivi compromet la représentativité des résultats par rapport aux conditions réelles de soins. Elle limite également l'appréciation de l'impact global du traitement sur le patient, en négligeant des dimensions cliniques, psychologiques et sociales qui ne peuvent se mesurer qu'à moyen ou long terme (72).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.1.1.3. Interférences liées aux soins psychosociaux

Parmi les 118 études recensées, 100 ont évalué l'efficacité des traitements médicamenteux en association avec une psychothérapie. Bien qu'il soit largement admis qu'un traitement pharmacologique doit être prescrit en complément d'un accompagnement psychosocial, cette combinaison soulève une problématique méthodologique majeure. En effet, l'association d'un médicament avec une psychothérapie complique l'interprétation des résultats : il devient difficile de déterminer dans quelle mesure les effets positifs observés sont attribuables à la molécule, à la psychothérapie, ou à leur interaction.

Cette impossibilité de dissocier précisément les effets de chaque composante entrave l'évaluation rigoureuse de l'efficacité intrinsèque du médicament (72). Par ailleurs, la nature des interventions psychosociales varie considérablement d'une étude à l'autre, ce qui limite la comparabilité des résultats. Ces approches n'ont ni la même intensité, ni le même niveau d'efficacité, et aucune ne peut être considérée comme systématiquement applicable en première intention. Les réponses aux traitements psychosociaux étant hautement individualisées, il apparaît essentiel d'intégrer cette hétérogénéité dans l'analyse des données (190).

IV.1.1.4. Interférences liées à la co-administration d'autres molécules

Dans certaines études, le disulfirame était administré en association avec d'autres molécules, telles que la méthadone, dans le but d'améliorer l'observance thérapeutique. Cette co-administration introduit un biais dans l'évaluation de l'efficacité propre du disulfirame, dans la mesure où cette combinaison n'est pas couramment utilisée en pratique clinique, à l'exception des patients souffrant d'une dépendance aux opioïdes, un sous-groupe minoritaire (189).

IV.1.1.5. Critères d'évaluation insuffisamment fiables

Dans la majorité des études, les critères d'évaluation de l'efficacité des traitements médicamenteux dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool reposent quasi exclusivement sur la mesure de la consommation d'alcool. Or, il serait pertinent d'élargir ces critères en intégrant des dimensions complémentaires. Se focaliser uniquement sur la consommation ne permet pas de rendre compte de la complexité du trouble, ni de l'ensemble des impacts cliniques, psychologiques et sociaux associés.

L'évaluation de la qualité de vie, des troubles comorbides tels que la dépression ou l'anxiété, ainsi que des répercussions sociales liées à la consommation d'alcool, offrirait une perspective plus globale sur l'efficacité réelle des traitements. L'introduction de ces indicateurs permettrait ainsi d'orienter les recherches futures vers une approche plus holistique et centrée sur le patient (190).

Par ailleurs, dans les études dites « supervisées » portant sur le disulfirame, l'observance est fréquemment rapportée par des superviseurs issus de l'entourage du patient, sans recours à une vérification objective. Ce mode de recueil soulève des interrogations quant à la fiabilité des données ainsi obtenues (189).

IV.1.1.6. Des approches méthodologiques à revoir

D'un point de vue méthodologique, l'absence de double aveugle constitue un biais majeur, comme le souligne le *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Toutefois, dans le cas du disulfirame, la mise en place d'un double aveugle s'avère particulièrement

Licence CC BY-NC-ND 3.0

complexe en raison de son effet antabuse, rapidement identifiable par les patients. Dans ce contexte, une évaluation rigoureuse de son efficacité ne peut passer que par des essais ouverts, mieux adaptés aux spécificités pharmacodynamiques de la molécule, une approche encore trop peu utilisée jusqu'à présent (189).

En outre, les études portant sur le disulfirame présentent une grande hétérogénéité méthodologique : absence de consensus scientifique, variabilité des durées de traitement, périodes de publication disparates… Autant d'éléments qui compliquent l'interprétation globale de son efficacité et limitent la comparabilité des résultats (189).

IV.1.2. Limites spécifiques aux traitements médicamenteux

D'autre part, l'utilisation même de ces molécules dans le cadre du soin est confrontée à divers obstacles, tels que la tolérance interindividuelle variable, la complexité des schémas posologiques ou encore une observance souvent limitée. Ces éléments contribuent à relativiser l'efficacité de ces traitements dans des conditions réelles.

IV.1.2.1. Une variabilité interindividuelle non négligeable

L'efficacité des traitements médicamenteux demeure globalement modeste, en raison de fortes variations interindividuelles. La réponse thérapeutique reste souvent imprévisible, influencée par une multitude de facteurs génétiques, environnementaux et psychiatriques. À ce jour, aucun biomarqueur fiable ne permet d'orienter le choix du traitement en fonction du profil du patient (179).

Dans ce contexte, identifier le traitement le plus adapté pour un patient donné demeure une tâche particulièrement complexe, bien que ce choix soit déterminant pour favoriser l'efficacité et l'observance. En l'état actuel des connaissances, les médicaments disponibles ne permettent pas de répondre de manière satisfaisante aux besoins de l'ensemble des patients (179).

Par exemple, l'efficacité de la naltrexone varie considérablement d'un individu à l'autre, rendant difficile la prévision de son efficacité avant l'instauration du traitement. En cas d'inefficacité, un délai dans l'ajustement de la prise en charge peut survenir, avec un potentiel risque de rechute.

De même, l'utilisation du baclofène repose sur une titration individualisée, en l'absence de protocole standardisé. Cette approche, bien qu'adaptée à la variabilité interindividuelle, complique la mise en œuvre pratique du traitement, tant pour les prescripteurs que pour les patients.

IV.1.2.2. Des facteurs limitant l'adhésion au traitement

Le schéma posologique de l'acamprosate exige une prise triquotidienne (deux comprimés matin, midi et soir), ce qui peut constituer un obstacle majeur à l'observance sur le long terme. Cette contrainte est d'autant plus problématique chez les personnes souffrant de TUA, souvent confrontées à une motivation fluctuante, à des comorbidités psychiatriques ou à des conditions de vie précaires.

L'efficacité du disulfirame repose quant à elle de manière prépondérante sur le niveau de motivation du patient, limitant ainsi son intérêt dans les formes sévères du TUA, où l'adhésion au traitement est souvent instable. Ses effets indésirables invalidants en cas de consommation d'alcool, ainsi que le risque de rupture thérapeutique après une mauvaise expérience

Licence CC BY-NC-ND 3.0

(notamment en cas de prise accidentelle) contribuent à expliquer sa relative désaffection en pratique clinique.

Le nalméfène, quant à lui, a un mode d'administration à la demande qui repose sur la capacité du patient à anticiper ses conduites à risque. Cette stratégie, bien que novatrice, présente des limites notables. Elle peut en effet se révéler inefficace dans des contextes de *craving* intense ou de forte impulsivité, où la décision de consommer précède toute réflexion. De plus, cette approche suppose une charge mentale importante, susceptible d'affecter l'observance, en particulier chez des patients déjà vulnérables sur le plan psychologique ou organisationnel.

IV.1.2.3. Une utilisation thérapeutique limitée chez certains patients

L'acamprosate est uniquement indiqué chez les patients ayant déjà achevé leur sevrage alcoolique. Il ne permet pas de réduire l'envie de consommer chez les personnes encore actives dans leur usage, limitant ainsi son utilité en phase initiale de traitement.

Par ailleurs, l'acamprosate, la naltrexone et le nalméfène sont contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, une condition fréquemment observée chez les personnes atteintes de trouble sévère de l'usage de l'alcool. Cette contrainte réduit de manière significative la population pour laquelle ces molécules peuvent être envisagées en toute sécurité.

En outre, la naltrexone est formellement contre-indiquée chez les patients sous traitement opioïde, en raison de son action antagoniste sur les récepteurs aux opiacés. Son administration dans ce contexte peut induire un syndrome de sevrage aigu et compromettre l'efficacité du traitement (190).

Enfin, les traitements tels que l'acamprosate, la naltrexone et le baclofène n'ont pas d'effet direct sur les comorbidités psychiatriques fréquemment associées au TUA, telles que la dépression ou l'anxiété. Cette absence d'action ciblée pourrait limiter leur efficacité à long terme chez les patients présentant un double diagnostic.

IV.2. Pertinence des nouvelles pistes médicamenteuses

IV.2.1. Pertinence des molécules étudiées

IV.2.1.1. Les psychédéliques

Certains psychédéliques offrent des perspectives prometteuses dans le traitement du TUA. Ils favoriseraient un assouplissement des schémas cognitifs rigides associés à la dépendance (tels que des croyances automatiques du type « je n'arriverai jamais à changer » ou « je ne peux pas gérer mon stress sans alcool »), en stimulant la neuroplasticité et en facilitant l'émergence de comportements nouveaux ainsi qu'une plus grande réceptivité au changement.

Par ailleurs, ces substances semblent potentialiser les effets des psychothérapies en atténuant les pensées dysfonctionnelles et en favorisant l'émergence de représentations plus rationnelles et adaptées. Elles permettent également un travail introspectif approfondi, en facilitant l'accès aux émotions et la compréhension de soi.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les expériences mystiques qu'elles peuvent induire sont parfois décrites comme des moments de « renouveau », marquant une rupture dans la perception de soi, du rapport à l'alcool, et plus largement, du sens donné à son existence.

Cependant, comme mentionné précédemment, tous les psychédéliques ne présentent pas le même potentiel thérapeutique. Seules certaines molécules semblent pertinentes dans le cadre du traitement du TUA, et leur utilisation nécessite des protocoles rigoureux, encore en cours d'évaluation (87).

IV.2.1.2. Les cannabinoïdes : un intérêt limité voire contre-productif

À ce jour, les cannabinoïdes apparaissent comme peu pertinents dans le traitement du TUA. Aucune preuve solide ne permet de démontrer leur efficacité dans ce cadre thérapeutique.

Au-delà de l'absence de bénéfice établi, leur usage peut induire des effets cognitifs délétères, notamment une altération de la mémoire, de l'attention, et des fonctions exécutives. Ces effets sont particulièrement préoccupants chez les patients présentant déjà des troubles cognitifs liés à une consommation chronique d'alcool, ce qui limite davantage leur intérêt clinique (114).

Des recherches sont néanmoins en cours concernant le CBD. Les données actuelles demeurent insuffisantes pour conclure à une réelle efficacité dans le traitement du TUA. Les résultats des études en cours permettront peut-être de clarifier son éventuelle utilité thérapeutique (125,126).

IV.2.1.3. Les antiépileptiques : des molécules multifonctionnelles

IV.2.1.3.1. Topiramate et Gabapentine

Certains antiépileptiques, tels que le topiramate et la gabapentine, ont montré un intérêt croissant dans le traitement du TUA. Leur mécanisme d'action permet de restaurer l'équilibre neurochimique cérébral en réduisant l'hyperexcitabilité liée à une consommation chronique d'alcool.

Ces molécules se distinguent par une action pluridimensionnelle sur l'addiction :

- d'une part, ils réduisent directement la consommation d'alcool.
- d'autre part, ils agissent sur des comorbidités psychiatriques fréquentes, telles que l'anxiété ou les troubles du sommeil. Cela permet d'éviter le recours systématique aux anxiolytiques, souvent problématiques dans les troubles addictifs.
- enfin, ces molécules ont démontré une efficacité sur le *craving,* un facteur majeur de rechute, peu ou pas ciblé par les traitements classiques.

Par ailleurs, leur bon profil de tolérance, notamment en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, constitue un avantage important. Cela permet d'envisager leur prescription chez des patients souvent exclus des stratégies thérapeutiques standards.

Le topiramate et la gabapentine apparaissent comme des options thérapeutiques prometteuses, en particulier chez les patients pour lesquels le sevrage est difficile, ou en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels. Leur pertinence est renforcée en présence de comorbidités psychiatriques significatives, telles que l'anxiété ou les troubles du sommeil.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Dans cette perspective, ces molécules peuvent s'inscrire comme des alternatives de choix au sein d'une approche thérapeutique personnalisée du TUA, mieux adaptée à la diversité des profils cliniques rencontrés.

IV.2.1.3.2. Autres molécules : carbamazépine, acide valproïque

D'autres antiépileptiques, tels que la carbamazépine et l'acide valproïque, ont également démontré un intérêt, notamment dans la réduction des symptômes de sevrage alcoolique et la prévention des crises convulsives. Toutefois, ces indications relèvent davantage de la prise en charge aiguë que du traitement de fond du trouble de l'usage de l'alcool, qui constitue le cœur de notre propos.

IV.2.1.4. Le GHB : une molécule controversée mais intéressante

L'utilisation du GHB dans le traitement du TUA, bien que sujette à controverse, présente un certain intérêt thérapeutique. Déjà autorisé dans plusieurs pays européens pour cette indication, il bénéficie d'un recul clinique non négligeable, supérieur à celui de nombreuses molécules encore en phase d'évaluation.

Son mécanisme d'action, qui reproduit certains effets pharmacologiques de l'alcool, permet de soulager les symptômes de sevrage tout en agissant efficacement sur le craving. Cette double action en fait une option thérapeutique pertinente, en particulier chez les patients présentant une forme sévère de dépendance.

Cependant, plusieurs freins majeurs limitent son intégration dans les recommandations actuelles : son potentiel addictif, les risques de surdosage en cas de mauvaise observance, ainsi qu'une image publique fortement altérée par son utilisation détournée comme drogue de soumission.

Ces enjeux, tant médicaux que sociétaux, expliquent pourquoi le GHB ne figure pas parmi les traitements recommandés dans les protocoles standards, malgré les résultats cliniques encourageants observés dans certains contextes.

IV.2.1.5. La varénicline : une option pour les patients polyaddicts

La varénicline apparaît comme une option thérapeutique intéressante dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool. Elle contribue à réduire le renforcement positif lié à la consommation d'alcool, en atténuant l'association entre la prise d'alcool et la sensation de plaisir, ce qui se traduit par une diminution du *craving*. Cette propriété en fait un atout potentiel dans le maintien de l'abstinence.

Cependant, son efficacité semble limitée à un sous-groupe de patients : les sujets alcoolodépendants également fumeurs. Chez ces patients, la varénicline peut agir de manière synergique sur les deux dépendances. En revanche, chez les patients alcoolodépendants non-fumeurs, les études n'ont pas démontré de bénéfice significatif, restreignant ainsi la pertinence de cette molécule à une population bien définie.

IV.2.1.6. La N-acétylcystéine : une piste prometteuse mais encore expérimentale

L'intérêt thérapeutique de la N-acétylcystéine (NAC) dans le TUA apparaît prometteur, bien qu'encore insuffisamment documenté pour justifier une intégration dans les protocoles cliniques standards.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Bien que son mécanisme d'action indirect sur la neurotransmission glutamatergique puisse théoriquement moduler le système de récompense et réduire la consommation de substances, les données cliniques disponibles restent limitées. De plus, les effets observés semblent parfois transitoires, ce qui soulève la question de la pérennité de l'effet thérapeutique. Certaines études contrôlées randomisées ont tout de même rapporté des résultats encourageants, suggérant une diminution de la consommation, une réduction de l'envie de boire et une amélioration de comorbidités telles que le syndrome de stress post-traumatique.

Malgré un profil de tolérance favorable et l'absence d'effets indésirables graves rapportés, la NAC demeure à ce jour une option expérimentale. Son potentiel devra être confirmé par des études de plus grande envergure, mieux contrôlées, avant de pouvoir envisager une place concrète dans l'arsenal thérapeutique du TUA.

IV.2.1.7. La mifépristone : une approche innovante encore à valider

L'utilisation de la mifépristone dans le traitement du TUA suscite un intérêt croissant, notamment en raison de son mécanisme d'action original et encore peu exploré dans ce domaine. En antagonisant les récepteurs aux glucocorticoïdes, cette molécule interfère avec l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, modulant ainsi l'activité dopaminergique impliquée dans le système de récompense. Ce mode d'action, distinct des traitements conventionnels, pourrait offrir un avantage thérapeutique, notamment en ciblant les dimensions neuroendocriniennes de la dépendance souvent négligées.

Toutefois, si les résultats préliminaires sont prometteurs, avec une réduction du *craving* et de la consommation d'alcool observés dans une étude randomisée chez des patients souffrant de TUA modéré à sévère, la portée de ces données reste limitée.

La tolérance apparaît globalement satisfaisante, avec principalement des effets indésirables bénins rapportés. Néanmoins, son activité anti-progestative soulève des interrogations quant à la sécurité d'emploi à long terme, notamment chez certaines populations pour lesquelles cet effet hormonal pourrait poser problème.

En l'état actuel des connaissances, la mifépristone doit donc être considérée comme une molécule expérimentale, prometteuse mais encore insuffisamment documentée pour justifier une utilisation en pratique courante dans le traitement du TUA.

IV.2.1.8. La prazosine : un espoir ciblé pour les formes sévères du TUA

L'intérêt croissant porté à la prazosine dans le traitement du TUA repose sur son action ciblant le système noradrénergique, impliqué dans les mécanismes de stress et de rechute. En bloquant les récepteurs α_1-adrénergiques, cette molécule antihypertensive réduit l'hyperactivité neurovégétative, atténuant ainsi les symptômes de sevrage, l'anxiété, et le *craving*.

Les premières données cliniques soutiennent son efficacité, notamment chez les patients présentant une forte réactivité au stress, un profil fréquemment observé dans les formes sévères de TUA. Ces résultats suggèrent une action ciblée sur une composante spécifique de la dépendance, souvent difficile à traiter avec les approches conventionnelles.

En outre, la réponse au traitement semble fortement influencée par la présence de symptômes de sevrage marqués, suggérant une efficacité potentiellement conditionnée à des profils cliniques spécifiques.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Si la tolérance de la prazosine apparaît globalement satisfaisante, son usage hors indication dans le TUA impose une évaluation rigoureuse des bénéfices et des risques, notamment chez des patients déjà polymédiqués ou hypotendus.

En l'état actuel des connaissances, la prazosine doit donc être considérée comme une option expérimentale, prometteuse mais encore à valider, dont la place potentielle dans l'arsenal thérapeutique du TUA reste à préciser par des études cliniques de plus grande envergure.

IV.2.1.9. Les thérapies géniques : un espoir thérapeutique au stade exploratoire

Les thérapies géniques constituent une piste innovante dans le TUA, en ciblant directement les altérations neurobiologiques liées à la dépendance. En modulant l'expression de gènes impliqués dans les circuits du stress et de la récompense, ces approches ont montré, chez l'animal, une réduction de l'attrait pour l'alcool et une résistance à la rechute. En modulant la signalisation dopaminergique, cette intervention restructure les circuits limbiques et désensibilise le système de récompense à l'alcool, ce qui suggère un potentiel de transformation durable du comportement addictif.

Par ailleurs, les avancées en génétique comportementale, telles que la mise en évidence de variations du gène du transporteur de la sérotonine associées à une consommation accrue d'alcool, confirment le rôle de certaines vulnérabilités génétiques dans l'initiation et la progression du TUA. Cela renforce l'idée d'une médecine de précision, dans laquelle les thérapies géniques pourraient non seulement corriger des altérations existantes, mais également prévenir l'expression de phénotypes à risque.

Néanmoins, ces données prometteuses proviennent essentiellement de modèles animaux, et les obstacles à une transposition clinique sont encore nombreux : sécurité des vecteurs viraux, ciblage précis, réponse immunitaire, et éthique de la modification génétique du cerveau.

Ainsi, bien que les thérapies géniques ouvrent des perspectives révolutionnaires, leur application dans le TUA demeure expérimentale et nécessite des recherches approfondies avant d'envisager leur intégration en pratique humaine.

IV.2.1.10. L'ondansétron : une bonne alternative pour certains profils

L'ondansétron représente une alternative thérapeutique prometteuse dans le traitement du TUA, principalement en raison de sa capacité à réduire le *craving*, diminuer les effets renforçant la consommation d'alcool, et atténuer certains symptômes du sevrage. Son efficacité semble toutefois limitée aux formes légères de dépendance.

Sa commercialisation et son utilisation déjà établies permettent de bénéficier d'un recul sur ses effets à long terme, ce qui est un avantage pour évaluer sa sécurité et son efficacité. De plus, l'ondansétron est globalement bien toléré, avec peu d'effets indésirables, ce qui en fait une option relativement sûre pour les patients dans le cadre de traitements plus légers.

IV.2.2. Limites méthodologiques des études disponibles

IV.2.2.1. Echantillons de petites tailles

Dans la majorité des études analysées, les échantillons de patients étaient inférieurs à 100 participants, certaines n'en incluant même qu'une dizaine. Cette faible taille d'échantillon limite la portée des résultats, en augmentant le risque de biais et en réduisant leur transposabilité à

Licence CC BY-NC-ND 3.0

d’autres populations cliniques. Elle compromet ainsi la fiabilité et la généralisation des conclusions obtenues.

IV.2.2.2. Comparabilité limitée des études

Il est souvent difficile de comparer les études portant sur une même molécule en raison de leur grande hétérogénéité : voie d’administration, dosage, durée du traitement, ou encore type d’intervention psychosociale associée. Ces variations méthodologiques rendent les comparaisons peu fiables, d’autant plus que le nombre d’études disponibles reste limité.

De plus, de nombreux essais ne contrôlent pas suffisamment l’effet du contexte psychothérapeutique, du suivi motivationnel, ou de l’environnement social, qui peuvent influencer fortement les résultats. Cela complique l’évaluation de l’effet spécifique du traitement pharmacologique.

Idéalement, des études de plus grande envergure devraient être menées avec des protocoles standardisés, afin de permettre des comparaisons rigoureuses et d’améliorer la solidité des résultats. Si les travaux actuels constituent une base intéressante, ils doivent être envisagés comme des étapes exploratoires, justifiant la nécessité de recherches plus robustes.

Enfin, la majorité des essais se limite à une comparaison avec un placebo, alors que peu de travaux mettent en regard différentes molécules ou évaluent des approches combinées, pourtant plus proches de la réalité clinique.

IV.2.2.3. Manque de données de sécurité

Dans les futures recherches, il serait essentiel de recueillir et de rapporter de manière systématique les données de sécurité, un aspect encore trop souvent négligé dans les études analysées pour cette revue. Il est également indispensable que les protocoles s’alignent sur les recommandations des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) et sur les bonnes pratiques de recherche clinique. Le déficit actuel en données de sécurité s’explique en partie par l’ancienneté de certaines études, réalisées avant l’adoption des normes méthodologiques désormais en vigueur (191).

IV.2.2.4. Critères d’inclusion et d’exclusion encore flous

La définition des critères d’inclusion et d’exclusion constitue un enjeu méthodologique majeur, car il existe encore une incertitude quant aux critères précis à adopter. Un point central reste à trancher : doit-on viser une abstinence totale d’alcool ou simplement limiter la consommation à des niveaux non nocifs ? Faut-il exclure des options thérapeutiques simplement parce qu’elles n’atteignent pas l’abstinence totale ? La recherche dans ce domaine étant encore limitée, il est difficile d’établir un consensus sur les critères les plus appropriés.

Il est également crucial de préciser le profil des patients inclus, notamment leur stade dans le parcours de sevrage, car les effets d’un traitement peuvent varier considérablement selon ce paramètre.

Enfin, l’absence de contre-indications clairement établies limite la transposabilité des résultats. Une même molécule, à dose équivalente, peut être bien tolérée par certains et mal supportée par d’autres, soulignant la nécessité de mieux caractériser les facteurs de variabilité interindividuelle.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.2.2.5. Mesures d’efficacité variables

Une autre limite importante réside dans le recours fréquent à l’auto-déclaration des participants pour mesurer la consommation d’alcool ou le *craving*. Ce mode de recueil, bien que courant en addictologie, est exposé à divers biais, notamment le désir de plaire, la minimisation ou au contraire la dramatisation des comportements. Il peut ainsi fausser l’évaluation de l’efficacité réelle des traitements testés.

IV.2.2.6. Complexité de mener des études avec certaines molécules

La conduite d'études en double aveugle avec des psychédéliques présente des défis majeurs en raison des effets caractéristiques et profonds qu'ils induisent sur la conscience, les perceptions et les émotions. En effet, il a été observé que jusqu’à 95 % des patients parviennent à deviner dans quel groupe ils se trouvent, ce qui compromet l'intégrité de l’étude. Une solution envisageable serait de commencer par administrer de faibles doses, puis d’augmenter progressivement la dose une fois que les patients deviennent réceptifs. Cela permettrait de réduire l’impact de la connaissance de leur groupe et d’éviter un sentiment de découragement chez ceux recevant des psychédéliques (94).

IV.3. Risque de mésusage lié à ces molécules

IV.3.1. Psychédéliques : un faible risque d’abus mais à encadrer

Le risque d'abus associé à l’utilisation des psychédéliques classiques semble relativement faible.

Toutefois, des interrogations demeurent concernant le mésusage potentiel de la kétamine. Les études disponibles, cependant, sont rassurantes. À ce jour, aucun abus ni mésusage de la kétamine n’a été signalé lorsqu’elle est utilisée de manière encadrée dans le cadre des études (90).

Concernant la MDMA, après de nombreuses recherches menées au cours des 15 dernières années, les scientifiques ont conclu qu’il est rare qu’une dépendance se développe. De plus, il a été observé que très peu de patients ayant suivi un traitement à base de MDMA consommaient de l'ecstasy de manière illicite. Comparée à d’autres stimulants du système nerveux central comme la cocaïne, l'amphétamine ou la métamphétamine, la MDMA présente un profil de sécurité clinique bien supérieur (192).

Cependant, il reste essentiel que l’utilisation des psychédéliques se fasse dans un cadre médical et psychothérapeutique sécurisé, en raison du risque potentiel de déclenchement de psychoses.

IV.3.2. Cannabinoïdes : des risques non négligeables

Les cannabinoïdes présentent un risque de dépendance en raison de leur capacité à activer le circuit de la récompense de manière similaire à l'alcool, ce qui peut renforcer les comportements addictifs. Cette utilisation peut être particulièrement dangereuse chez les personnes déjà vulnérables. En effet, la prévalence des troubles liés à la consommation de cannabis chez les personnes qui consomment du cannabis médical est d’environ 25 %.

Toutefois, il est important de noter que le mésusage du cannabis est lié à la composante addictogène du THC et que le CBD seul ne possède pas de propriétés addictogènes (193).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.3.3. Antiépileptiques : un profil de sécurité variable

Concernant les antiépileptiques, le topiramate semble être une alternative sûre, sans risque majeur de dépendance. En revanche, la gabapentine doit être utilisée avec précaution. En effet, des cas de mésusage de gabapentine existent déjà dans la population générale, et ce phénomène est amplifié chez les personnes ayant des antécédents de dépendance aux opioïdes. Ainsi, lorsque la gabapentine est prescrite en fonction du profil du patient et en respectant les contre-indications, sa sécurité d'emploi est garantie. Cependant, il est crucial de vérifier que le patient ne présente pas de polyaddictions, car cela augmenterait le risque de mésusage de la gabapentine (141).

Pour les autres molécules antiépileptiques telles que la carbamazépine et l'acide valproïque, les données de sécurité sont satisfaisantes et aucun risque de dépendance ou de mésusage n'a été rapporté dans le cadre d'une utilisation encadrée pour traitement le trouble de l'usage de l'alcool.

IV.3.4. GHB : un risque d'abus élevé, nécessité d'un usage strictement encadré

Le GHB présente une demi-vie courte, ce qui nécessite des prises répétées au cours de la journée. Cela augmente considérablement les risques d'abus et peut entraîner une dépendance.

De plus, la fenêtre thérapeutique de ce médicament est étroite, ce qui rend essentiel le respect scrupuleux des doses prescrites par le personnel médical. Après plusieurs semaines d'exposition répétées, le GHB peut entraîner une dépendance et une tolérance. En cas de non-respect des doses, des effets indésirables tels qu'une sédation excessive, une amnésie, voire un coma peuvent survenir. Il est nécessaire d'arrêter progressivement le GHB, sous peine de provoquer un syndrome de sevrage.

C'est pourquoi il est impératif que la prise de ce médicament soit strictement encadrée dans un cadre médical afin de prévenir tout risque de dépendance (194).

IV.3.5. Varénicline : une sécurité d'emploi rassurante

Le risque de mésusage de la varénicline est faible. En effet, cette molécule ne provoque ni effets euphorisants ni effets psychoactifs. De plus, aucun phénomène de dépendance ou de tolérance n'a été observé avec cette molécule, et aucun cas de mésusage n'a été signalé dans les études menées.

IV.3.6. N-acétylcystéine : un faible risque de mésusage

Il semble que la N-acétylcystéine présente un faible risque de mésusage lorsqu'elle est administrée de manière appropriée dans le cadre du traitement du TUA. Aucune des études analysées n'a recensé de cas de mésusage ou de dépendance à cette molécule. Toutefois, il reste essentiel de maintenir un suivi médical étroit pour éviter tout usage inapproprié.

IV.3.7. Mifépristone : risque faible mais surveillance importante

Il existe peu de données sur le mésusage de la mifépristone dans le traitement du TUA, et les études disponibles ne font pas état de comportements de mésusage spécifiquement associés à cette molécule. Le risque de mésusage semble faible, mais il demeure important de suivre les recommandations médicales et de maintenir une surveillance étroite dans le cadre des études cliniques ou des traitements expérimentaux.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV.3.8. Prazosine : un profil de sécurité d’emploi favorable

Bien que la prazosine soit généralement bien tolérée, elle peut provoquer des effets secondaires qui peuvent être exacerbés si le médicament est mal utilisé, mais cela ne constitue pas un mésusage typique dans le sens d’une utilisation excessive ou inappropriée du médicament.

Il est peu probable qu'une dépendance ou un mésusage significatif se développe avec la prazosine, en raison de son profil pharmacologique et de son absence de propriétés euphoriques.

IV.3.9. Thérapies géniques : risque de mésusage quasi inexistant

À ce jour, il n'existe pas de cas documentés de mésusage des thérapies géniques spécifiquement dans le traitement du TUA. Les thérapies géniques sont encore dans une phase expérimentale, principalement axées sur les animaux, et les recherches sur leur application clinique dans le traitement des addictions sont relativement récentes et limitées.

Étant donné l'état actuel des thérapies géniques pour le traitement du TUA, le risque de mésusage est quasi inexistant. Ces traitements sont encore au stade expérimental et administrés sous des conditions très contrôlées. Cependant, avec le développement futur de ces technologies, des préoccupations pourraient émerger concernant l'éthique, la sécurité à long terme et les possibilités de mauvaise utilisation, mais ces questions restent pour l'instant spéculatives.

IV.3.10. Ondansétron : aucun signe de dépendance

L'ondansétron n'a présenté aucun cas de mésusage ou de dépendance, tant dans les essais cliniques que dans le cadre de son utilisation pour les indications pour lesquelles il est déjà commercialisé. Sa sécurité d'emploi semble donc être bien établie.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Conclusion

Le trouble de l'usage de l'alcool demeure toujours à l'heure actuelle un enjeu social majeur, en dépit des politiques publiques déployées pour en limiter les effets. L'attachement persistant à des habitudes culturelles liées à l'alcool et la lente remise en question des normes sociales qui les entourent, continuent d'alimenter une banalisation de l'alcool dans de nombreux pays. Cette normalisation renforce la difficulté à identifier précocement les personnes à risque, à briser les tabous et à favoriser l'accès aux soins.

Les conséquences du trouble de l'usage de l'alcool dépassent largement le cadre individuel : elles se traduisent par des pertes économiques, une désorganisation sociale, des violences familiales, une exclusion professionnelle et une surcharge du système de santé. Face à cette réalité, on observe un regain d'intérêt de la communauté scientifique et des pouvoirs publics pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de l'addiction et améliorer les prises en charge.

Or, les traitements médicamenteux actuellement disponibles montrent des effets modérés et restent, à ce jour, insuffisants pour répondre à la diversité des profils de patients. Leur efficacité est limitée par une approche neurobiologique partielle, centrée sur certains circuits cérébraux sans pouvoir embrasser la complexité de l'addiction. Cela rend d'autant plus urgente la nécessité d'explorer de nouvelles voies thérapeutiques capables de s'intégrer dans une approche globale, à la fois médicale, psychologique et sociale.

Dans cette optique, certaines molécules innovantes, comme les psychédéliques ou les antiépileptiques, offrent des perspectives intéressantes. Toutefois, leur usage soulève encore de nombreuses questions, notamment en termes de sécurité, des conditions d'utilisation et de l'acceptabilité par la société. D'autres molécules, comme le GHB, la varénicline ou l'ondansétron, apparaissent prometteuses dans des contextes ciblés, mais doivent encore faire l'objet d'évaluations rigoureuses.

Par ailleurs, il est essentiel de rappeler qu'on ne peut pas compter uniquement sur l'arrivée de nouveaux traitements pour résoudre le problème de manière globale. Le trouble de l'usage de l'alcool est lié à des mécanismes sociaux, émotionnels et économique complexes. C'est pourquoi il est important que les traitements soient accompagnés d'un bon soutien social, d'actions de prévention et d'efforts pour combattre les jugements envers les personnes concernées.

Si la recherche pharmacologique progresse, elle doit aller de pair avec un changement plus large dans notre façon de voir l'alcool et les comportements addictifs. Pour réduire l'impact du trouble de l'usage de l'alcool sur la société, il faut une approche globale qui place le patient au centre des soins et prend en compte les facteurs sociaux de l'addiction.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Références bibliographiques

1. Snitzer Z. Maryland Addiction Recovery Center. 2014 [cité 4 nov 2024]. The Disease of Alcoholism: A bit of history. Disponible sur: https://www.marylandaddictionrecovery.com/the-disease-of-alcoholism-a-bit-of-history/
2. Addictions France : 150 ans d'actions engagées [Internet]. [cité 4 nov 2024]. Disponible sur: https://addictions-france.org/actualites/en-2022-addictions-france-fete-ses-150-ans-6066/
3. Casenave B. Histopole. 2023 [cité 5 déc 2024]. L'antialcoolisme en France. Disponible sur: https://histopole.fr/2023/07/05/lantialcoolisme-en-france/
4. Zullino D, Wullschleger A, Thorens G, Manghi R, Khan R, Khazaal Y. Le disulfirame un traitement? Soyons logiques. 1re partie. Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum [Internet]. 25 août 2010 [cité 12 août 2024];10(34). Disponible sur: https://doi.emh.ch/fms.2010.07260
5. ANSM [Internet]. [cité 13 janv 2025]. Actualité - L'ANSM octroie une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation du baclofène dans l'alcoolo-dépendance - Communiqué. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-octroie-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-une-utilisation-du-baclofene-dans-lalcoolo-dependance-communique
6. selincro-epar-summary-public_en.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/selincro-epar-summary-public_en.pdf
7. Daeppen JB, Blanc M. L'Antabus® a-t-il encore sa place dans le traitement de la dépendance à l'alcool ? Rev Médicale Suisse. 2005;1(26):1728-33.
8. actionsaddictions. Addict Aide - Le village des addictions. 2024 [cité 1 juill 2024]. Traitement médicamenteux du trouble de l'usage de l'alcool : les enjeux de l'adaptation de la recherche aux populations cibles. Disponible sur: https://www.addictaide.fr/traitement-medicamenteux-du-troubles-de-lusage-dalcool-les-enjeux-de-ladaptation-de-la-recherche-aux-populations-cibles/
9. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 24 sept 2024]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/11/2023_11_2.html
10. Vidal [Internet]. [cité 7 nov 2024]. Alcoolodépendance - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/alcool-dependance.html
11. Recos-SFA-Version-2023-2-2.pdf [Internet]. [cité 19 août 2024]. Disponible sur: https://sfalcoologie.fr/wp-content/uploads/RECOS-SFA-Version-2023-2-2.pdf
12. Addict Aide - Le village des addictions [Internet]. [cité 7 nov 2024]. Les types de mésusage. Disponible sur: https://www.addictaide.fr/alcool/comprendre-l-addiction/les-types-des-mesusages-dalcool/
13. docThom. Dictionnaire médical. [cité 7 nov 2024]. Définition de « Morbidité ». Disponible sur: https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/306-morbidite/
14. docThom. Dictionnaire médical. [cité 7 nov 2024]. Définition de « Mortalité ». Disponible sur: https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/308-mortalite/

Licence CC BY-NC-ND 3.0

15. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 7 nov 2024]. Intoxication et sevrage alcoolique - Sujets spéciaux. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/sujets-spéciaux/drogues-illicites-et-substances-intoxicantes/intoxication-et-sevrage-alcoolique
16. Benzodiazépines -rappel-sur-le-syndrome-de-sevrage-l'effet-rebond-et-la-rechute-Ministère-des-Affaires-sociales-et-de-la-Santé-www.sante_.gouv_.fr_.pdf [Internet]. [cité 7 nov 2024]. Disponible sur: http://www.fmc-tourcoing.org/new/wp-content/uploads/2014/03/Benzodiaz%C3%A9pines%C2%A0-rappel-sur-le-syndrome-de-sevrage-l%E2%80%99effet-rebond-et-la-rechute-Minist%C3%A8re-des-Affaires-sociales-et-de-la-Sant%C3%A9-www.sante_.gouv_.fr_.pdf
17. Lutter contre la consommation nocive d'alcool: Politiques economiques et de sante publique.
18. Explorateur des données de l'OCDE • Consommation d'alcool [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: https://data-explorer.oecd.org/vis?lc=fr&pg=0&snb=1&vw=tb&df[ds]=dsDisseminateFinalDmz&df[id]=dsd_health_lvng%40df_health_lvng_ac&df[ag]=oecd.els.hd&df[vs]=&pd=%2c&dq=.a.....&to[time_period]=false
19. Habel C, Rungie C, Lockshin L, Spawton T. The Pareto Effect (80:20 rule) in consumption of liquor: A preliminary discussion. In University of South Australia, Wine Marketing Research Group; 2003 [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: https://digital.library.adelaide.edu.au/dspace/handle/2440/46536
20. OECD. Proportion of alcohol consumed by heavy drinkers, 2015-18 [Internet]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2021 [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/fr/social-issues-migration-health/proportion-of-alcohol-consumed-by-heavy-drinkers-2015-18_3a13f2b5-en
21. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/24-25/2015_24-25_1.html
22. Alcohol and Young Adults Ages 18 to 25 | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health/alcohol-topics/alcohol-facts-and-statistics/alcohol-and-young-adults-ages-18-25
23. Alcool [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/alcohol
24. Consommation d'alcool [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: https://www.healthdata.org/research-analysis/health-risks-issues/alcohol-use
25. Harmful use of alcohol [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: https://www.who.int/health-topics/alcohol
26. Institute of Alcohol Studies [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Patterns in alcohol-related violence: exploring recent declines in alcohol-related violence in England and Wales. Disponible sur: https://www.ias.org.uk/report/patterns-in-alcohol-related-violence-exploring-recent-declines-in-alcohol-related-violence-in-england-and-wales/
27. Teravskis PJ, Grossman-Kahn R, Gulrajani C. Victim Intoxication and Capacity to Consent in Sexual Assault Statutes across the United States. J Am Acad Psychiatry Law Online

Licence CC BY-NC-ND 3.0

[Internet]. 2 déc 2022 [cité 1 oct 2024]; Disponible sur: https://jaapl.org/content/early/2022/12/02/JAAPL.220032-21

28. 29/2/2024 New report show concerning alcohol and other drugs trends - Alcohol and Drug Foundation [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: https://adf.org.au/about/media/2922024-report-aod-trends/
29. Quels sont les risques de la consommation d'alcool pour la santé ? [Internet]. [cité 4 nov 2024]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/alcool/articles/quels-sont-les-risques-de-la-consommation-d-alcool-pour-la-sante
30. White AM, Slater ME, Ng G, Hingson R, Breslow R. Trends in Alcohol-Related Emergency Department Visits in the United States: Results from the Nationwide Emergency Department Sample, 2006 to 2014. Alcohol Clin Exp Res. févr 2018;42(2):352-9.
31. Statistiques Sur Les Drogues Et L'Alcool Sur Le Lieu De Travail : Rapport Sur Les Données Du Marché 2024 [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: https://worldmetrics.org/drugs-and-alcohol-in-the-workplace-statistics/
32. Le coût social des drogues : estimation en France en 2019 | OFDT [Internet]. 2023 [cité 4 nov 2024]. Disponible sur: https://www.ofdt.fr/publication/2023/le-cout-social-des-drogues-estimation-en-france-en-2019-511
33. Australian Institute of Health and Welfare [Internet]. 2024 [cité 1 oct 2024]. Alcohol, tobacco & other drugs in Australia, Economic impacts. Disponible sur: https://www.aihw.gov.au/reports/alcohol/alcohol-tobacco-other-drugs-australia/contents/impacts/economic-impacts
34. Institute of Economic Affairs [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Alcohol and the public purse: Do drinkers pay their way? Disponible sur: https://iea.org.uk/publications/research/alcohol-and-the-public-purse-do-drinkers-pay-their-way/
35. Statistiques utiles - Plan national pour réduire la violence à l'égard des femmes et de leurs enfants [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: https://plan4womenssafety.dss.gov.au/resources/useful-statistics/
36. Gov.uk [Internet]. [cité 1 oct 2024]. The economic and social costs of domestic abuse. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/publications/the-economic-and-social-costs-of-domestic-abuse
37. Alcohol Change UK [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Alcohol in the workplace. Disponible sur: https://alcoholchange.org.uk/alcohol-facts/fact-sheets/alcohol-in-the-workplace
38. Alcohol Action Ireland [Internet]. [cité 4 nov 2024]. Alcohol's cost to society. Disponible sur: https://alcoholireland.ie/facts-about-alcohol/alcohol-cost-to-society/
39. ScienceDaily [Internet]. [cité 4 nov 2024]. In U.S., alcohol use disorder linked to 232 million missed workdays annually. Disponible sur: https://www.sciencedaily.com/releases/2022/03/220317111925.htm
40. CDC. Alcohol Use. 2024 [cité 4 nov 2024]. Data on Excessive Alcohol Use. Disponible sur: https://www.cdc.gov/alcohol/excessive-drinking-data/index.html
41. McIntosh J, Bloor M, Robertson M. Drug treatment and the achievement of paid employment. Addict Res Theory. janv 2008;16(1):37-45.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

42. International Alliance for Responsible Drinking [Internet]. [cité 5 sept 2024]. Minimum Legal Age Limits. Disponible sur: https://iard.org/science-resources/detail/minimum-legal-age-limits/

43. The-hardest-hit.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2024]. Disponible sur: https://s3.eu-west-2.amazonaws.com/sr-acuk-craft/documents/The-hardest-hit.pdf

44. TUA-Lignes-directrices_FINAL-Fr.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Disponible sur: https://helpwithdrinking.ca/wp-content/uploads/2023/11/TUA-Lignes-directrices_FINAL-Fr.pdf

45. Programme de développement des médicaments | Institut national sur l'abus d'alcool et l'alcoolisme (NIAAA) [Internet]. [cité 8 déc 2024]. Disponible sur: https://www.niaaa.nih.gov/medications-development-program

46. Recherche actuelle sur le développement de médicaments | Institut national sur l'abus d'alcool et l'alcoolisme (NIAAA) [Internet]. [cité 8 déc 2024]. Disponible sur: https://www.niaaa.nih.gov/major-initiatives/medications-development-program/current-research-medications-development

47. Wood E, Bright J, Hsu K, Goel N, Ross JWG, Hanson A, et al. Ligne directrice canadienne pour la prise en charge clinique de la consommation d'alcool à risque élevé et du trouble d'utilisation de l'alcool. CMAJ Can Med Assoc J. 11 mars 2024;196(9):E303-21.

48. Haber PS, Riordan BC, Winter DT, Barrett L, Saunders J, Hides L, et al. New Australian guidelines for the treatment of alcohol problems: an overview of recommendations. Med J Aust. 4 oct 2021;215 Suppl 7:S3-32.

49. Lejoyeux M, Solomon J, Adès J. Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients. Alcohol Alcohol. 1 nov 1998;33(6):563-75.

50. Kurko T a. T, Saastamoinen LK, Tähkäpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns – a systematic review of register-based studies. Eur Psychiatry. nov 2015;30(8):1037-47.

51. Brandt J, Janzen D, Alessi-Severini S, Singer A, Chateau D, Enns M, et al. Risk of long-term benzodiazepine and Z-drug use following the first prescription among community-dwelling adults with anxiety/mood and sleep disorders: a retrospective cohort study. BMJ Open. 1 nov 2021;11(11):e046916.

52. Les addictions [Internet]. SRAE Addictologie. [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: https://srae-addicto-pdl.fr/a-propos/les-addictions/

53. Inserm [Internet]. [cité 11 juill 2024]. Addictions · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: https://www.inserm.fr/dossier/addictions/

54. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=craving

55. Vidal [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Recommandations Alcool : prise en charge du mésusage. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/alcool-prise-en-charge-du-mesusage-1503.html

56. Entretien motivationnel. HAS [Internet]. fevrier 2024 [cité 30 mars 2025]; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-03/2024_02_15_entretien_motivationnel_1.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

57. outil_fiche_soutien_psychologique.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil_fiche_soutien_psychologique.pdf

58. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Gayet%20Wernicke#

59. Benerva 250mg comprimé enrobé - boîte de 40 comprimés enrobés - Bayer - Prix [Internet]. [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: https://www.unooc.fr/medicament/benerva-250mg-comprime-enrobe---boite-de-40-comprimes-enrobes---bayer-90575.html

60. Princi B - Serp - Prix [Internet]. [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: https://www.unooc.fr/medicament/princi-b---serp-127437.html

61. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of Addiction. Neuropsychopharmacology. janv 2010;35(1):217-38.

62. Les addictions [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). [cité 11 juill 2024]. Disponible sur: https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologiques/les-addictions/

63. The Cycle of Alcohol Addiction | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: https://www.niaaa.nih.gov/publications/cycle-alcohol-addiction

64. Beaunieux H, Ritz L, Segobin S, Berre APL, Lannuzel C, Boudehent C, et al. Troubles neuropsychologiques dans l'alcoolo-dépendance : l'origine de la rechute ? Rev Neuropsychol. 7 déc 2013;5(3):159-65.

65. Mécanismes neurobiologiques de la dépendance : implication de la sérotonine – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: https://www.academie-medecine.fr/mecanismes-neurobiologiques-de-la-dependance-implication-de-la-serotonine/

66. SafeFrame Container [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498217305699?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=8d2fe224dd795d72

67. Dharavath RN, Pina-Leblanc C, Tang VM, Sloan ME, Nikolova YS, Pangarov P, et al. GABAergic signaling in alcohol use disorder and withdrawal: pathological involvement and therapeutic potential. Front Neural Circuits [Internet]. 20 oct 2023 [cité 16 oct 2024];17. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/neural-circuits/articles/10.3389/fncir.2023.1218737/full

68. Naassila M. 59. Neurobiologie de l'addiction à l'alcool. In: Traité d'addictologie [Internet]. Lavoisier; 2016 [cité 30 mars 2025]. p. 448-53. Disponible sur: https://stm-cairn-info.ezproxy.unilim.fr/traite-d-addictologie--9782257206503-page-448

69. Yang W, Singla R, Maheshwari O, Fontaine CJ, Gil-Mohapel J. Alcohol Use Disorder: Neurobiology and Therapeutics. Biomedicines. mai 2022;10(5):1192.

70. Ferraguti G, Francati S, Codazzo C, Blaconà G, Testino G, Angeloni A, et al. DNA Sequence Variations Affecting Serotonin Transporter Transcriptional Regulation and Activity: Do They Impact Alcohol Addiction? Int J Mol Sci. janv 2024;25(15):8089.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

71. ResearchGate [Internet]. [cité 22 févr 2025]. Fig. 1 Chemical formula of Acamprosate, Naltrexone, and Topiramate.... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-formula-of-Acamprosate-Naltrexone-and-Topiramate-Source-Wikipedia_fig1_349102966

72. McPheeters M, O'Connor EA, Riley S, Kennedy SM, Voisin C, Kuznacic K, et al. Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA. 7 nov 2023;330(17):1653-65.

73. Résumé des caractéristiques du produit - Naltrexone Accord 50 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 déc 2024]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67115586&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques

74. Résumé des caractéristiques du produit - Esperal 500 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61500746&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques

75. Site du French Paradox [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: https://controverses.minesparis.psl.eu/public/promo10/promo10_G12/cancer/mecanismesbio.html

76. Fiche info - Selincro 18 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 déc 2024]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63957761#

77. dummy csv. CBIP. 2014 [cité 19 déc 2024]. Dépendance alcoolique: le nalméfene (Selincro®) n'est pas une solution miracle. Disponible sur: https://www.cbip.be/fr/dependance-alcoolique-le-nalmefene-selincro-nest-pas-une-solution-miracle/

78. Vidal [Internet]. [cité 19 déc 2024]. Selincro 18 mg cp pellic. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/selincro-18-mg-cp-pellic-126908.html

79. van den Brink W, Aubin HJ, 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 Oxfs. sept 2013;48(5):570-8.

80. Arias AJ, Armeli S, Gelernter J, Covault J, Kallio A, Karhuvaara S, et al. Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers. Alcohol Clin Exp Res. juill 2008;32(7):1159-66.

81. Résumé des caractéristiques du produit - Baclofene Zentiva 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 janv 2025]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64073783&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques

82. baclocur_pic_ins_avis2_ct17817_epi655.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/baclocur_pic_ins_avis2_ct17817_epi655.pdf

83. Alcoolodépendance : fin de la RTU du baclofène, suite à la mise à disposition de Baclocur en officine [Internet]. [cité 14 avr 2025]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

Licence CC BY-NC-ND 3.0

actualites/26681-alcoolodependance-fin-de-la-rtu-du-baclofene-suite-a-la-mise-a-disposition-de-baclocur-en-officine.html

84. Vidal [Internet]. 2021 [cité 14 avr 2025]. Alcoolodépendance : révision de la dose maximale du baclofène. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/28276-alcoolodependance-revision-de-la-dose-maximale-du-baclofene.html
85. Vidal [Internet]. 2025 [cité 14 avr 2025]. Baclofene EG 10 mg cp séc. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/baclofene-eg-10-mg-cp-sec-226959.html
86. Garcia-Romeu A, Kersgaard B, Addy PH. Clinical Applications of Hallucinogens: A Review. Exp Clin Psychopharmacol. août 2016;24(4):229-68.
87. Curran HV, Nutt D, de Wit H. Psychedelics and related drugs: therapeutic possibilities, mechanisms and regulation. Psychopharmacology (Berl). 1 févr 2018;235(2):373-5.
88. Piper T, Small F, Brown S, Kelleher M, Mitcheson L, Rucker J, et al. Psychedelic-assisted treatment for substance use disorder: A narrative systematic review. Addiction. 30 janv 2025;add.16762.
89. Garcia-Romeu A, Kersgaard B, Addy PH. Clinical Applications of Hallucinogens: A Review. Exp Clin Psychopharmacol. août 2016;24(4):229-68.
90. Champignons hallucinogènes: fiche drogue | www.euda.europa.eu [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: https://www.euda.europa.eu/publications/drug-profiles/hallucinogenic-mushrooms_fr
91. Le LSD [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/le-lsd
92. De Gregorio D, Popic J, Enns JP, Inserra A, Skalecka A, Markopoulos A, et al. Lysergic acid diethylamide (LSD) promotes social behavior through mTORC1 in the excitatory neurotransmission. Proc Natl Acad Sci. 2 févr 2021;118(5):e2020705118.
93. Manager CCJCOC. Salle de presse. [cité 27 févr 2025]. Le LSD pourrait représenter une option viable pour le traitement de certaines maladies mentales. Disponible sur: https://www.mcgill.ca/newsroom/fr/channels/news/le-lsd-pourrait-representer-une-option-viable-pour-le-traitement-de-certaines-maladies-mentales-328008
94. Piper T, Small F, Brown S, Kelleher M, Mitcheson L, Rucker J, et al. Psychedelic-assisted treatment for substance use disorder: A narrative systematic review. Addiction [Internet]. [cité 24 févr 2025];n/a(n/a). Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/add.16762
95. Drogues Info Service [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Le dico des drogues - Champignons hallucinogènes. Disponible sur: http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Champignons-hallucinogenes
96. Riegel A, Paille F. La promesse des psychédéliques. Société Fr Alcoologie [Internet]. 29 nov 2024 [cité 17 avr 2025]; Disponible sur: https://sfalcoologie.fr/wp-content/uploads/La-promesse-des-psychedeliques-Quelques-donnees-sur-les-therapies-assistees-par-LSD-et-par-psilocybine-dans-les-troubles-de-lusage-dalcool-.pdf
97. actionsaddictions. Addict Aide - Le village des addictions. 2025 [cité 17 avr 2025]. Addictions et anti-craving : les psychédéliques, dont la psilocybine, pourraient présenter des effets anti-craving prometteurs. Disponible sur: https://www.addictaide.fr/les-

Licence CC BY-NC-ND 3.0

psychedeliques-dont-la-psilocybine-pourraient-presenter-des-effets-anti-craving-prometteurs-dans-le-traitement-de-laddiction/

98. Universalis E. Encyclopædia Universalis. 2025 [cité 27 févr 2025]. Mescaline. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/mescaline/

99. infographie_metabolisme_mescaline.pdf [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: https://www.maad-digital.fr/sites/default/files/documents_articles_dossiers/infographie_metabolisme_mescaline.pdf

100. Mescaline [Internet]. therapsychedelic.com. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: https://therapsychedelic.com/psychedeliques/substances/mescaline/

101. Egger K, Aicher HD, Cumming P, Scheidegger M. Neurobiological research on N,N-dimethyltryptamine (DMT) and its potentiation by monoamine oxidase (MAO) inhibition: from ayahuasca to synthetic combinations of DMT and MAO inhibitors. Cell Mol Life Sci. 10 sept 2024;81(1):395.

102. PDF [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: https://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/7b4a58ac-50b1-45b4-a076-dbf9aa1dd2dd

103. Le Daré B, Pelletier R, Morel I, Gicquel T. Histoire de la kétamine : une molécule ancienne qui a toujours la cote. Ann Pharm Fr. janv 2022;80(1):1-8.

104. Desfossés CY, Blier P. Les propriétés antidépressives de la kétamine - Une revue. médecine/sciences. 1 janv 2021;37(1):27-34.

105. La kétamine dans le traitement des troubles liés à l'usage de substances psychoactives chez l'adulte | CDA-AMC [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: https://www.cda-amc.ca/fr/la-ketamine-dans-le-traitement-des-troubles-lies-lusage-de-substances-psychoactives-chez-ladulte

106. Classement comme stupéfiant de l'Iboga - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Classement-comme-stupefiant-de-l-Iboga

107. Iboga [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: https://www.sfmu.org/toxin/drogues/monograp/iboga/iboga2.htm

108. Luz M, Mash DC. Evaluating the toxicity and therapeutic potential of ibogaine in the treatment of chronic opioid abuse. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2 sept 2021;17(9):1019-22.

109. Méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA): fiche drogue | www.euda.europa.eu [Internet]. [cité 2 mars 2025]. Disponible sur: https://www.euda.europa.eu/publications/drug-profiles/mdma_fr

110. Sessa B, Higbed L, Nutt D. A Review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy. Front Psychiatry. 20 mars 2019;10:138.

111. Curry DW, Young MB, Tran AN, Daoud GE, Howell LL. Separating the agony from ecstasy: R(−)-3,4-methylenedioxymethamphetamine has prosocial and therapeutic-like effects without signs of neurotoxicity in mice. Neuropharmacology. janv 2018;128:196-206.

112. Frau L, Simola N, Plumitallo A, Morelli M. Microglial and astroglial activation by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in mice depends on S(+) enantiomer and is

Licence CC BY-NC-ND 3.0

associated with an increase in body temperature and motility. J Neurochem. janv 2013;124(1):69-78.

113. Paillard A. Le cannabis et le système endocannabinoïde : mode d'action [Internet]. LaFleur. 2021 [cité 6 mars 2025]. Disponible sur: https://lafleur.bio/2021/01/26/le-cannabis-et-le-systeme-endocannabinoide-mode-daction/

114. Durand JY. Étaient présents: Ethnol Fr. 1 févr 2021;Vol. 51(1):47-8.

115. Hache P. Cannabidiol : état des connaissances. Inst Natl Rech Sécurité [Internet]. mars 2023 [cité 2 mars 2025]; Disponible sur: https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TP%2054

116. Soyka M, Koller G, Schmidt P, Lesch OM, Leweke M, Fehr C, et al. Cannabinoid Receptor 1 Blocker Rimonabant (SR 141716) for Treatment of Alcohol Dependence: Results From a Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. J Clin Psychopharmacol. juin 2008;28(3):317.

117. George DT, Herion DW, Jones CL, Phillips MJ, Hersh J, Hill D, et al. Rimonabant (SR141716) has no effect on alcohol self-administration or endocrine measures in nontreatment-seeking heavy alcohol drinkers. Psychopharmacology (Berl). 1 janv 2010;208(1):37-44.

118. (PDF) Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs: A dispensary-based survey of substitution effect in Canadian medical cannabis patients. ResearchGate [Internet]. 22 oct 2024 [cité 17 avr 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/262823298_Cannabis_as_a_substitute_for_alcohol_and_other_drugs_A_dispensary-based_survey_of_substitution_effect_in_Canadian_medical_cannabis_patients

119. Subbaraman MS, Barnett SB, Karriker-Jaffe KJ. Risks associated with mid-level cannabis use among people treated for alcohol use disorder. Alcohol Clin Exp Res. avr 2019;43(4):690-4.

120. Pacula RL, Smart R, Lira MC, Pessar SC, Blanchette JG, Naimi TS. Relationships of Cannabis Policy Liberalization With Alcohol Use and Co-Use With Cannabis: A Narrative Review. Alcohol Res Curr Rev. 2022;42(1):06.

121. Canada S. Pour les professionnels de la santé : Le cannabis et les cannabinoïdes [Internet]. 2018 [cité 6 mars 2025]. Disponible sur: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/renseignements-medecins/renseignements-destines-professionnels-sante-cannabis-cannabinoides.html

122. Vecteezy [Internet]. [cité 1 mai 2025]. canabidiol cannabinoïde molécule structure. Disponible sur: https://fr.vecteezy.com/art-vectoriel/23553225-canabidiol-cannabinoide-molecule-structure

123. bulletin_addictovigilance_pharmacologie_cbd_2020_site.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Disponible sur: https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/bulletin_addictovigilance_pharmacologie_cbd_2020_site.pdf

124. VIDAL [Internet]. 2020 [cité 17 avr 2025]. Cannabis thérapeutique : publication du décret autorisant l'expérimentation sur la mise à disposition dans 5 indications. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/25970-cannabis-therapeutique-publication-du-decret-autorisant-l-experimentation-sur-la-mise-a-disposition-dans-5-indications.html

Licence CC BY-NC-ND 3.0

125. Sueur C. Usages cliniques des Cannabinoïdes, 21 juin 2019 [cité 17 avr 2025]. Disponible sur: https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2019/07/Actes24eRencontresRESPADDCannabinoidesJ1-dv.pdf

126. CARAMEL | Sesstim [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Disponible sur: https://sesstim.univ-amu.fr/fr/projet/caramel

127. Limited A. Formule topologique de molécule chimique tétrahydrocannabinol Image Vectorielle Stock - Alamy [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Disponible sur: https://www.alamyimages.fr/formule-topologique-de-molecule-chimique-tetrahydrocannabinol-image243496346.html

128. Sensi Seeds [Internet]. 2019 [cité 1 mai 2025]. Qu'est-ce que l'anandamide (AEA)? Disponible sur: https://sensiseeds.com/fr/blog/science-cannabinoide-101-quest-ce-que-lanandamide-aea/

129. Sciences de la vie et de la Terre [Internet]. [cité 6 mars 2025]. Sciences de la vie et de la Terre - Académie de Lyon. Disponible sur: https://svt.enseigne.ac-lyon.fr/

130. Ho Karan [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Le CBD - La molécule et ses applications. Disponible sur: https://hokaran.com/blogs/media/le-cbd-la-molecule-et-ses-applications

131. Résumé des caractéristiques du produit - Topiramate Accord 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 mars 2025]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67515484&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques

132. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. The Lancet. 17 mai 2003;361(9370):1677-85.

133. De Vita O, Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, Hatzigiakoumis DS, Monetta M, et al. O-36 - Topiramate at low dosage vs. placebo in alcohol dependence. Eur Psychiatry. 1 janv 2012;27:1.

134. Martinotti G, Di Nicola M, De Vita O, Tedeschi D, Guerriero L, Guglielmo R, et al. PW01-237 - Low-dosage topiramate in alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Psychiatry. 1 janv 2010;25:1665.

135. Gabapentine, Thermo Scientific Chemicals - Réactifs biochimiques, Acides aminés [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Disponible sur: https://www.fishersci.fr/shop/products/gabapentin-thermo-scientific/15432202

136. Gabapentine [Internet]. [cité 8 mars 2025]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/gabapentine

137. Résumé des caractéristiques du produit - Baclofene Zentiva 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 janv 2025]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64073783&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques

138. Résumé des caractéristiques du produit - Gabapentine Arrow 600 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mars 2025]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65390338&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques

Licence CC BY-NC-ND 3.0

139. Mendelson J, Nix R, Linde P, Ikomi J, Nix T, Galloway G. Gabapentin prescribing patterns in patients treated for alcohol use disorder. Drug Alcohol Depend. 1 juill 2024;260:109987.

140. Chompookham P, Rukngan W, Nilaban S, Suwanmajo S, Yoosom P, Kalayasiri R. A randomized trial of low-dose gabapentin for post hospitalization relapse prevention in a Thai clinical sample of alcohol dependence. Psychiatry Res. 1 déc 2018;270:34-40.

141. Weresch J, Kirkwood J, Korownyk CS. La gabapentine pour les troubles liés à la consommation d'alcool. Can Fam Physician. avr 2021;67(4):e104-5.

142. Sodium Valproate 1069-66-5 | TCI EUROPE N.V. [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Disponible sur: https://www.tcichemicals.com/BE/fr/p/S0894

143. Résumé des caractéristiques du produit - Valproate de sodium Arrow L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 mars 2025]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69386390&typedoc=R#RcpProPharmacodynamiques

144. Hillbom M, Tokola R, Kuusela V, Kärkkäinen P, Källi-Lemma L, Pilke A, et al. Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid. Alcohol. 1 mai 1989;6(3):223-6.

145. Wilbur R, Kulik FA. Anticonvulsant drugs in alcohol withdrawal: use of phenytoin, primidone, carbamazepine, valproic acid, and the sedative anticonvulsants. Am J Hosp Pharm. août 1981;38(8):1138-43.

146. Shutterstock [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Structure moléculaire de la carbamazépine, formule : image vectorielle de stock (libre de droits) 2066157038. Disponible sur: https://www.shutterstock.com/fr/image-vector/carbamazepine-molecular-structure-flat-skeletal-chemical-2066157038

147. Résumé des caractéristiques du produit - Carbamazepine Sandoz L.P. 200 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 mars 2025]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65476666&typedoc=R#RcpProPharmacodynamiques

148. Consommation d'alcool - Oxybate de sodium (Alcover ®) [Internet]. [cité 1 mai 2025]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2013_Tours_Bras_ Moreau_Alcool/co/oxybate_de_sodiulgrain.html

149. Sodium oxybate: a review of its use in alcohol withdrawal syndrome and in the maintenance of abstinence in alcohol dependence - PubMed [Internet]. [cité 21 févr 2025]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24307430/

150. Vidal [Internet]. [cité 21 févr 2025]. Xyrem 500 mg/ml sol buv. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/xyrem-500-mg-ml-sol-buv-71835.html

151. Fiches-reperes-gbg-gbl.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2025]. Disponible sur: https://addictions-france.org/datafolder/uploads/2024/04/fiches-reperes-gbg-gbl.pdf

152. Question écrite n° 13136 [Internet]. [cité 21 févr 2025]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/questions/QANR5L16QE13136

Licence CC BY-NC-ND 3.0

153. Gamma hydroxybutyrate (GHB) [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: https://www.sfmu.org/toxin/drogues/monograp/ghb/ghb0.htm

154. Busardò FP, Kyriakou C, Napoletano S, Marinelli E, Zaami S. Clinical applications of sodium oxybate (GHB): from narcolepsy to alcohol withdrawal syndrome. Eur Rev Med Pharmacol Sci. déc 2015;19(23):4654-63.

155. 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. 1 janv 2014;34(1):63-80.

156. Caputo F, Addolorato G, Stoppo M, Francini S, Vignoli T, Lorenzini F, et al. Comparing and combining gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol: An open randomised comparative study. Eur Neuropsychopharmacol. 1 déc 2007;17(12):781-9.

157. Mannucci C, Pichini S, Spagnolo EV, Calapai F, Gangemi S, Navarra M, et al. Sodium Oxybate Therapy for Alcohol Withdrawal Syndrome and Keeping of Alcohol Abstinence. Curr Drug Metab. 2018;19(13):1056-64.

158. anx_138509_fr.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171218138509/anx_138509_fr.pdf

159. MedchemExpress.com [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Varenicline (CP 526555) | α4β2 nAChR Agonist | MedChemExpress. Disponible sur: https://www.medchemexpress.com/Varenicline.html

160. Vidal [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Varénicline : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/varenicline-22863.html

161. Hurt RT, Ebbert JO, Croghan IT, Schroeder DR, Hurt RD, Hays JT. Varenicline for tobacco-dependence treatment in alcohol-dependent smokers: A randomized controlled trial. Drug Alcohol Depend. 1 mars 2018;184:12-7.

162. Plebani JG, Lynch KG, Rennert L, Pettinati HM, O'Brien CP, Kampman KM. Results from a pilot clinical trial of varenicline for the treatment of alcohol dependence. Drug Alcohol Depend. 1 déc 2013;133(2):754-8.

163. McKee SA, Harrison ELR, O'Malley SS, Krishnan-Sarin S, Shi J, Tetrault JM, et al. Varenicline Reduces Alcohol Self-Administration in Heavy-Drinking Smokers. Biol Psychiatry. 15 juill 2009;66(2):185-90.

164. PDF [Internet]. [cité 1 mai 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/champix-epar-product-information_fr.pdf

165. Monographie - N-acetylcysteine - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Disponible sur: https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=487

166. Vidal [Internet]. 2025 [cité 14 avr 2025]. Acetylcysteine Teva conseil 200 mg pdre p sol buv en sachet-dose sans sucre. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/acetylcysteine-teva-conseil-200-mg-pdre-p-sol-buv-en-sachet-dose-sans-sucre-123204.html

Licence CC BY-NC-ND 3.0

167. Back SE, Gray K, Santa Ana E, Jones JL, Jarnecke AM, Joseph JE, et al. N-acetylcysteine for the treatment of comorbid alcohol use disorder and posttraumatic stress disorder: Design and methodology of a randomized clinical trial. Contemp Clin Trials. avr 2020;91:105961.

168. Squeglia LM, Tomko RL, Baker NL, McClure EA, Book GA, Gray KM. The effect of N-acetylcysteine on alcohol use during a cannabis cessation trial. Drug Alcohol Depend. 1 avr 2018;185:17-22.

169. Morley KC, Peruch S, Adams C, Towers E, Tremonti C, Watt J, et al. N acetylcysteine in the treatment of alcohol use disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Alcohol Alcohol Oxf Oxfs. 9 sept 2023;58(5):553-60.

170. Back SE, Gray K, Santa Ana E, Jones JL, Jarnecke AM, Joseph JE, et al. *N*-acetylcysteine for the treatment of comorbid alcohol use disorder and posttraumatic stress disorder: Design and methodology of a randomized clinical trial. Contemp Clin Trials. 1 avr 2020;91:105961.

171. ResearchGate [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Fig. 1. Chemical structure of mifepristone. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-mifepristone_fig1_8940082

172. Résumé des caractéristiques du produit - MIFEGYNE 200 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2025]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66422290&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques

173. Mason BJ. A human laboratory study of mifepristone as a novel treatment for alcohol use disorder. Alcohol. 1 mai 2017;60:224.

174. Oberlander C, Piazza PV. Use of mifepristone for the treatment of psychoses and addictive behaviours [Internet]. WO1998026785A1, 1998 [cité 15 avr 2025]. Disponible sur: https://patents.google.com/patent/WO1998026785A1/en

175. Haass-Koffler CL. A Pilot Study on the Safety and Efficacy of Mifepristone for the Prevention of Relapses of Alcohol Drinking [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 déc [cité 17 avr 2025]. Report No.: NCT02243709. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02243709

176. Shutterstock [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Structure moléculaire de la terazosine, formule : image vectorielle de stock (libre de droits) 2076248464. Disponible sur: https://www.shutterstock.com/fr/image-vector/terazosin-molecular-structure-flat-skeletal-chemical-2076248464

177. Wilcox CE, Tonigan JS, Bogenschutz MP, Clifford J, Bigelow R, Simpson T. A Randomized, Placebo-controlled, Clinical Trial of Prazosin for the Treatment of Alcohol Use Disorder. J Addict Med. 2018;12(5):339-45.

178. Résumé des caractéristiques du produit - ALPRESS L.P. 2,5 mg, comprimé osmotique à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 avr 2025]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69537839&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques

179. Sinha R. Prazosin for the Treatment of Alcohol Use Disorders. Am J Psychiatry. déc 2018;175(12):1159-60.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

180. Fox HC, Anderson GM, Tuit K, Hansen J, Kimmerling A, Siedlarz KM, et al. Prazosin effects on stress- and cue-induced craving and stress response in alcohol-dependent individuals: preliminary findings. Alcohol Clin Exp Res. févr 2012;36(2):351-60.

181. Ford MM, George BE, Van Laar VS, Holleran KM, Naidoo J, Hadaczek P, et al. GDNF gene therapy for alcohol use disorder in male non-human primates. Nat Med. août 2023;29(8):2030-40.

182. Barr CS, Newman TK, Lindell S, Shannon C, Champoux M, Lesch KP, et al. Interaction Between Serotonin Transporter Gene Variation and RearingCondition in Alcohol Preference and Consumption in Female Primates. Arch Gen Psychiatry. 1 nov 2004;61(11):1146-52.

183. Monographie - Ondansetron hydrochloride - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Disponible sur: https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=34

184. Résumé des caractéristiques du produit - ONDANSETRON ARROW 8 mg, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 mars 2025]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64961378&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques

185. Dawes MA, Johnson BA, Ma JZ, Ait-Daoud N, Thomas SE, Cornelius JR. Reductions in and relations between “craving” and drinking in a prospective, open-label trial of ondansetron in adolescents with alcohol dependence. Addict Behav. 1 oct 2005;30(9):1630-7.

186. Johnson B, Alho H, Addolorato G, Lesch OM, Chick J, Liu L, et al. Low-dose ondansetron: A candidate prospective precision medicine to treat alcohol use disorder endophenotypes. Eur J Intern Med. 1 sept 2024;127:50-62.

187. Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, Somer GR, Sobell LC, Sobell MB. Clinical efficacy of the 5-HT3 antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. Alcohol Clin Exp Res. août 1994;18(4):879-85.

188. A Review of Naltrexone Effectiveness for Alcohol Use Disorder Among Women [Internet]. Recovery Research Institute. 2017 [cité 7 avr 2025]. Disponible sur: https://www.recoveryanswers.org/research-post/a-review-of-naloxone-effectiveness-for-alcohol-use-disorder-among-women/

189. Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin HJ. Disulfiram Efficacy in the Treatment of Alcohol Dependence: A Meta-Analysis. PLoS ONE. 10 févr 2014;9(2):e87366.

190. CBIP [Internet]. [cité 7 avr 2025]. Folia | Médicaments dans l’abus d’alcool et la dépendance à l’alcool - Partie 2: la prévention des rechutes. Disponible sur: https://www.cbip.be/fr/articles/2576?folia=2574

191. Hopewell S, Chan AW, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, Schulz KF, et al. CONSORT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for reporting randomised trials. The BMJ. 14 avr 2025;389:e081124.

192. Wolfgang, Fonzo GA, Gray JC, Krystal JH, Grzenda A, Widge AS, et al. MDMA and MDMA-Assisted Therapy. Am J Psychiatry. janv 2025;182(1):79-103.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

193. Hoch E, Volkow ND, Friemel CM, Lorenzetti V, Freeman TP, Hall W. Cannabis, cannabinoids and health: a review of evidence on risks and medical benefits. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1 mars 2025;275(2):281-92.

194. van Noorden M, Kamal R, Dijkstra B, Brunt TM, de Jong C. Chapter 36 - Gamma-Hydroxybutyrate Abuse and Dependence. In: Preedy VR, éditeur. Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse [Internet]. San Diego: Academic Press; 2016 [cité 21 avr 2025]. p. 379-87. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128002124000364

195. Isabelle LP. Agir en premier recours pour diminuer le risque alcool. HAS [Internet]. juill 2023 [cité 30 mars 2025]; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-10/fiche_2.agir_en_premier_recours_pour_diminuer_le_risque_alcool_le_reperage_interventionnel.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire AUDIT-C. 127
Annexe 2 : Tableau récapitulatif des nouvelles pistes médicamenteuses……..128

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 1. Questionnaire AUDIT-C (195)

AUDIT-C (Alcohol Use Disorder Identification Test)

Questions	Points					Score
	0	1	2	3	4	
1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?	Jamais	Une fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	Au moins 4 fois par semaine	
2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus	
3. Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standards ou plus ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Tous les jours ou presque	
					TOTAL	0

Plus le score est élevé, plus le risque pour la santé et pour la sécurité est augmenté.

Un score ≥ 3 pour une femme et ≥ 4 pour un homme oriente vers un mésusage d'alcool.

Un score ≥ 10 pour les deux sexes oriente vers une probable dépendance à l'alcool.

La prise en charge sera principalement orientée par le score obtenu à ce questionnaire.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2. Tableau récapitulatif des nouvelles pistes médicamenteuses

Molécule	Mécanisme d'action	Effets étudiés pour le traitement du TUA	Effets secondaires	Résultats
LSD	Agoniste des récepteurs 5-HT2A et AMPA	Modification de la conscience et la perception	Hallucinations, confusion, anxiété	Résultats contradictoires, taux élevé de rechutes ; usage non recommandé
Psilocybine	Agoniste mixte des récepteurs 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C	Réduction du craving Maintien de l'abstinence	Euphorie, altération des perceptions visuelles, modificatios sensorielles, hallucinations, délires, bad-trips	Efficacité possible dans un cadre thérapeutique structuré, mais nécessite davantage d'études
Mescaline	Agoniste des récepteurs 5-HT2C, favorise la libération de dopamine	Modification de la conscience et la perception	Euphorie, hallucinations, illusions, altération des perceptions sensorielles	Usage limité et peu documenté ; efficacité non démontrée
DMT	Agoniste mixte des récepteurs 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C	Modification de la conscience et la perception	Hallucinations, altération des perceptions visuelles, nausées, vomissements	Potentiel thérapeutique intéressant sous encadrement médical, mais demande des recherches supplémentaires
Kétamine	Agoniste des récepteurs NMDA, modulation des récepteurs D2, opioïdes μ et κ, cholinergiques, et muscariniques	Réduction du craving, maintien de l'abstinence	Hallucinations, troubles cardiaques	Molécule prometteuse dans le traitement du TUA, sous réserve de validations scientifiques supplémentaires
Ibogaïne	Antagoniste des récepteurs NMDA et muscariniques, agoniste des récepteurs 5-HT2A, μ et κ, nicotiniques. Inhibtion de la recapture de la dopamine	Maintien de l'abstinence	Troubles cardiaques, hallucinations	Potentiel thérapeutique intéressant sous supervision médicale, mais nécessite confirmation par des études supplémentaires
MDMA	Agoniste des récepteurs 5-HT1A et 5-HT1B de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline. Favorise la libération d'ocytocine	Réduction du craving	Accélération du rythme cardiaque, augmentation de la température comporelle, élévation de la pression artérielle, bruxisme, diminution de l'appétit, troubles de la concentration et de l'équilibre	Potentiel thérapeutique intéressant, à confirmer par des études supplémentaires
Cannabis	Action sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2	Réduction de la consommation d'alcool, maintien de l'abstinence	Risque de dépendance, troubles cognitifs	Usage non recommandé en l'absence de consensus scientifique et de données suffisantes
CBD	Action sur les récepteurs CB1 et CB2, les récepteurs de la sérotonine et de la dopamine	Réduction de la consommation, maintien de l'abstinence, prévention des rechutes	Somnolence ou insomnie, perte d'appétit, élévation des transaminases, pensées suicidaires	Absence de preuves fiables sur la sécurité et l'efficacité, utilisation non recommandée
THC	Agoniste des récepteurs CB1 et CB2	Réduction de la consommation, maintien de l'abstinence	Exacerbation des symptomes de sevrage, renforcement de l'addiction, altération des fonctions cognitives	Sécurité d'emploi très faible, absence de justification pour des études dans le cadre du TUA, usage déconseillé
Topiramate	Activation du système GABAergique, inhibition du système glutamatergique, blocage des canaux calciques et sodiques voltages dépendants, modulation de la libération de dopamine	Maintien de l'abstinence, réduction du craving		Réduction efficace de la consommation d'alcool et du craving, traitement prometteur du TUA

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Gabapentine	Activation des récepteurs GABAergiques, inhibition des récepteurs glutamatergiques, inhibition des canaux calciques voltage-dépendants	Réduction des symptômes de sevrage et du craving, réduction de la consommation d'alcool	Etourdissements, ataxie, asthénie	Montre une efficacité encourageante dans le traitement du TUA, à utiliser sous surveillance médicale avec précautions
Acide valproïque	Potentialisation de l'activité GABAergique, réduction de l'excitabilité neuronale	Prévention des crises convulsives, réduction de l'anxiété et prévention des complications neurologiques liés le sevrage	Nausées et vomissements	Efficacité non établie dans le maintien de l'abstinence, mais résultats prometteurs dans la prise en charge du sevrage.
Carbamazépine	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants, réduction de la libération de glutamate	Prévention des crises convulsives, réduction des symptômes de sevrage	Nausées, vertiges, vomissements, diplopie, éruptions cutanées	Efficace pour le sevrage alcoolique, mais profil bénéfice/risque incertain, utilisation non préconisée dans le traitement du TUA
GHB	Agoniste des récepteurs GABAB, modulation de la libération de dopamine	Réduction des symptômes de sevrage, maintien de l'abstinence	Bradycardie, hypotension artérielle, dépression respiratoire, coma en cas de surdosage	Efficacité prometteuse dans le traitement du TUA, usage déconseillé en raison du risque d'abus et de détournement
Varénicline	Agoniste partiel des récepteurs nicotiniques α4β2	Réduction de la consommation d'alcool chez les fumeurs dépendants		Prometteuse dans les cas de polyaddiction (alcool et tabac), mais efficacité variable sur le TUA seul.
N-acétylcystéine	Diminution de l'activité glutamatergique	Réduction de la consommation d'alcool, maintien de l'abstinence		Prometteuse chez les patients dépendants au cannabis ou avec des comorbidités psychiatriques
Mifépristone	Antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes	Diminution du craving et réduction de la consommation d'alcool		Efficacité prometteuse dans le traitement du TUA, mais nécessité de poursuivre les études à plus grande échelle
Prazosine	Antagoniste des récepteurs α1-adrénergiques	Réduction de la consommation d'alcool et du craving		Efficace chez les patients avec des symptomes de sevrage marqués, du stress
Thérapie génique ciblant la dopamine	Injection de vecteur AAV2-GNDF dans l'ATV reconfigurant les circuits limbiques	Réduction de la consommation d'alcool		Efficacité prometteuse dans le traitement du TUA et la prévention des rechutes
Thérapie génique ciblant la sérotonine	Ciblage du génotype rh5-HTTLPR du trabsporteur 5-HTT de la sérotonine	Régulation du système sérotoninergique et diminution de la consommation d'alcool		Pas encore de thérapie ciblée mais données prometteuses pour le developpement futur de spécialités
Ondansétron	Antagoniste des récepteurs 5-HT3, diminution de la libération de dopamine	Réduction du craving et diminution de la consommation d'alcool		Efficace chez les patients légèrement dépendants ; des recherches supplémentaires sont nécessaires

Licence CC BY-NC-ND 3.0

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.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les nouvelles pistes médicamenteuses dans le traitement du trouble de l'usage de l'alcool

Le trouble de l'usage de l'alcool (TUA) est un enjeu de santé publique majeur, malgré les efforts pour lutter contre cette addiction depuis le XIX^{e} siècle. L'introduction du concept d'alcoolisme en 1849 a marqué le début de la prise de conscience, mais ce n'est qu'au milieu du XX^{e} siècle que les traitements médicamenteux ont commencé à émerger. Aujourd'hui, bien que des approches thérapeutiques existent, leur efficacité reste modérée, et la recherche de nouvelles solutions demeure un défi crucial. Malgré un regain d'intérêt, le manque de traitements adaptés et le faible développement de nouvelles molécules laissent de nombreux patients sans réponse thérapeutique satisfaisante. La stigmatisation sociale et la perception erronée de l'alcoolisme comme une simple question de volonté ont également freiné la recherche. Face à l'ampleur du problème, il devient urgent de trouver des traitements innovants et adaptés, tout en tenant compte de la diversité des patients. Cette thèse explore les perspectives actuelles et futures des traitements du TUA, en mettant en lumière les enjeux sociaux, médicaux et scientifiques associés à cette pathologie.

Mots-clés : trouble de l'usage de l'alcool (TUA), traitement médicamenteux, innovations thérapeutiques, alcoolodépendance, santé publique

New pharmaceutical approaches in the treatment of alcohol use disorder

Alcohol Use Disorder (AUD) is a major public health issue, despite efforts to combat this addiction since the 19th century. The introduction of the concept of alcoholism in 1849 marked the beginning of awareness, but it was not until the mid-20th century that pharmaceutical treatments began to emerge. Today, while therapeutic approaches exist, their effectiveness remains moderate, and the search for new solutions remains a crucial challenge. Despite renewed interest, the lack of suitable treatments and the limited development of new molecules leave many patients without satisfactory therapeutic options. Social stigma and the erroneous perception of alcoholism as merely a matter of willpower have also hindered research. Given the scale of the problem, there is an urgent need to find innovative and tailored treatments, while considering the diversity of patients. This thesis explores the current and future perspectives of AUD treatments, highlighting the social, medical, and scientific challenges associated with this condition.

Keywords : alcohol use disorder (AUD), pharmaceutical treatment, therapeutic innovations, alcohol dependence, public health