

Année 2013

N°006

THÈSE
Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par
Pierre NAHAN

Présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2013

Le baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance.

Président :

M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du Jury :

Mme Elise VERRON, Maître de Conférences de Toxicologie

Mme Gwenaëlle VEYRAC, Praticien hospitalier

Mr Olivier QUANCARD, Pharmacien

Remerciement :

Tout d'abord, je tiens à remercier **Mme Elise VERRON**, Maître de conférences en toxicologie, pour la confiance qu'elle m'a accordée en acceptant d'encadrer ce sujet, pour ses conseils et les multiples heures consacrées à ce travail doctoral ainsi que pour ses qualités humaines d'écoute et de compréhension.

Mes remerciements vont également à **Mr Alain PINEAU**, Professeur de toxicologie, pour avoir accepté de présider le jury de thèse et à **Mme Gwenaëlle VEYRAC**, Praticien hospitalier rattaché au service de pharmacovigilance, pour avoir accepté d'être membre du jury.

Je tiens également à remercier **Mr Olivier QUANCARD**, Pharmacien d'officine à Nantes, pour avoir accepté de faire partie du jury. Je tiens également à le remercier pour son implication au cours du stage de 6^{ème} année, pour ses qualités humaines ainsi que pour sa bonne humeur. Ce fut 6 mois très agréable au sein d'une équipe soudée et très sympathique.

Il va sans dire que mes remerciements vont également à ma famille. À **mes parents**, pour m'avoir permis de faire ses études, pour m'avoir toujours soutenu, toujours poussé plus loin. Je ne vous le dis pas assez mais je vous dois beaucoup. Mes remerciements vont également à mes frères et sœur, **Marie, Agnès, Luc, Frédéric, Dominique, Philippe**, pour leur soutien tout au long de ce cursus universitaire.

Je tiens également à exprimer ma gratitude à **Julien FLEURENCE**, pour son amitié, ses conseils, sa bonne humeur. Je te suis dans cet exercice « périlleux » de soutenance de thèse. A **Thomas LECLAIR, Sabrina BENOIT, Claire DUVAL, Elsa NICOLAS, Annaïg PLESSIS**, pour votre amitié, votre soutien et vos conseils. C'est à votre tour maintenant.

Je pense également à l'ensemble du **corps universitaire**, qui a encadré notre promotion pendant ces six années, et à l'ensemble de la **Promo 2013**, pour tous les bons moments que l'on a pu partager au cours de notre formation.

Table des matières

Remerciement :	II
Table des figures	VIII
Introduction	1
Partie 1 :	2
Dépendance et addiction	2
1. Substances psychotropes	3
1.1. Le médicament psychotrope	4
1.2. Classification des médicaments psychotropes.....	4
1.2.1. Classification juridique	5
- La convention unique (1961).....	5
- La convention de Vienne (1971).....	5
1.2.2. Classification selon les effets.....	6
- Classification selon Delay et Deniker (1957)	6
- Classification selon Pelicier et Thuillier (1991)	7
- Classification selon le code de la santé publique (1990).....	8
- Classification selon le système ATC.....	9
2. Comportement de consommation des substances psycho-actives	9
2.1. L'usage	10
2.1.1. La non-consommation.....	11
2.1.2. La consommation socialement réglée.....	11
2.1.3. L'usage à risque	12
- Le risque situationnel	12
- Le risque quantitatif	12
- La consommation en excès	13
2.2. L'usage nocif ou abus :	14
2.2.1. L'usage nocif (CIM 10)	14
2.2.2. L'abus (DSM IV)	14
2.3. La dépendance	15
2.3.1. Définition selon le DSM IV.....	15
2.3.2. Définition selon la CIM 10	16
2.3.3. Notion de dépendance physique et psychique	17
2.3.4. L'addiction	17
2.3.5. Phénomène comportemental lié à la prise de psychotropes	18

1. Tolérance ou accoutumance	18
2. Syndrome de sevrage	19
3. Le risque, croisement des facteurs individuels, des facteurs produits et des facteurs d'expositions	20
3.1. Les facteurs liés au produit.....	21
3.1.1. Le risque d'installation d'une dépendance	21
3.1.2. Le risque d'apparition de complications sanitaires, psychologiques ou sociales	22
3.1.3. Les risques liés au statut social du produit.....	22
3.2. Les facteurs liés à la vulnérabilité de l'individu	22
3.2.1. Facteurs génétiques	23
3.2.2. Facteurs individuels.....	24
- Personnalité et rupture de développement.....	24
- Précocité de consommation d'alcool	25
- Les traits de personnalité et le tempérament.....	25
- La comorbidité psychiatrique	26
3.3. Facteurs liés à l'environnement	27
3.3.1. Facteurs familiaux	27
3.3.2. Le rôle des pairs.....	28
3.4. Représentation :	33
4. Modèle psychologique/psychiatrique.....	36
4.1. L'approche cognitivo comportementale	36
4.1.1. Le conditionnement pavlovien	37
4.1.2. Le conditionnement skinnérien.....	37
4.1.3. La théorie de l'apprentissage social	38
4.1.4. La théorie cognitive	38
4.2. La théorie générale de l'addiction et du système d'action d'E. LOONIS.....	38
4.3. Les théories du risque recherché	39
- Le modèle de l'ordalie	40
5. Le système de la récompense	41
5.1. Le système réactif.....	42
5.2. Le système réflexif	44
Partie 2 :	46
L'addiction alcoolique.....	46
1. Epidémiologie.....	47

1.1.	Données de la consommation française	47
1.2.	Consommation à risques	50
1.2.1.	Recommandations.....	50
1.2.2.	Test Audit-C ³	50
1.2.3.	Le « Binge drinking »	51
2.	Mécanismes neurochimiques de l'alcool	53
2.1.	Effet sur le système glutamatergique	55
2.2.	Effet sur le système GABAergique.....	55
2.3.	Effet sur le système opioïde	56
2.4.	Effet sur le système sérotoninergique	57
2.5.	Effet sur le système dopaminergique.....	58
2.6.	Effet sur le système cholinergique	58
2.7.	Effet de l'alcool sur les canaux	59
2.7.1.	Effet sur les canaux calciques voltage-dépendant	59
2.7.2.	Effet de l'alcool sur les canaux potassiques calcium-dépendants	59
2.8.	Récapitulatif	60
3.	Intoxication alcoolique	61
3.1.	Alcoolisation aiguë	61
3.2.	Alcoolisation chronique.....	62
3.2.1.	Conséquences nutritionnelles	62
3.2.2.	Complications digestives	63
-	Stéatose alcoolique	63
-	Hépatite alcoolique	63
-	Cirrhose hépatique	63
3.2.3.	Complications neuropsychologiques.....	64
-	Troubles cognitifs	64
-	Encéphalopathie alcoolique	64
-	Polyneuropathies alcooliques	64
-	Epilepsie et alcool.....	65
3.2.4.	Complications cardiovasculaires	65
3.2.5.	Complication oncologique.....	65
-	Cancer des voies aérodigestives supérieures	65
-	Carcinome hépatocellulaire	66
-	Cancer du sein, cancer du côlon et du rectum.....	66

3.2.6.	Syndrome d'alcoolisation fœtale	66
4.	Prise en charge thérapeutique	67
4.1.	Le traitement.....	67
4.1.1.	Le sevrage.....	67
4.1.2.	Maintien de l'abstinence.....	68
-	Le disulfirame	68
-	L'acamprosate	69
-	La naltrexone	70
5.	Le Baclofène, traitement d'avenir ?	71
5.1.	Etudes chez l'animal.....	71
5.2.	Etudes chez l'Homme.....	72
Partie 3 :		78
Le Baclofène.....		78
1.	Indications	79
2.	Mécanismes d'action.....	80
2.1.	Mécanisme d'action dans la spasticité.....	80
2.2.	Mécanisme d'action dans le traitement de l'alcoolisme	81
2.2.1.	Théorie du manque de stimulation des récepteurs GABA-B	81
2.2.2.	Théorie des structures de mémorisation	81
3.	Pharmacocinétique	82
3.1.	Pharmacocinétique de la forme comprimé.....	82
3.2.	Particularité de la forme intrathécale	83
4.	Toxicologie.....	84
4.1.	Étiologies d'intoxications.....	84
4.1.1.	Tentative d'autolyse	85
4.1.2.	Erreurs médicales	85
4.1.3.	Usage récréatif	87
4.2.	Symptomatologie	88
4.2.1.	Action du baclofène sur le SNC	88
4.2.2.	Action du baclofène sur le système musculaire.....	88
4.2.3.	Action du baclofène sur le système cardiovasculaire	89
4.2.4.	Récapitulatif	89
4.2.5.	Illustration par un cas clinique	90
4.3.	Diagnostic	92

4.3.1.	Anomalies de l'électroencéphalogramme	93
-	Cas clinique N°1	93
-	Cas clinique n°2 :	96
-	Cas clinique N°3	97
4.4.	Traitement.....	97
4.4.1.	Prise en charge pré-hospitalière	97
4.4.2.	Prise en charge hospitalière	98
-	Evacuation digestive du toxique.....	99
-	Prise en charge symptomatique.....	99
-	Traitement épurateur.....	102
4.4.3.	Spécificité du traitement d'intoxication par voie intrathécale	103
5.	Syndrome de sevrage	105
5.1.	Délai de survenue	105
5.2.	Etiologies	105
5.3.	Symptomatologie	106
5.4.	Diagnostic différentiel	108
5.4.1.	L'hyperréflexie autonome	108
5.4.2.	L'hyperthermie maligne	109
5.4.3.	Le syndrome malin des neuroleptiques	109
5.4.4.	Autres possibilités	109
5.5.	Traitement.....	110
5.5.1.	Traitement préventif	110
5.5.2.	Traitement curatif et symptomatique.....	110
5.5.3.	Autres traitements :	112
-	Le dantrolène	112
-	La cyproheptadine	112
5.6.	Conclusion	114
Conclusion		115
Annexe N°1 : Test AUDIT sur la consommation d'alcool.....		117
Bibliographie.....		119

Table des figures

Figure 1 : Estimation du nombre de consommateurs de substances psycho-actives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans.	10
Figure 2 : Le risque de dépendance, croisement des facteurs vulnérabilité, produit et exposition.	20
Figure 3 : Pharmacocinétique et dépendance	22
Figure 4 : Addiction et troubles anxieux.	26
Figure 5 : Caractéristiques personnelles, familiales et sociales selon le profil de consommateurs.	30
Figure 6 : La cascade du développement ou non de conduites à risques.	33
Figure 7 : Le système de la récompense.	41
Figure 8 : Le système de récompense réactif.	43
Figure 9 : Le système de récompense réfléchitif.	44
Figure 10 : Consommation enregistrée d'alcool dans les pays membres de l'UE en 2006, en litres d'alcool pur par habitant âgé de 15 ans et plus.	47
Figure 11 : Consommation de vin, bière et spiritueux sur le territoire français en litres d'alcool pur par habitant âgé de 15 ans ou plus (1961-2009).	48
Figure 12 : Consommation d'alcool sur le territoire français en litres d'alcool pur par habitant âgé de 15 ans ou plus (1990-2009).	48
Figure 13 : Evolution de la consommation quotidienne d'alcool parmi les 18-75 ans (en %).	49
Figure 14 : Usage quotidien d'alcool au cours de l'année 2010, selon le sexe et l'âge (en %).	49
Figure 15 : Boisson et quantité d'alcool.	50
Figure 16 : Classification des buveurs selon l'Audit-C ³ suivant l'âge (en %).	51
Figure 17 : Usage régulier d'alcool et ivresses alcooliques répétées chez les jeunes de 17 ans entre 2000 et 2008.	52
Figure 18 : Représentation des principales structures cérébrales et des neurotransmetteurs impliqués dans la dépendance.	54
Figure 19 : Le récepteur GABA-A.	55
Figure 20 : Le récepteur GABA-B.	56
Figure 21 : Effet neurochimique de l'alcool.	60
Figure 22 : Caractéristiques physiques du syndrome d'alcoolisation fœtal.	66
Figure 23 : Description des niveaux du syndrome de sevrage de l'alcool.	67
Figure 24 : Mécanisme d'action du Disulfirame.	68
Figure 25 : Tableau récapitulatif des traitements et efficacités.	71
Figure 26 : Diagramme de recrutement et résultat.	73
Figure 27 : Score sur l'échelle de sevrage révisé pour l'alcool. (CIWA-Ar)	74
Figure 28 : Profil de l'étude et résultats.	75
Figure 29 : Baclofène générique.	79
Figure 30 : L'acide gamma amino-butyrique.	80
Figure 31 : Structure chimique du baclofène. Les énantiomères R et S.	80
Figure 32 : Répartition des cas d'exposition selon les circonstances d'expositions.	84
Figure 33 : Archimedes Constant Flow Implantable Pump (Codman, Germany).	85
Figure 34 : Schéma posologique d'introduction du Baclofène per os.	87
Figure 35 : Tableau récapitulatif de la symptomatologie de l'intoxication au baclofène.	89
Figure 36 : Echelle de Glasgow permettant l'évaluation du niveau de conscience des patients.	90
Figure 37 : EEG présenté par le patient à H18, H44, H87.	91

Figure 38 : Manifestations cliniques retrouvées lors d'intoxication au baclofène.	92
Figure 39 : EEG montrant les anomalies paroxystiques généralisées pseudopériodiques et l'absence de réponse aux stimuli douloureux.....	94
Figure 40 : Récapitulatif des différents types d'intoxication pouvant donner des anomalies paroxystiques diffuses pseudopériodiques.....	95
Figure 41 : Évolution du tracé EEG en fonction de la baclofénémie.....	96
Figure 42 : Drainage de LCR par la mise en place d'un cathéter lombaire.	104
Figure 43 : Caractéristique de l'usage du baclofène dans 23 cas de syndrome de sevrage associés à des perturbations psychiatriques (delirium).....	105
Figure 44 : Représentation schématisée des symptômes du syndrome de sevrage par système.....	107
Figure 45 : Diagnostic différentiel du syndrome de sevrage en baclofène administré par voie intrathécale.	108
Figure 46 : Comparaison entre intoxication et syndrome de sevrage en baclofène.	110
Figure 47 : Comportement à adopter pour la prise en charge d'épisode de sevrage en baclofène administré par voie intrathécale.	111
Figure 48 : Echelle Ashworth modifiée et échelle Pen Span Frequency score (PSFS).....	113

Introduction

Dans nos sociétés, de nombreuses addictions se sont développées au sein de la population. Trop souvent limitée aux produits psychoactifs, l'addictologie s'est depuis quelques années étendue à d'autres domaines tels que jeux (jeux vidéo, jeux d'argent...), sensations fortes, sexualité.

Les addictions traduisent bien souvent un mal-être de l'individu. En France, premier consommateur au monde d'anxiolytiques et d'antidépresseurs, les addictions à l'alcool et au tabac sont majoritaires. Leur prise en charge est difficile et les rechutes fréquentes.

L'alcool est une addiction toujours taboue de nos jours, compliquant sa prise en charge. Elle est un véritable fléau mondial responsable de près de 1,8 million de morts par an dans le monde dont près de 49 000 morts par an en France.

Actuellement, les traitements de l'addiction alcoolique demeurent insuffisants. Seule la prise en charge globale du patient dans des structures spécialisées a démontré son efficacité. Néanmoins ces structures sont limitées à la fois par le nombre de places disponibles et la durée de prise en charge qu'elles peuvent proposer. Les rechutes, une fois sortie de ces structures, sont malheureusement fréquentes.

Un nouvel espoir de traitement de l'alcoolisme fait régulièrement l'actualité ces derniers mois : le baclofène. Qualifié de « traitement miracle » par certains, il semblerait que son efficacité soit supérieure aux traitements disposant actuellement de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Mais qu'en est-il réellement ? Le traitement est-il sans danger ?

Pour comprendre et traiter les addictions, nous déterminerons les origines et les facteurs de développement de l'addiction du sujet afin de pouvoir mettre en place une stratégie de traitements pluridisciplinaires adaptés.

Par la suite, nous étudierons plus spécifiquement l'addiction à l'alcool et les traitements actuellement disponibles. Nous discuterons des résultats des études précliniques et cliniques menées sur le baclofène.

Enfin, nous nous intéresserons à la toxicité du baclofène (symptomatologie et traitement) et au risque de développement de syndrome de sevrage survenant lors d'arrêt brutal du baclofène.

L'ensemble de ces données permettra de conclure sur l'intérêt du baclofène dans le traitement de l'addiction alcoolique en termes d'efficacité et de sécurité.

Partie 1 :

Dépendance et addiction

1. Substances psychotropes

Etymologiquement, le terme psychotrope vient du grec « psyché » qui fait référence à l'esprit, l'âme et par extension le comportement et du terme « tropein » qui signifie « changer ». Littéralement, le terme psychotrope signifie « qui modifie l'esprit, le comportement » de l'individu.

Selon la définition proposée par Jean Delay en 1957, un psychotrope est « une substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, qui a un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification » (1).

Un psychotrope est donc une substance capable de modifier l'activité mentale par son action sur le système nerveux central (SNC). Elle peut induire des altérations stimulantes ou inhibitrices de la perception, des sensations, des pensées ou du comportement d'une personne.

Il existe de très nombreuses substances pouvant être qualifiées de psychotropes. Ainsi, les produits tels que l'alcool, le tabac, la nicotine et la caféine sont des substances dont l'usage est licite et qui ont des effets psychotropes. Les drogues de type cannabis, ecstasy, poppers... sont également qualifiées de substances psycho-actives. On retrouve également de très nombreux médicaments tels que les benzodiazépines, les neuroleptiques, les antidépresseurs, les hallucinogènes, les dérivés amphétaminiques... du fait de leurs actions au niveau du système nerveux central.

Par ailleurs, le terme psychotrope a une définition juridique car il est officiellement utilisé par l' Organisation des Nations Unies (ONU) pour désigner les substances classées aux tableaux I, II, III ou IV de la convention sur les substances psychotropes ratifiée le 21 février 1971 à Vienne (1).

Cette convention apporte un classement de substances développé plus loin, qui repose sur une évaluation du potentiel d'abus et de dépendance et du risque pour la santé publique tout en prenant en compte l'intérêt thérapeutique. L'objectif de ces dispositions était de limiter l'usage des stupéfiants et des psychotropes aux seules fins médicales et scientifiques, encadrant ainsi leurs utilisations afin d'éviter tout abus ou détournement vers le trafic illicite.

Comme nous le verrons dans les classifications, la définition juridique de la convention de Vienne ne recouvre qu'une partie des substances psychotropes sur le plan pharmacologique. On entend donc s'appuyer ici sur la définition pharmacologique du terme psychotrope.

1.1. Le médicament psychotrope

Au sens du code de la santé public, un médicament se définit comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (2).

Le médicament psychotrope est donc celui qui a une activité au niveau du SNC et qui a pour but de traiter au mieux une souffrance d'ordre psychique. Ces médicaments psychotropes forment ainsi un groupe hétérogène dont le seul point commun est une indication dans un trouble psychiatrique identifié. Ainsi, antidépresseurs (paroxétine), neuroleptiques (rispéridone), anxiolytiques (bromazépam), hypnotiques (zolpidem), psychostimulants (Ritaline®), régulateurs de l'humeur (lithium, divalproate de sodium) constituent ce groupe des médicaments. L'action de ces médicaments est essentiellement symptomatique, sans aucune action sur l'origine du trouble.

Ces médicaments psychotropes sont prescrits par un médecin. Après examen, celui-ci établit un diagnostic et, s'il l'estime nécessaire, détermine le traitement adapté à l'état de santé du patient. Les médicaments psychotropes font partie de la prise en charge thérapeutique psychiatrique, associés à une prise en charge globale du patient. En effet, il est nécessaire au praticien que le patient prenne conscience de son problème et de sa source afin de pouvoir résoudre le comportement du patient, nocif pour lui-même et son environnement.

Le tableau IV de la Convention de Vienne liste les substances ayant un potentiel d'abus à risque faible pour la santé publique mais ayant un intérêt thérapeutique. Il s'y retrouve un grand nombre de médicaments psychotropes, notamment ceux appartenant à la classe des anxiolytiques, hypnotiques et benzodiazépines (3).

1.2. Classification des médicaments psychotropes

Sous le contrôle de L'ONU, il a été établi plusieurs conventions internationales afin de contrôler les stupéfiants et psychotropes au niveau mondial. Celles-ci sont donc des classifications juridiques des substances psychotropes. La première d'entre elles est celle de 1961, appelée Convention Unique. Deux autres viennent ensuite, la Convention de 1971 sur les substances psychotropes et la Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes en 1988.

1.2.1. Classification juridique

- La convention unique (1961)

La convention unique centrée sur les stupéfiants a été adoptée lors d'une conférence internationale en 1961. Elle vise à restreindre l'utilisation des stupéfiants aux fins médicales et scientifiques et à la prévention de l'usage détourné et de l'abus de ces substances.

Pour atteindre son objectif, elle prévoit des mesures de contrôle sur les cultures des plantes à l'origine de la matière première des stupéfiants. Elle prévoit également des dispositions, pour l'application par les autorités nationales, de mesures de contrôle au niveau de la production, de la fabrication, du commerce et de la distribution des stupéfiants.

La convention classe les substances dites stupéfiantes en quatre tableaux. Le tableau I regroupe les substances qui présentent les risques d'abus et de dépendance les plus importants. Y figurent notamment le cannabis, la morphine, la cocaïne, le fentanyl, la méthadone. Le tableau II regroupe les substances utilisées à des fins médicales à l'origine d'un moindre risque d'abus et dépendance que celles incluses dans le tableau I. Il s'y trouve par exemple la codéine et ses dérivés type codéthylène ainsi que la pholcodine. Le tableau III regroupe les préparations contenant des stupéfiants réalisées à des fins médicales qui sont peu susceptibles de faire l'objet d'abus, du fait que le principe actif est difficilement extractible. Enfin, le tableau IV liste certaines substances appartenant au premier tableau mais considérées ici comme particulièrement nocives car ayant un fort potentiel à l'abus et la dépendance sans grande valeur thérapeutique (4).

Le principe de la convention unique est simple, seul l'usage à des fins médicales ou scientifiques est licite. Tous les autres usages des substances listées dans ces tableaux sont interdits.

- La convention de Vienne (1971)

En 1971, la Convention de Vienne sur les substances psychotropes est venue compléter la Convention unique de 1961. Elle élargit celle-ci à un certain nombre de substances non visées par cette dernière en maintenant des mesures tout aussi rigoureuses. Les substances synthétiques ou d'origine industrielle sont alors concernées, alors que la convention unique visait en priorité les substances d'origine naturelle.

De même que la convention unique de 1961, cette nouvelle convention reconnaît la valeur scientifique et médicale de ces substances et la nécessité d'en limiter l'usage à ces fins légitimes. L'objectif est resté le même, à savoir limiter l'usage des ces substances aux seules fins médicales et scientifiques et d'encadrer leur utilisation afin d'éviter tout abus, détournement, production ou commerce de substances psychotropes synthétiques.

Là encore, la convention donne des critères de classement des substances en quatre tableaux, sans qu'une définition du terme « psychotrope » ne soit proposée. L'expression « substance psychotrope » désigne alors toute substance appartenant à l'un des quatre tableaux.

Le tableau I liste les substances présentant le risque le plus grave pour la santé publique et une valeur thérapeutique douteuse ou nulle, dont les hallucinogènes naturels (mescaline, psilocybine), synthétiques (LSD) ou le tétra-hydrocannabinol. Le tableau II comprend les substances présentant un risque sérieux pour la santé publique et une valeur thérapeutique faible à moyenne, comme certains stimulants amphétaminiques (methylphénidate : Ritaline®, amineptine : Survector® retiré du marché en Janvier 1999). Le tableau III liste les substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique mais une valeur thérapeutique moyenne à grande. Le tableau III comprend essentiellement les barbituriques et le flunitrazépam (Rohypnol®). Enfin, le tableau IV liste les substances ayant un potentiel d'abus et de dépendance non négligeable mais qui sont largement utilisées en thérapeutique, telles que les anxiolytiques et les hypnotiques avec de nombreuses benzodiazépines ainsi que le phénobarbital (3).

Cette classification reprend le principe de celle de la convention de Vienne avec la distinction entre usage licite et illicite dont seul l'usage à des fins médicales ou scientifiques est admis. La majorité des produits listés dans cette convention proviennent de l'industrie pharmaceutique. Celle-ci permet donc de bien compléter la convention unique qui concernait surtout les produits d'origines naturelles, alors que le développement de la chimie moderne permettait de plus en plus de s'en affranchir.

1.2.2. Classification selon les effets

Lorsque les effets thérapeutiques et cliniques de ces composés psychotropes ont été bien décrits, diverses classifications ont été établies, visant à guider la prescription de ces médicaments en pratique clinique.

- Classification selon Delay et Deniker (1957)

En 1957, deux psychiatres, Jean Delay et Pierre Deniker ont ainsi proposé une classification des psychotropes basée sur leurs propriétés pharmaco-cliniques globales, qui a été validée par le congrès mondial de psychiatrie en 1961 et qui fait toujours référence.

Les médicaments psychotropes sont ainsi différenciés en fonction de leur type d'activité sur le SNC (5):

- **Les psycholeptiques**, ralentissant l'activité du SNC et recouvrant les anxiolytiques, les hypnotiques et les neuroleptiques ;
- **Les psychoanaleptiques**, accélérant l'activité du SNC, parmi lesquels figurent les antidépresseurs et les psychostimulants ;
- **Les psychodysleptiques**, perturbant l'activité du SNC, représentés essentiellement par les substances hallucinogènes et pour lesquels il n'existe pas d'indication thérapeutique ;
- Enfin, **les normothymiques**, ayant une action régulatrice de l'humeur, sont venus ultérieurement compléter cette classification. On y trouve par exemple les sels de lithium.

- **Classification selon Pelicier et Thuillier (1991)**

Elle a été élaborée en 1991 par Jean Thuillier, psychiatre et pharmacien, et Yves Pelicier, médecin et professeur d'université. Les produits sont classés en trois grandes catégories selon leurs effets sur le cerveau :

- **Les stimulants** qui stimulent le fonctionnement du système nerveux :

Tabac, Cocaïne, Crack, Médicaments stimulants (Amphétamines et autres dopants), Ecstasy, GHB.

Ces produits favorisent temporairement un état d'éveil et d'excitation et réduisent la fatigue. Ils induisent un sentiment fallacieux d'assurance et de contrôle de soi. L'effet est généralement suivi d'un état d'épuisement et de dépression.

Ils conduisent fréquemment à la dépendance psychique et peuvent induire, à forte dose, des conséquences graves : paranoïa, dépression importante, fatigue généralisée. Ils sont aussi la cause d'accidents par surestimation de ses capacités.

- **Les hallucinogènes** ou perturbateurs qui perturbent le fonctionnement du système nerveux :

Cannabis et produits dérivés, Produits volatils (colles et solvants, anesthésiques volatils), Kétamine, LSD, champignons hallucinogènes etc.

Ces produits provoquent une perturbation de la perception de l'environnement et de la réalité : modifications de la perception du temps et de l'espace, sensibilité exacerbée aux couleurs et aux sons. A long terme, ils peuvent modifier durablement la personnalité du consommateur qui ne peut plus composer avec les éléments de la réalité.

- **Les dépresseurs** qui ralentissent le fonctionnement du système nerveux :

Alcool, Médicaments tranquillisants et somnifères (Barbituriques, Benzodiazépines...), Opiacés (Héroïne, Méthadone, Codéine, Morphine...).

Ces produits entraînent une sensation de détente et de rêve ainsi qu'une perte d'inhibition. Ils conduisent fréquemment à la dépendance physique et peuvent induire, à forte dose, des conséquences graves (arrêt cardiaque ou respiratoire). Ils sont également la cause de multiples accidents par perte de vigilance et de contrôle de soi.

- **Classification selon le code de la santé publique (1990)**

Largement inspiré des conventions internationales de 1961, 1971 et 1988 sur le contrôle des stupéfiants, le code de la santé publique français (Art L.5132-1) classe les psychotropes en quatre catégories (dont les deux premières, stupéfiants et psychotropes, furent établies par l'arrêté du 22 février 1990) en fonction de leur toxicité et de leur dangerosité :

Les substances stupéfiantes. Cette catégorie inclut les produits considérés comme les plus toxiques. Leur production, leur distribution et leur usage sont étroitement réglementés, voire interdits pour certain (héroïne).

Cette catégorie liste plus de 170 plantes et substances parmi lesquelles :

- Les stupéfiants de la convention de 1961 : coca, opium et leurs dérivés (morphine, héroïne, méthadone, cocaïne...)
- certains psychotropes de la convention de 1971 : des hallucinogènes, les amphétamines, le MDMA...
- de nouvelles drogues de synthèse comme la kétamine
- le khat, l'acide lysergique.

Les substances psychotropes. Cette catégorie correspond aux substances listées par la convention de 1971 mais qui ne sont pas considérées comme stupéfiant. Cette catégorie comporte notamment des médicaments comme des antidépresseurs, des benzodiazépines, des barbituriques, des tranquillisants, des hypnotiques, etc.

Les médicaments inscrits sur les listes I et II, définis par l'article L.5132-6 du Code de la santé publique français. Ils ne sont délivrables que sur ordonnance "non renouvelable" (Liste I) ou renouvelable (liste II).

Les substances dangereuses. Cette catégorie concerne les substances destinées à l'industrie, l'agriculture et au commerce et classées par les ministères concernés en huit sous-catégories (très toxique, toxique, corrosif, irritant, cancérigène, tératogène, mutagène). Cette catégorie liste notamment l'éther et les acides.

- Classification selon le système ATC

Le système de classification ATC « Anatomical Therapeutical Chemical », développé en 1971 par l'European Pharmaceutical Market Research Association (EPHRA), représente aujourd'hui une référence internationale. Ce dernier est recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Cette classification répartit les médicaments en différentes catégories selon leurs sites d'actions et leurs propriétés thérapeutiques et chimiques. Les médicaments sont ainsi classés selon cinq niveaux successifs:

-Le premier niveau correspond au groupe anatomique, c'est-à-dire le site d'action dans le corps humain, le second niveau désigne le groupe thérapeutique principal, le troisième niveau désigne le sous-groupe thérapeutique plus spécifique, le quatrième niveau désigne la classe chimique et enfin le dernier niveau correspond à la substance chimique, c'est-à-dire le médicament lui-même caractérisé par sa dénomination commune internationale.

Les psychotropes sont les médicaments qui ont une action sur le système nerveux (N). Selon la classification ATC, ces médicaments appartiennent à sept sous-groupes (6):

- les anesthésiques (N01),
- les analgésiques (N02),
- les antiépileptiques (N03),
- les antiparkinsoniens (N04),
- les psycholeptiques (N05),
- les psychoanaleptiques (N06)
- les autres médicaments du système nerveux, tels que les parasymphicomimétiques ou les médicaments utilisés dans le traitement de la dépendance à une substance (N07).

Le terme « psychotrope » n'est pas utilisé dans cette classification. L'usage courant par le corps médical du terme psychotrope permet ici de considérer la plupart des psycholeptiques, des psychoanaleptiques et certains analgésiques comme psychotropes.

Cette classification s'inspire beaucoup de la classification de Delay et Deniker, les médicaments psychotropes étant différenciés là encore en fonction de leur activité sur le système nerveux central.

2. Comportement de consommation des substances psycho-actives

Il se distingue plusieurs types de comportement de consommation. Celui-ci va d'un usage simple d'expérimentation, sans aucune conséquence à long terme chez l'individu, jusqu'à un

usage problématique entraînant des conduites de dépendance. De façon simplifiée, trois types de comportement ressortent : l'usage, l'abus et la dépendance. Ce sont ces différents comportements que nous allons développer maintenant (7).

2.1. L'usage

L'usage est caractérisé par la consommation de substances psycho-actives n'entraînant aucune complications somatiques ou dommages pour l'individu. Il est admis que l'existence d'un comportement de consommation de substances psycho-actives, qu'il soit régulier ou non, n'entraînerait aucun dommage. Ceci signifie donc que l'usage n'est pas considéré comme relevant d'une problématique pathologique nécessitant une prise en charge.

L'alcool, tout comme la cigarette, tous deux psychotropes, en sont les meilleurs exemples. En effet, la consommation d'alcool de façon modérée ne nécessite en rien une prise en charge. Ceci est d'autant plus vrai en France, où l'alcool et plus particulièrement le vin, est l'un des symboles de la culture française. Il est associé à la fête, à la convivialité en famille ou entre amis. Il accompagne très souvent les événements marquants de la vie sociale : naissances, mariages, emménagements, pots de départ à la retraite, succès professionnels...

Par ailleurs, le caractère illicite de la substance consommée ne saurait être pris comme critère de pathologie. En effet, beaucoup d'entre nous se sont initiés à divers produits psychotropes sans pour autant continuer l'usage ensuite comme l'illustre le tableau suivant (8). Figure 1 Les seules complications de l'usage simple de substances illicites sont alors d'ordre pénal ou social.

	Produits illicites				Produits licites	
	Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Héroïne	Alcool	Tabac
Expérimentateurs	13,4 M	1,5 M	1,1 M	500 000	44,4 M	35,5 M
dont usagers dans l'année	3,8 M	400 000	150 000	//	41,3 M	15,8 M
dont usagers réguliers	1,2 M	//	//	//	8,8 M	13,4 M
dont usagers quotidiens	550 000	//	//	//	5,0 M	13,4 M

Sources : Baromètre santé 2010 (INPES), ESCAPAD 2008 (OFDT), ESPAD 2007 (OFDT), HBSC 2006 (service médical du rectorat de Toulouse)
// : non disponible

Définitions

- Expérimentation : au moins un usage au cours de la vie (cet indicateur sert principalement à mesurer la diffusion d'un produit dans la population).
- Usage dans l'année ou usage actuel : consommation au moins une fois au cours de l'année ; pour le tabac, cela inclut les personnes déclarant fumer actuellement, ne serait-ce que de temps en temps.
- Usage régulier : au moins trois consommations d'alcool dans la semaine, tabac quotidien, et consommation de cannabis d'au moins 10 fois au cours du mois ou d'au moins 120 fois au cours de l'année.

Figure 1 : Estimation du nombre de consommateurs de substances psycho-actives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans.

(OFDT, 2011)

Il est considéré ainsi trois modalités de consommation :

2.1.1. La non-consommation

Il s'agit là de non consommation primaire, sans initiation, ou secondaire suite à une phase de consommation désormais arrêtée. Des études montrent qu'une partie importante de la population ne consomme pas.

Ainsi, sur les 49 millions de personnes âgées de 11 à 75 ans du tableau précédent, 15 % des Français ne consomment pas d'alcool, 67 % ne consomment pas de tabac, et 90 % ne consommeraient pas de produits illicites, avec des variations importantes selon le sexe et l'âge (8).

2.1.2. La consommation socialement réglée

Cette consommation est en lien direct avec le refus, la tolérance, ou au contraire, la valorisation d'une substance par une société donnée, à un moment donné. C'est le cas avec l'alcool et la place du vin en France. En effet, comme nous le disions précédemment, celui-ci a une place particulière dans la culture française et de ce fait est toujours associé à des événements que l'on fête, à la convivialité.

Toutefois, la place sociale d'un produit est souvent ambiguë, compromis entre des intérêts et des prises de position multiples et des « normes » de consommations qui varient régulièrement dans le temps.

La cigarette en est l'exemple parfait. En effet, dans les années 60, la cigarette était l'un des symboles de la société de consommation. Cette consommation a explosé après la Seconde Guerre mondiale avec l'essor de la publicité et le développement des grandes compagnies de tabac. Fumer était une mode, un geste social et un moyen d'intégrer la société. De nos jours, le regard est bien différent avec de nombreuses campagnes de prévention, la mise en place des lieux publics « non fumeur », de plages « non fumeur », une augmentation dans un but dissuasif du prix du paquet de cigarettes.

Cet usage peut être selon les cas un usage occasionnel ou un usage régulier mais modéré. Cet usage peut s'inscrire dans un contexte de convivialité et participer au lien social. Il peut s'agir d'un usage festif où la consommation d'un produit devient un des éléments forts voire symboliques. Se pose alors le problème de l'excès ponctuel de consommation tel qu'avec l'alcool, répondant parfaitement à cette définition, le fait d'être saoul.

2.1.3. *L'usage à risque*

Dans certaines circonstances ou situations de consommation, même cette consommation socialement réglée est susceptible de dériver vers un usage à risque. Ces conduites dites à risques sont celles qui sont à la base de la dérive vers l'abus et de l'initialisation vers la dépendance.

On distingue là aussi diverses modalités impliquant les risques à l'usage :

- Le risque situationnel

Le risque est déterminé, d'une part par les propriétés pharmacologiques du produit, et d'autre part par les modalités de la consommation, en particulier par les situations où a lieu la consommation. Ainsi, le risque d'accident est augmenté pour les tâches nécessitant une bonne maîtrise de ses capacités mentales et motrices. C'est le cas de la conduite automobile, de la conduite d'engins, mais également dans certaines activités professionnelles telles l'industrie de produits manufacturés.

Ces risques concernent évidemment les produits psychotropes ayant une action sur la coordination psychomotrice (alcool, héroïne, haschich...) et/ou sur le comportement (alcool, amphétamines, ecstasy...).

Le risque peut également passer par l'impact de la substance sur la personnalité du consommateur, facilitant souvent la prise de risque ou des comportements agressifs. C'est le cas de l'alcool qui entraîne une désinhibition de l'individu, facilitant la communication et pouvant entraîner certains sujets à des comportements violents.

Les femmes enceintes sont également concernées car tous les psychotropes ont, à plus ou moins grand degré, un effet néfaste sur le fœtus tel que retard du développement fœtal, retard intellectuel...

Enfin, l'association de substances psychoactives entre elles majore le risque d'effet nocif par potentialisation ou antagonisation. C'est le cas avec la prise de certaines classes de médicaments, notamment psychotropes, qui présentent des effets majorés entre autres par la consommation d'alcool. (Benzodiazépine ; anti-angoreux...).

- Le risque quantitatif

Il existe un consensus (9), confirmé par les données épidémiologiques, pour considérer que certaines modalités de consommation sont fortement corrélées à l'apparition de dommages, et aux risques d'abus et de dépendance.

Ainsi, la consommation précoce est considérée comme un bon facteur prédictif du devenir de l'individu plus tard. Celle-ci relève le plus souvent de problèmes familiaux qui, s'ils ne sont pas pris en charge, peuvent dériver vers une consommation psychopathologique.

De plus, cette consommation à l'âge où le développement du cerveau n'est pas terminé, à savoir avant 15 ans, peut avoir des conséquences sur celui-ci. À cet âge, le cerveau subit une reconfiguration et les centres responsables des émotions sont particulièrement modifiés. Par ailleurs, les lobes frontaux du cerveau sont les éléments dont la maturité est la plus tardive, et c'est là où sont situées les facultés de planification, de stratégie, d'organisation, de concentration et d'attention.

Le cumul des consommations de substances psychotropes est également favorisant. Très souvent, les psychotropes présentent des effets majorés s'ils sont en association avec un autre psychotrope. Ainsi, l'association alcool et benzodiazépine entraîne une augmentation de l'effet sédatif et anxiolytique des benzodiazépines augmentant donc les risques auxquels nous sommes exposés tels que la chute chez la personne âgée, la conduite sous médication et la sédation, etc...

La répétition fréquente de ces consommations à risques, avec des épisodes réguliers de perte de contrôle et une consommation qui débute tôt après le réveil, sont des facteurs qui signent un problème et qui nécessitent une prise en charge, afin d'éviter que le sujet ne s'enfonce davantage dans sa relation aux produits.

- La consommation en excès

Les données de l'épidémiologie affirment clairement qu'au-delà d'un certain seuil de consommation la morbidité et la mortalité augmentent. Il convient donc de connaître, pour les différents produits psycho-actifs, le risque épidémiologique et les corrélations entre la quantité consommée et l'augmentation de la morbidité et de la mortalité.

L'exemple le plus connu est l'alcool avec une consommation à risque chez l'adulte à partir de deux verres par jour chez la femme, et de trois chez l'homme. De même pour la consommation de tabac dont le risque est maintenant bien connu dans la population sur l'aggravation des pathologies respiratoires tel que l'asthme et le risque à long terme de développement de cancers.

Les risques sont en général proportionnels à la quantité consommée, ce qui explique qu'ils apparaissent plus clairement chez les sujets dépendants ayant une forte consommation, mais pas seulement chez ceux-ci.

Ainsi, des consommations longues, régulières et importantes de vin peuvent parfaitement entraîner des complications sanitaires sans que le sujet soit considéré comme dépendant au sens de la définition du DSM IV.

2.2. L'usage nocif ou abus :

Les définitions les plus communément acceptées sont celles de l'Association américaine de psychiatrie reprises dans le *manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM IV) et celles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) reprises dans la Classification internationale des maladies (CIM 10).

L'abus (DSM) ou l'usage nocif (CIM) est caractérisé par une consommation répétée induisant des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux, soit pour le sujet lui-même, soit pour son environnement proche ou à distance pour la société. Le caractère pathologique de cette consommation est donc défini à la fois par la répétition de la consommation et par la constatation de dommages induits.

2.2.1. L'usage nocif (CIM 10)

Il s'agit d'un mode de consommation d'une substance psycho-active qui est préjudiciable à la santé avec des complications pouvant être physiques ou psychiques.

Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou de plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et à des conséquences sociales négatives. La désapprobation par autrui ou par l'environnement culturel et les conséquences sociales négatives ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic. On ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance, un trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psycho-actives.

L'abus de substances psycho-actives est caractérisé par une consommation qui donne lieu à des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux mais cette définition ne fait pas référence au caractère licite ou illicite des produits.

2.2.2. L'abus (DSM IV)

Il est caractérisé par un mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois (10).

1 – Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères).

2 – Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine après consommation d'une substance).

3 – Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance).

4 – Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B – Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

2.3. La dépendance

Le comportement de dépendance est le plus caractéristique. Il se caractérise par un comportement en rupture avec le fonctionnement banal et habituel du sujet. Le sujet est centré sur l'objet de sa dépendance, entraînant alors des conséquences sur ses activités et sa vie en société.

Tout comme pour l'abus, les deux définitions validées sont celles du DSM IV et celle de l'OMS (CIM 10).

2.3.1. Définition selon le DSM IV

Au sens du DSM IV, la dépendance correspond à un mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif. Celle-ci est basée sur la présence ou non de critères définis. A partir de 3 critères présents chez l'individu, apparaissant à n'importe quel moment sur une même période de 12 mois, le sujet est alors considéré comme dépendant. La présence du premier et/ou du deuxième critère signifie la présence d'une dépendance physique au produit.

Les critères du DSM IV sont les suivants :

1 – Existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

a. Besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.

b. Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance.

2 – Existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

a. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance

b. La même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.

3 – La substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.

4 – Un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.

5 – Un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.

6 – D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.

7 – L'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.

2.3.2. Définition selon la CIM 10

Au sens de l'OMS, la dépendance est marquée par la persistance de certains symptômes du trouble. Ceux-ci doivent avoir persisté au moins un mois ou être survenus de façon répétée sur une période prolongée.

Dans ce sens, la présence de trois facteurs apparaissant au cours de la même période de temps permet de définir l'individu dépendant.

Ces critères sont les suivants :

1 – Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive.

2 – Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation au niveau de l'utilisation).

3 – Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance, ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

4 – Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.

5 – Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêt au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou récupérer ses effets.

6 – Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives.

2.3.3. Notion de dépendance physique et psychique

Au sein de la notion de dépendance, il faut faire la distinction entre la dépendance psychique et celle physique. En effet, en fonction de celle présentée par le sujet, le comportement de ce dernier est différent et sa prise en charge adaptée.

La dépendance psychique se définit par le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir, de bien-être, la satisfaction, la stimulation que la substance apporte au consommateur. Sans leur substance ou comportement, objet de leur addiction en général, les sujets présentant une dépendance psychique ressentent un manque, un vide en eux. La prise régulière de la substance permet alors d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsqu'il ne dispose plus du produit.

Cette dépendance psychique entraîne un comportement dit de « craving ». Il est défini comme la recherche compulsive de la substance, expression d'un besoin majeur et incontrôlable, contre lequel la volonté du sujet ne peut lutter.

La dépendance physique est définie par un besoin irrépressible, obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque lié à la privation du produit.

Elle se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage et par l'apparition d'un phénomène de tolérance : lesquels seront développés plus loin dans cet exposé.

2.3.4. L'addiction

Le terme « addiction » a pour étymologie le latin « ad ducere » ou « *ad ductus* » qui signifie « conduit vers ». Le terme a évolué dans la langue anglaise pour signifier « être vouée à », « s'adonner à » et autres expressions similaires, concernant essentiellement les consommations de substances psychoactives (alcool, tabac, drogue). Le terme a ensuite été étendu à certains comportements qui ont un caractère répétitif, compulsif, avec une perte de contrôle de l'individu sous la contrainte de tels comportements.

Dans le domaine médical, Goodman en 1990 définit l'addiction comme "*un processus dans lequel est réalisé un comportement qui peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de*

soulager un malaise intérieur, et qui se caractérise par l'échec répété de son contrôle et sa persistance en dépit des conséquences négatives" (11).

L'addiction désigne donc la dépendance d'une personne à une substance ou à une activité dont il a pris l'habitude par un usage plus ou moins répété.

Goodman décrit ainsi les critères d'inclusions dans le champ des addictions :

- A. L'impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement.
- B. La sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement.
- C. Le plaisir ou soulagement pendant sa durée.
- D. La sensation de perte de contrôle pendant le comportement.
- E. La présence d'au moins cinq des neuf critères :
 - 1. Préoccupation fréquente au sujet du comportement ou de sa préparation.
 - 2. Intensité et durée des épisodes plus importantes que souhaitées à l'origine.
 - 3. Tentatives répétées pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement.
 - 4. Temps important consacré à préparer les épisodes, à les entreprendre ou à s'en remettre.
 - 5. Survenue fréquente des épisodes lorsque le sujet doit accomplir des obligations professionnelles, scolaires ou universitaires, familiales ou sociales.
 - 6. Activités sociales, professionnelles ou récréatives majeures sacrifiées du fait du comportement.
 - 7. Perpétuation du comportement, bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant ou récurrent d'ordre social, financier, psychologique ou psychique.
 - 8. Tolérance marquée: besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré, ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité.
- F. Agitation ou irritabilité en cas d'impossibilité de s'adonner au comportement.

2.3.5. Phénomène comportemental lié à la prise de psychotropes

1. Tolérance ou accoutumance

L'accoutumance ou tolérance est un processus d'adaptation de l'organisme à un stimulus extérieur, un environnement nouveau ou un produit toxique. Ce phénomène de tolérance se manifeste par une diminution de la réponse au stimulus à mesure que l'organisme y est confronté.

Ainsi, avec le temps, le consommateur régulier de drogue a besoin d'augmenter sa dose pour ressentir les mêmes effets. On parle alors de tolérance à la substance.

Du fait de la plus grande capacité à supporter les effets du stimulus, il est donc nécessaire, lors de la prise d'un psychotrope, d'augmenter les doses afin de ressentir les mêmes effets qu'à la première confrontation. Cette accoutumance a ses effets pervers, car l'augmentation de la consommation qu'elle entraîne accroît également la nuisance sur la santé de l'individu.

Cette tolérance produite par l'administration d'un médicament peut entraîner aussi une tolérance aux effets d'autres médicaments appartenant à la même classe pharmacologique : c'est ce qui est appelé tolérance croisée. C'est le cas notamment pour l'alcool, les opiacés et certains médicaments (morphine et ses dérivés, benzodiazépines....).

2. Syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage est un ensemble de symptômes provoqués par l'arrêt brusque de consommation d'une substance psychotrope. Il varie en forme et en intensité non seulement selon les substances et les doses consommées, mais aussi selon le sujet et le contexte socioculturel où il se trouve (prison, hôpital, domicile) (12).

Il s'agit de sevrage lorsque l'arrêt ou la diminution de la consommation d'une substance (alcool, amphétamine, cocaïne, nicotine, opiacés, sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques) amène une modification comportementale inadaptée avec des répercussions physiologiques. Par exemple, une sensation de malaise, une tension artérielle fluctuante, l'anomalie de la fréquence respiratoire, du pouls et de la température corporelle.

Plus la demi-vie de la substance est longue, plus le délai avant l'apparition des symptômes de sevrage et la durée du sevrage sont prolongés. Les symptômes les plus intenses de sevrage cessent habituellement quelques jours à quelques semaines après l'arrêt de la consommation. On considère par ailleurs qu'il faut 5 à 7 demi-vies pour éliminer totalement le médicament de l'organisme. Dès lors que la substance passe en deçà d'un certain seuil dans l'organisme, le sujet ayant développé une forte tolérance ressent alors les premiers signes de sevrage. Ainsi pour l'alcool, on note les trémulations parmi les premiers signes de sevrage. D'autres symptômes peuvent perdurer plusieurs semaines voire des mois.

Il peut être très dangereux d'arrêter brusquement la consommation de certains psychotropes consommés régulièrement ou de façon soutenue. Ainsi, le sevrage d'anxiolytiques ou de somnifères doit se faire sur l'avis et sous la supervision d'une personne qualifiée avec une diminution progressive de dose sur une à deux semaines. Ces deux semaines devant normalement être précisées sur l'ordonnance, ce qui n'est pas appliqué.

3. Le risque, croisement des facteurs individuels, des facteurs produits et des facteurs d'expositions

Le développement de la dépendance chez un individu est un processus multifactoriel. C'est un processus complexe avec une forme de souffrance psychique chez l'individu qui, n'arrivant pas à lutter, cherche la solution dans une substance, un objet ou un comportement. Ce sont les effets de cette conduite qui constituent le processus addictif.

Lorsque l'on écoute le discours de sujets dépendants, ou l'ayant été, il en ressort que l'usage du produit leur a procuré des sensations agréables, par une réorganisation des processus psychiques, qui ont permis ainsi d'améliorer le monde du patient. Cette substance, une fois trouvée par le patient est investie par celui-ci afin « d'oublier » un temps le monde réel et les problèmes qui lui sont liés.

En suivant la théorie de Claude Olievenstein, l'usage nocif /dépendance peut se comprendre comme la résultante de l'interaction entre trois séries de facteurs :

- les facteurs individuels de vulnérabilité (V.)
- les facteurs de risques environnementaux (E.)
- les facteurs de risques liés aux produits (P.).

Soit l'équation suivante : Usage Nocif /Dépendance = V. x P. x E. (Figure 2)

Pour lui, le déterminisme des troubles addictifs est très vraisemblablement polygénique et toujours en interaction avec les facteurs environnementaux

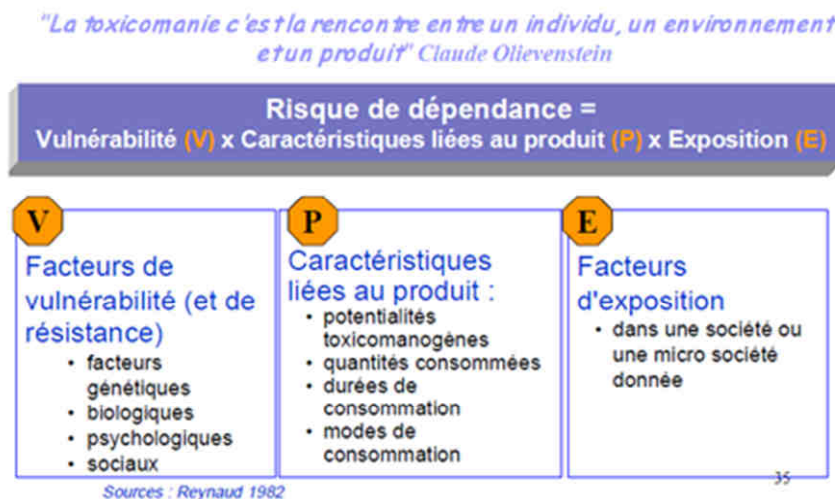


Figure 2 : Le risque de dépendance, croisement des facteurs vulnérabilité, produit et exposition.

(Reynaud M. 2002)

Trois types de risques ayant un impact sur la vie du patient sont considérés : les facteurs liés au produit, les facteurs individuels et les facteurs environnementaux. L'investissement du sujet sur le produit ou sur un comportement entraîne des conséquences sur sa sociabilité, sur ses ressentis ainsi que sur le plan sanitaire lié aux caractéristiques du produit. Ainsi, le tabac entraîne des difficultés respiratoires et des cancers, l'alcool une atteinte hépatique pouvant aller jusqu'à l'encéphalopathie hépatique (Shunt du foie par des anastomoses).

3.1. Les facteurs liés au produit

3.1.1. *Le risque d'installation d'une dépendance*

Ce risque est lié à la potentialité toxicomanogène du produit considéré, c'est à dire à sa capacité à induire très rapidement une dépendance. Ce facteur varie fortement selon le produit. En effet, le mode d'action, les sensations qu'il procure, variables en fonction de la susceptibilité du patient ou de ses antécédents, ainsi que la demi-vie sont des facteurs entrant en ligne de compte.

En effet, selon des critères pharmacocinétiques, la dépendance se retrouve très fréquemment avec des produits à temps de demi-vie courte. Les prises répétées de ces produits entraînent des pics plasmatiques, favorisant l'activation du système de la récompense et entraînant donc la sensation de besoin du patient. Figure 3

La chute rapide de l'effet, du fait de cette courte demi-vie, entraîne alors chez le sujet une sensation de malaise le conduisant vers une nouvelle prise du produit. Il s'agit ici de la dépendance psychique. Aussi, la quantité consommée, sa durée de consommation ainsi sa manière d'être consommée (injection, patch, inhalation, déglutition) sont également des facteurs jouant sur la cinétique et donc sur le développement d'une tolérance au dit produit « investi » par l'individu.

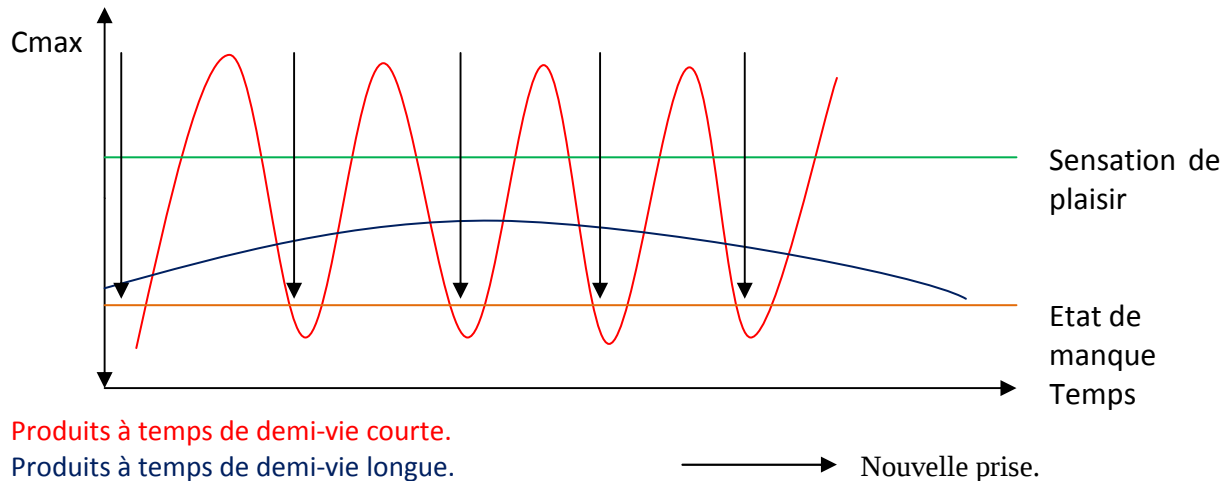


Figure 3 : Pharmacocinétique et dépendance

Ce risque toxicomanogène propre à un produit peut s'évaluer rapidement en faisant le rapport entre les consommateurs dépendants et ceux non dépendants.

3.1.2. Le risque d'apparition de complications sanitaires, psychologiques ou sociales

Ce risque est essentiellement retrouvé avec les substances psychotropes du fait de leur fort impact sur l'humeur du patient. De ce fait, l'alcool entraîne chez certains individus des comportements violents qui débouchent sur des problèmes de type bagarre. A l'inverse, chez d'autres l'abaissement des défenses et la perte de conscience associées à une prise massive d'alcool entraînent un risque pour eux même. C'est le cas des victimes de viol qui peuvent courir le risque de contracter une maladie sexuellement transmissible (MST).

3.1.3. Les risques liés au statut social du produit

Le statut légal de la consommation d'un produit a bien évidemment des conséquences si celui-ci est interdit. En effet, lorsqu'un produit fait partie de la catégorie des stupéfiants dont la consommation, la détention et le trafic sont illégaux, la consommation de ce produit aura pour l'utilisateur des risques légaux et sociaux.

3.2. Les facteurs liés à la vulnérabilité de l'individu

Les facteurs de vulnérabilité multiples ont été mis en avant dans les recherches sur les addictions. Ceux-ci peuvent être d'origines génétiques, psychologiques et psychiatriques. Ces deux derniers seront développés plus loin dans ce manuscrit.

3.2.1. Facteurs génétiques

En plus des facteurs liés à notre mode de vie et notre environnement, il est désormais prouvé que notre patrimoine génétique peut être également un facteur de risque de développement d'addiction (13).

Ainsi, dans l'addiction à l'alcool, de nombreux gènes et leurs polymorphismes sont étudiés. C'est le cas du polymorphisme des gènes de l'aldéhyde déshydrogénase, de l'alcool déshydrogénase, des récepteurs au GABA dont GABRG1 est associé à un risque de dépendance à l'alcool, des récepteurs muscariniques cholinergiques 2 (CHRM2), ainsi que des gènes du système dopaminergique (14).

Pour cette dernière catégorie de gènes, de nombreuses études se sont plus particulièrement intéressées aux gènes qui contrôlent la fonction de la dopamine comme médiateur du système de la récompense. Le plus étudié est le gène codant pour le deuxième des cinq récepteurs de la dopamine (DRD2 ; *Dopamine Receptor D2*) avec son polymorphisme Taq1. Ce polymorphisme de restriction dans une zone non codante du gène DRD2 s'est retrouvé être une mutation faux sens de la région codante d'une kinase dont le gène est adjacent à DRD2. Ce polymorphisme est associé à un risque de dépendance à l'alcool (14).

Une étude récente confirme ce résultat en démontrant que la sensibilité des récepteurs à la dopamine est diminuée chez les alcooliques, par « modulation » génétique. L'étude conclut que les personnes de génotype DRD2 Taq1 présentent une sensibilité diminuée à la dopamine pouvant conférer un risque de dépendance (15).

Il a également été montré son association à la consommation d'héroïne, à la dépendance à la cocaïne, et plus globalement à la poly-consommation de produits ainsi qu'à un âge de début précoce d'abus multiples (16)(17)(18).

Les études réalisées sur des jumeaux ont, elles aussi, montré une vulnérabilité génétique commune à l'alcoolisme et à l'abus d'autres substances (19)(20)(21). Lorsqu'un sujet souffre de dépendance, alcoolisme ou usage d'un autre produit, le risque de dépendance chez le frère ou la sœur augmente. Une étude sur des enfants adoptés devenus toxicomanes montre également que les facteurs génétiques ont leur importance. En effet, les résultats de cette étude démontrent que les parents biologiques d'enfants toxicomanes ayant été adoptés sont plus fréquemment atteints que les parents adoptifs, et ce quel que soit le produit (22).

La prédisposition génétique est donc un facteur à prendre en compte dans le domaine de l'addiction. Nous allons progressivement vers une médecine adaptée à l'individu. Nous pouvons penser que dans l'avenir, la carte génétique de l'individu permettra de connaître au mieux les risques individuels, améliorant ainsi grandement les possibilités de prévention possible par un meilleur ciblage.

3.2.2. Facteurs individuels

Les facteurs liés au développement de l'individu peuvent être des facteurs favorisant les addictions ou au contraire, protéger l'individu même si celui-ci a des prédispositions génétiques. En effet, l'environnement peut favoriser ou réprimer une vulnérabilité génétique sous-jacente. Par exemple, les « règles morales » et/ou religieuses participent à l'information et à la protection de l'individu sur un usage inapproprié d'alcool, de tabac... En revanche, un climat familial perturbé ou bien le manque d'attention des parents vis-à-vis de leurs enfants favorise la rupture et la recherche de groupe de consommation. Ce sont ces facteurs délétères que nous allons maintenant développer.

- Personnalité et rupture de développement

Il est reconnu globalement deux types de situations à risque. On considère d'une part les enfants présentant des troubles physiques ou somatiques en lien avec des antécédents psychopathologiques dans la petite enfance et d'autre part, l'émergence des difficultés à l'adolescence. En effet, ce sont deux moments clés dans le développement de l'individu.

Dans le premier cas, ce sont surtout des traumatismes qui en sont à l'origine. Abus en tout genre, abus sexuel (23), parents violents instables (alcooliques), carences affectives, maladies... entraînant de nombreux troubles : troubles du sommeil, perte de confiance en soi, problèmes de continuité dans les relations affectives familiales, carences affectives et socio-éducatives importantes. Des ruptures relationnelles répétées sont également fréquemment rencontrées.

L'adolescence est bien connue, avec les changements de son identité corporelle et la nécessité d'acceptation de soi. Ces troubles se manifestent par des symptômes dépressifs, des troubles du comportement tels que absentéisme scolaire, fugues, vols, bagarres, agressivité.... Il existe des spécificités en fonction du sexe. Par exemple, chez les filles, les comportements les plus fréquemment rencontrés sont des troubles somatiques, des dysthymies et dépressions majeures, une activité sexuelle à risque (grossesse, IST). Chez les garçons, ce sont surtout des comportements perturbateurs avec hyperactivité et déficit de l'attention qui sont rapportés, ainsi que des troubles dépressifs.

Ces comportements et notamment l'agressivité sont associés à l'émergence d'usage et d'abus de substance. Ces problèmes sont souvent associés à des lacunes au niveau des habilités sociales, avec un manque de compréhension ou d'anticipation des conséquences de leurs actions, des soucis de « régulation » de soi, à des difficultés de s'affirmer et très souvent à un retrait social (24). Divers signes sont des alertes de rupture du développement tels que l'arrêt d'activités auparavant fortement pratiquées tel que le sport.

- Précocité de consommation d'alcool

La précocité du début de la consommation de substances psycho-actives est un des facteurs les plus prédictifs de la survenue d'un usage nocif à la fin de l'adolescence (25). Par exemple, une étude sur 5860 jeunes consommateurs d'alcool présente des résultats inquiétants :

Environ 13,5% des sujets ayant commencé à boire à l'âge entre 11 et 12 ans répondaient aux critères d'abus d'alcool, et 15,9% d'entre eux étaient considérés comme dépendants. Pour ceux qui ont commencé à boire vers l'âge de 13-14 ans, 13,7% répondent au diagnostic d'abus d'alcool et 9,0% au diagnostic de dépendance. En revanche, 2% des jeunes ayant commencé à boire à partir de 19 ans étaient devenus dépendants à l'alcool.

L'étude conclut donc qu'une consommation précoce d'alcool vers l'âge de 11-14 ans accroît considérablement le risque de développer une dépendance (26).

L'étude NESARC sur 43000 individus montre une forte prévalence des troubles anxieux chez les sujets ayant un abus de substances (27). Ces résultats révèlent que 17,7% des individus étudiés présentent une anxiété et 19,6% un trouble dépressif. L'alcool est consommé alors dans un but autothérapeutique du fait de son effet anxiolytique à court terme et à faible dose. Cette précocité de l'initiation à la consommation de psychotropes est aussi associée à une expérimentation future d'autres substances psychotropes illicites.

- Les traits de personnalité et le tempérament

Les traits de personnalité résultent en partie de notre vécu. Ainsi, la faible estime de soi, l'auto-dépréciation, la timidité... sont des caractéristiques résultantes de notre vie dans la société. En effet, comment développer une confiance en soi quand tout le monde vous rejette, que personne ne vous soutient...

Le tempérament joue également son rôle. Il intervient comme un ensemble d'attitudes, de conduites et de comportements stables dans le temps, dont certains se révèlent particulièrement prédictifs de la survenue d'un trouble lié à l'utilisation d'alcool et de drogues à l'adolescence. Ainsi, selon Bailly et al, on peut alors retrouver parmi ces comportements, un niveau élevé de recherche de sensations, de nouveautés, un faible niveau de sociabilité, un faible « évitement » du danger, lequel est souvent associé à la recherche de sensation car il n'y a sensation pour beaucoup que par la mise en danger (28).

Ces facteurs et les difficultés de régulation des affects et du comportement, associés aux « performances » scolaires faibles ou à l'échec, aux attitudes et croyances favorables à l'usage de substance, à la tolérance pour la déviance sociale, à un faible attachement religieux, ont un lien avec l'initiation précoce, favorisant fortement par la suite l'abus de substance psychotrope.

- La comorbidité psychiatrique

Il est souvent retrouvé chez les sujets présentant une addiction ou dépendance une comorbidité psychiatrique. C'est-à-dire les troubles de la personnalité tels que la schizophrénie, les troubles bipolaires, la dépression, l'anxiété.... Le tableau présenté ci-dessous montre une prévalence bien plus forte chez les sujets qualifiés d' « addict » par rapport à la population générale. Figure 4

Types de troubles anxieux	Prévalence dans la population générale	Prévalence dans la population addict
Phobie sociale	1,5%	13,4%
Trouble panique	1,4%	8,3%
Anxiété généralisée	5,8%	22,9%
Agoraphobie	5,9%	12,5%

Figure 4 : Addiction et troubles anxieux.

(Kushner et al, 1990).

Aux Etats-Unis, parmi la population générale, les études épidémiologiques (27) (29) rapportent que 37 % des personnes présentant un trouble lié à l'alcool et 53 % de celles présentant un trouble lié aux drogues ont déjà présenté un trouble mental. On retrouve ainsi une variété de troubles mentaux chez les alcooliques tels que des troubles anxieux (19 %), des troubles de l'humeur (13 %), des troubles de la personnalité antisociale (14 %), de la schizophrénie (4 %), etc. Le même constat est fait chez ceux qui présentent un trouble lié aux drogues : troubles anxieux (28 %), de l'humeur (26 %), de la personnalité antisociale (18 %), de la schizophrénie (7 %).

Regier et al. estiment qu'aux États-Unis 29 % des individus ayant un problème de santé mentale ont déjà présenté un problème de consommation au cours de leur vie alors que cette prévalence est évaluée à 16 % pour l'ensemble de la population. La prévalence à vie des problèmes de consommation est estimée à 24% chez les sujets présentant un trouble anxieux, à 32 % chez ceux qui présentent un trouble de l'humeur, à 47% chez ceux qui présentent un diagnostic de schizophrénie, à 61 % chez les personnes présentant un trouble bipolaire et à 84% chez celles qui présentent un trouble de personnalité antisociale (29).

Ainsi, nous retenons « sous l'angle » de l'individu, l'influence de la personnalité de celui-ci, ses capacités d'affirmation de lui-même et sentiment d'efficacité personnelle comme facteurs sources de développement d'addictions.

3.3. Facteurs liés à l'environnement

Notre environnement de vie nous façonne, créant notre devenir. Ce sont toutes les interactions avec notre sphère sociétale qui nous entraînent sur un chemin qui aurait pu être bien différent. Dans le domaine des addictions, les facteurs liés à l'environnement sont primordiaux. Ils peuvent être très protecteurs ou à l'inverse délétères pour l'individu.

3.3.1. Facteurs familiaux

L'attitude des parents et les habitudes familiales ont un rôle favorisant dans le développement de la survenue d'un usage nocif de substances psychoactives. Ce sont les liens familiaux qui sont mis en cause (7) (30).

En effet, la littérature montre qu'une ambiance familiale délétère, des relations conflictuelles des enfants avec leur père, symbole d'autorité le plus souvent, sont fréquemment retrouvées chez les sujets ayant développé des addictions (30). Le sujet est alors plus sensible au développement de troubles affectifs, de troubles du comportement dont notamment de l'agressivité.

Les facteurs liés à l'autorité familiale sont important dans le développement de l'individu. Ainsi, un père qui noie ses problèmes dans l'alcool, faisant également preuve de violence, que celle-ci soit orale ou gestuelle, entraînent un retentissement sur le psychisme du sujet. Ces perturbations entraînent des difficultés de régulation comportementale. Le sujet a alors des difficultés pour se socialiser, s'affirmer et se trouve alors en retrait social.

Le style d'éducation est aussi mis en cause. En effet, dans des familles à permissivité extrême, négligente ou au contraire à forte rigidité, l'usage de substances psychotropes est plus fréquent. Or plus un sujet s'initie tôt à la consommation de substances psychotropes, plus celui-ci risque plus tard de développer une consommation abusive de la dite substance, comme cela a été démontré pour la consommation d'alcool (26). Cette négligence des parents, ou leur trop grande permissivité, crée une situation favorable pour le développement de troubles psychopathologiques chez l'enfant (trouble affectif, trouble de socialisation) qui majore le risque possible de se tourner vers l'investissement de produits psycho-actifs lors de difficultés (30).

Les événements de vie sont aussi à prendre en compte dans le développement d'un individu. Certains événements sont des caps difficiles à accepter et dont il faut « guérir » pour continuer d'avancer. Une écoute et une prise en charge psychologique sont alors de bons moyens de continuer d'aller de l'avant. On pense surtout à la perte (séparation, abandon, divorce), au deuil d'un proche, aux maladies graves ou abus sexuels (viol et inceste) ainsi que la grossesse à l'adolescence.

Ces différents facteurs sont souvent liés à l'usage et l'abus d'alcool et à la consommation d'autres produits psychotropes dans l'enfance ou à l'adolescence. Pour autant, les familles ayant de multiples problèmes tels que ceux présentés précédemment ne sombrent pas toutes dans l'abus de substances.

Dans une famille, de bonnes relations entre individus, parents et enfants, des convictions religieuses et morales favorisent le renforcement positif dans les conduites de l'individu à l'adolescence. D'autres facteurs protecteurs existent : un niveau élevé d'intelligence, une bonne capacité à résoudre les problèmes, de bonnes compétences sociales, une bonne estime de soi, la présence de soutien familial... (30). Ces facteurs protecteurs sont surtout valables au moment de l'adolescence, période où l'adolescent cherche des limites et qui constitue le premier facteur *majeur* de risque d'usage de substance psychotrope.

3.3.2. *Le rôle des pairs*

L'adolescence est une période propice aux premières expériences, qu'elles soient motivées par la curiosité ou par la recherche de sensation. Ces expérimentations sont aussi pour eux un moyen d'entrer dans un groupe ou bien de s'affirmer au sein du groupe. Les groupes de pairs ont un rôle dans l'initiation à la consommation d'alcool ou autres substances psychoactives à l'adolescence (31).

Par la suite, le groupe a un rôle renforçateur de la consommation. En effet, pour être bien vu dans le groupe, il faut consommer, le refus entraînant le rejet. Les individus ayant des problèmes comportementaux, confronté à leur recherche d'identité, cherchent un regroupement en bande avec leurs normes. Ainsi, leur singularité est masquée par l'effet de groupe (30).

L'inconvénient, c'est que ces groupes favorisent l'augmentation des troubles des conduites et l'utilisation de produits psychotropes mais également leur désintégration de notre société avec la multiplication des conflits avec les pairs « normaux ».

L'image ou la représentation des jeunes sur l'usage de la substance psychotrope influe également sur sa consommation. Ceci plus particulièrement pour la cigarette. En effet, la consommation, dans un premier temps sous le contrôle du sujet, est festive et conviviale entraînant un renforcement positif de l'action de fumer. La dépendance se met progressivement en place et le sujet devient dépendant malgré lui. Celui-ci fume alors, non plus par plaisir, mais pour ne plus ressentir d'anxiété. Le renforcement négatif de la cigarette est alors présent.

Encouragé par les différents groupes avec lesquels il interagit, sa famille, ses amis, son groupe de pair, l'école, l'enfant adoptera alors ou non des conduites adéquates (32).

L'addiction/dépendance/abus résulteraient donc de la rencontre entre un individu ayant des facteurs de vulnérabilité, un environnement non protecteur voire favorisant et un produit ayant des propriétés apaisantes d'où son investissement. Les facteurs environnementaux, personnels et produits permettent donc de déterminer les individus à risque, pouvant permettre, lorsque cela est possible, la mise en place d'une prévention adaptée.

Une étude sur une population de 481 enfants de 10 à 12 ans d'une école primaire au Québec nous permet d'illustrer nos propos (24). Au niveau de la consommation de psychotropes, près de la moitié des enfants ont bu de l'alcool, 11,2% ont fumé, et 1,2% se sont déjà initiés au cannabis. L'étude s'est alors intéressée au profil des consommateurs et a défini trois profils :

- Le profil abstinent qui représente la non consommation de psychotropes dans les douze derniers mois,
- Le profil explorateur qui correspond à un enfant qui, dans les douze derniers mois, a fumé la cigarette une à deux fois par mois ou bien qui a bu quelques gorgées ou un verre d'alcool quelques fois dans l'année.
- Le profil à risque correspond lui à un enfant qui fume la cigarette toutes les semaines ou tous les jours ou qui a bu un verre d'alcool tous les mois ou plus ou qui a consommé du cannabis. Il en ressort le tableau suivant. Figure 5

		Abstinent 1	Exploratoire 2	À risque 3	F
Caractéristiques personnelles	Estime de soi	25,03 (é.t. 4,7)	23,17 (é.t. 4,8)	22,63 (é.t. 6,3)	8,85 *** (1>2,3)
	Problèmes intériorisés	12,11 (é.t. 7,5)	14,67 (é.t. 9,3)	15,05 (é.t. 9,0)	7,61 ** (1<2,3)
	Problèmes extériorisés	11,3 (é.t. 7,0)	16,47 (é.t. 8,2)	19,87 (é.t. 10,0)	25,04 *** (1<2<3)
Caractéristiques familiales	Engagement parental	25,17 (é.t. 5,9)	22,35 (é.t. 6,8)	21,29 (é.t. 4,6)	10,85 *** (1>2,3)
	Pratiques éducatives inconstantes	5,73 (é.t. 3,9)	6,46 (é.t. 4,1)	8,04 (é.t. 4,9)	4,27 * (1<2,3)
	Supervision parentale	5,34 (é.t. 5,9)	7,39 (é.t. 5,0)	11,36 (é.t. 6,3)	15,86 *** (1>2>3)
	Pratiques éducatives positives	17,82 (é.t. 4,3)	16,31 (é.t. 5,3)	14,50 (é.t. 5,1)	7,19 *** (1>2,3)
Caractéristiques sociales	Coopération	16,69 (é.t. 2,9)	14,94 (é.t. 3,5)	13,87 (é.t. 3,9)	15,73 *** (1>2,3)
	Affirmation	15,78 (é.t. 3,1)	14,31 (é.t. 3,2)	13,26 (é.t. 4,2)	11,76 *** (1>2,3)
	Autocontrôle	13,77 (é.t. 3,7)	12,14 (é.t. 3,9)	11,87 (é.t. 4,4)	8,23 *** (1>3)
	Empathie	17,38 (é.t. 3,0)	16,08 (é.t. 3,4)	14,13 (é.t. 4,1)	12,00 *** (1>2>3)
	Nombre d'amis qui fument la cigarette	0,19 (é.t. 0,7)	0,97 (é.t. 3,3)	1,74 (é.t. 2,9)	10,00 *** (1<2,3)
	Nombre d'amis qui consomment de l'alcool	0,35 (é.t. 1,2)	1,84 (é.t. 3,8)	2,58 (é.t. 2,9)	21,01*** (1<2,3)
	Nombre d'amis qui consomment du cannabis	0,02 (é.t. 0,1)	0,38 (é.t. 2,1)	1,09 (é.t. 2,9)	7,77*** (1<2<3)

Figure 5 : Caractéristiques personnelles, familiales et sociales selon le profil de consommateurs.

(M. Laventure, 2009) (24)

Ainsi, sur le plan personnel, les abstinentes présentent une estime de soi plus élevée que ceux s'étant initiés aux psychotropes. Ils présentent également moins de troubles intériorisés tel que l'anxiété et dépression, ainsi que moins de troubles extériorisés tels les troubles de l'attention et l'hyperactivité (TDHA) ou bien encore les conduites d'opposition. Ces troubles sont surtout retrouvés chez les initiés, le groupe à risque présentant par ailleurs davantage ces troubles que les explorateurs.

Sur le plan familial, l'étude montre que plus les sujets ont une consommation à risque, plus on retrouve une faible vigilance parentale avec des sorties tard le soir ou bien sans que les parents ne soit informés. Pour les abstinentes, il est montré que les parents les aident et les accompagnent davantage dans leurs activités sociales et scolaires, qu'ils seraient plus

constants pour l'application des règles à la maison et favoriseraient les conduites adaptées en récompensant les actions positives.

Sur le plan social, l'étude montre que les abstinents ont également de meilleurs compétences sociales par rapport au deux autres groupes. Il en est de même pour le groupe des explorateurs par rapport au groupe à risque. Les abstinents s'affirmeraient plus positivement, contrôlèrent plus facilement leurs humeurs et agressivités et seraient également plus empathiques avec leurs pairs. Il ressort donc de moins bonnes compétences sociales pour les deux autres groupes.

Enfin, on peut également noter que l'environnement influe sur le groupe à risque. Ainsi, ceux-ci ont un plus grand nombre d'amis qui fument la cigarette, qui consomment de l'alcool ou encore du cannabis que les groupes des explorateurs et abstinents.

Cette étude permet de bien illustrer les divers facteurs qui influent sur la consommation précoce de psychotropes. On retrouve bien l'influence de la vie familiale, des pairs, des facteurs propres à l'individu tels la dépression et l'anxiété.

Quelques témoignages sont également rapportés. Certains sont très parlants sur le/les facteurs qui les ont poussés à consommer. En voici quelques-uns :

Kim, 12 ans : « Vers la fin juillet dans un party, la mère de mon ami nous avait acheté des coolers et des poppers. On était tous...Wow !! C'est sûr que ce n'était pas des grosses bières, c'était juste des coolers, mais l'effet était là... » (Consommation festive, plaisir)

Maxime, 11 ans : « Y'a plusieurs de mes amis qui en consomment. J'ai dit : « je veux essayer moi aussi ». Mais là ce n'était pas pour me saouler, je ne suis pas alcoolique. Pendant que je bois, j'aime ça, je me sens bien, j'aime le goût. »

Sabrina, 12 ans : « Après avoir consommé du pot (cannabis), je ne vois pas noir, la vie plate, les jours de pluie. Je vois des éléphants roses partout... ». (Consommation auto-thérapeutique)

L'histoire de Marie, 12 ans : Elle présente des traits dépressifs. Elle affirme se sentir triste régulièrement et pleure souvent. De nombreux changements ont eu lieu dans les trois dernières années de sa vie. Déménagement, divorce et décès. Elle se trouve moins douée que ceux de sa classe et pense que personne ne l'aime. Elle a peu d'amis de son âge et n'a qu'une bonne amie de 13 ans. Elle a peu de contact avec ses parents qui sont souvent absents à cause de leur travail.

Marie a consommé sa première cigarette à 9 ans en compagnie de sa sœur (12 ans) et des amis de celle-ci. Elle était curieuse et ne voulait pas se sentir rejetée. Elle a ensuite continué de consommer une à deux fois par semaine et se procure les cigarettes par sa sœur. Ses parents ne savent pas qu'elle fume et elle craint de se faire surprendre. Pour ce qui est de l'alcool, elle s'est initiée à l'âge de 10 ans lors d'une visite chez son amie dont les parents lui

en ont proposés. Au moment de l'étude, elle consommait tous les mois et depuis qu'elle a remarqué que cela la rendait moins triste, elle en consomme davantage. « C'est un peu ça qui m'a fait boire de l'alcool en premier, parce que dans ce temps-là tu oublies tes soucis. Mais ils sont encore là le lendemain par exemple. C'est la même chose pour le pot, j'étais désespérée et je ne savais pas quoi faire. »

Elle s'est également initiée au cannabis à 11 ans, ceci d'autant plus facilement que son père fume un joint par jour sans se cacher des enfants.

Dans ce dernier exemple, on retrouve des difficultés personnelles qui ne sont pas encore guéries. La perte d'un proche, la séparation de ses parents et un déménagement ont entraînés la perte de tous les repères de cette jeune fille qui s'est retrouvée sans réel soutien. De plus, un milieu familial favorisant est présent, peu de vigilance autour des enfants, pas de prise en charge des traumatismes psychologiques induits par la séparation de proches et consommation régulière du père de substances psychotropes devant les enfants.

La présence du groupe de sa sœur a favorisé sa consommation de tabac ainsi que les parents de son amie pour sa consommation d'alcool. Le facteur produit est également retrouvé. La consommation d'alcool lui permettant d'oublier temporairement ses soucis, elle a d'autant plus investi ce produit. On retrouve à nouveau ici une consommation de substances psychotropes à visée auto-thérapeutique.

3.4. Représentation :

Ce schéma résume le développement de l'addiction :

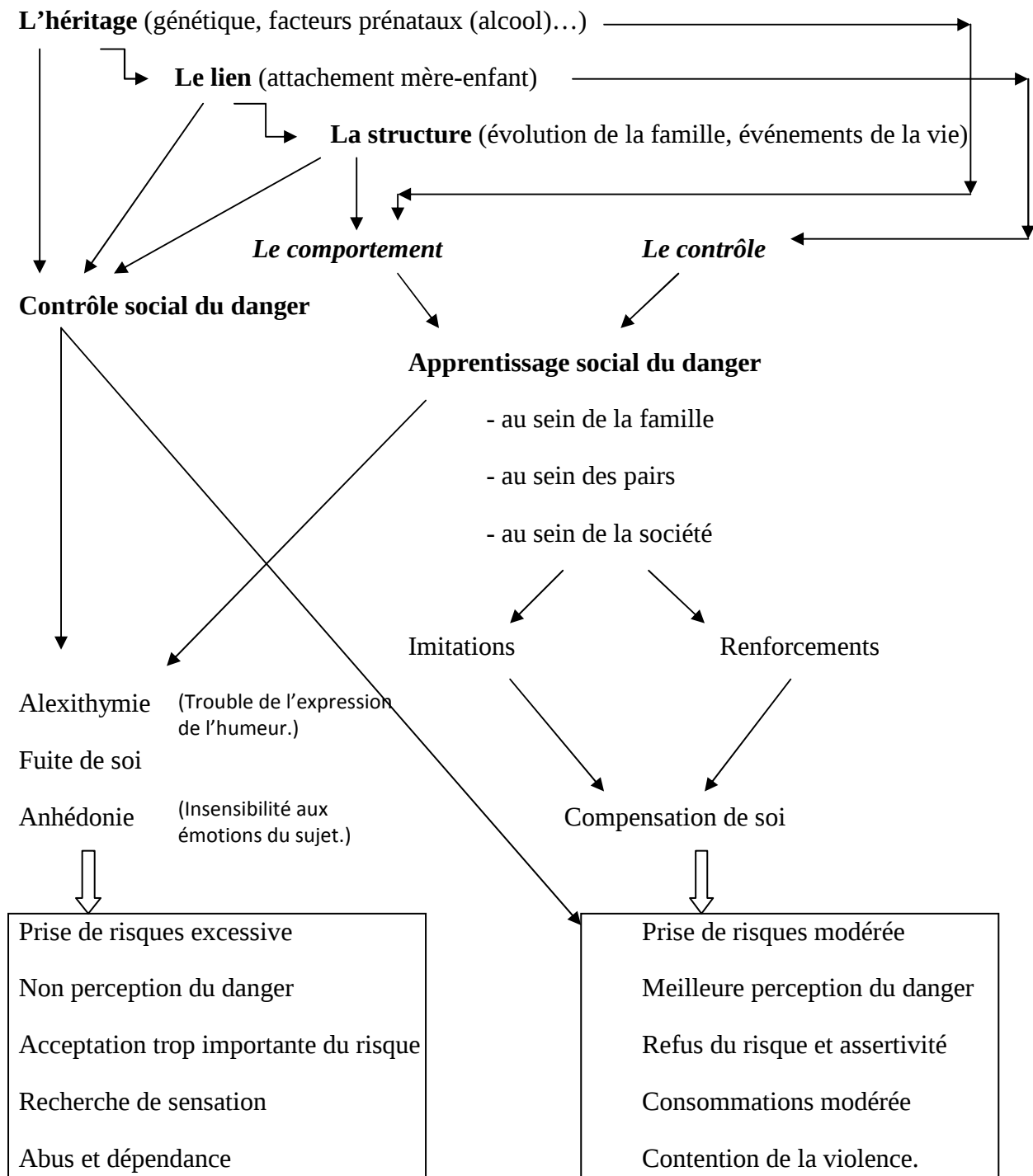


Figure 6 : La cascade du développement ou non de conduites à risques.

(Cupa D et al., 2010) (33)

Un autre système met en avant 5 étapes majeures pour le développement de trouble des conduites (34).

Etape 1 : Un traumatisme désorganisateur

Soit précoce dans la petite enfance, soit plus tardif : carences, séparations familiales, milieu traumatique...

Etape 2 : Des assises identitaires fragiles

Construction de la personnalité selon deux axes : l'axe narcissique ou les capacités d'autonomie.

Etape 3 : La tentative de lutter contre l'angoisse par une maîtrise

Maîtrise d'un comportement, d'un produit, d'un objet partiel, d'un néo besoin.

Etape 4 : La recherche de sensation et la quantité

Besoin de nouveauté, ordalie, recherche de stimulations

Etape 5 : Besoin d'une décharge rapide

Pauvreté des rêves ; restriction de l'imaginaire ; prédominance d'activités physiques tel que mouvements de postures, balancements, froisser, jeux de stylo...

Illustration par un cas clinique : (35)

Max, 15 ans, est issu d'une famille aisée. Il vit avec sa sœur, sa mère et son beau-père. Ses parents ont divorcé lorsqu'il avait 3 ans, sa sœur et lui restant vivre avec leur mère et sont reçus un week-end sur deux chez le père. Trois ans plus tard, son père tombe gravement malade et décède en quelque mois d'un cancer. Max s'en souvient comme d'un moment difficile, d'autant plus que sa mère venait de recevoir une promotion et était beaucoup moins présente à la maison. Deux années passent avant que la mère se remarie et il s'entend plutôt bien avec son beau-père. Sur le plan scolaire, Max a toujours eu de bons résultats et n'a jamais redoublé. Il dit cependant avoir un peu de mal avec les professeurs depuis le collège et se retrouve en conflit avec eux sans pour autant avoir été suspendu ou exclu. Sur le plan social, il a deux meilleurs amis et une petite amie depuis quelques semaines.

Sur la consommation de substances, au cours des douze derniers mois, il a consommé du cannabis et de l'alcool de façon occasionnelle (environ 1 fois par mois). Pour l'alcool, il lui arrive de consommer au moins 5 bières et quelques joints avec des amis mais pas plus d'une fois par mois. Il consomme dans un but festif, pour essayer ou pour le plaisir.

A 15 ans, il n'a pas été diagnostiqué d'abus ou de dépendance pour les deux substances consommées. Pour l'alcool, il est trouvé deux critères, la tolérance ainsi que la consommation de quantités plus importantes que prévu. Il est au cours de cet entretien évalué également par le questionnaire MMPI-A abrégé. (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory : test de santé mentale et de personnalités.*)

Il est évalué une deuxième fois à l'âge de 18 ans. Il est nettement plus assuré et un brin provocateur. Concernant sa vie affective, Max est resté 1 an avec sa petite amie avant de se séparer d'un commun accord à l'âge de 16 ans. Quelques mois plus tard, un de ses proches décède et sa sœur quitte le domicile pour poursuivre ses études à l'étranger. Il décrit cette période comme particulièrement difficile et témoigne d'un ressenti de solitude et d'isolement depuis plus d'un an. Il a cependant une vie sociale plutôt active. Il sort en soirée, a de nombreux amis, également consommateurs de drogues. Il continue de se battre assez souvent et a participé à plusieurs vols ou actes de vandalisme, dont un pour lequel il est en attente de jugement. Sur le plan scolaire, Max présente une baisse importante des résultats scolaires ainsi qu'un absentéisme et des retards fréquents.

Au niveau de la consommation de substances, Max a fortement augmenté sa consommation d'alcool et de cannabis, à laquelle s'est ajouté le tabac et il s'est expérimenté à l'opium. Lors de cette consultation, Max fume 10 cigarettes par jour. Sa consommation de cannabis est passée d'un usage occasionnel à un usage quotidien avec plus de dix joints par jour. Sa consommation d'alcool est également devenue régulière avec de la bière et du vin au moins trois fois par semaine et de l'alcool fort le week-end. Chaque consommation est associée à une quantité très élevée à chaque prise (4 verres de vin, plus 10 bières et plus de 5 verres d'alcool fort). Il présente des ivresses au moins trois fois par semaine.

Max consomme avec ses amis mais est également passé à une consommation solitaire et ce, pour les trois substances. Il maintient le fait que sa consommation d'alcool ainsi que celle de tabac sont uniquement motivées par le plaisir. Il explique également qu'au-delà du plaisir, le cannabis lui permet de se calmer et de l'aider à s'endormir le soir.

Evaluations :

A 18 ans, Max présente une double addiction à l'alcool et au cannabis :

Cannabis et alcool : 3 critères positifs (DSM IV), la tolérance (D1), la consommation plus importante que prévu (D3) et le temps passé à se procurer le produit (D5).

Les données obtenues à partir du MMPI-A et du Rorschach SI (évaluation psychologique projective) se rejoignent. Max présente de nombreuses caractéristiques qui évoquent des traits de personnalité et modalités de fonctionnement de type paranoïaque. (Idées de persécutions, méfiance excessive et agressivité dans les relations interpersonnelles, hypervigilance, susceptibilité, rigidité, mécanisme de projection et d'interprétation, fragilité de l'adaptation à la réalité).

Il est relevé par ailleurs une dimension de manque de contrôle de soi sur le plan cognitif et comportemental. (Défaut d'inhibition, difficulté de contrôle de ses émotions, suractivité comportementale, tempérament coléreux, impulsivité). Cette dimension favorise l'apparition de troubles des conduites caractérisés par des conduites agressives avec bagarres fréquentes, actes de vandalisme, vols, absentéisme scolaire.

Commentaire du cas :

Lors de la première rencontre avec Max, sa consommation était occasionnelle, en groupe et les motifs étaient l'expérimentation et le plaisir. Sa consommation n'était pas alors considérée comme problématique.

Le décès du père est un événement de vie constituant un terrain fragilisant. Cependant, il est fort probable que les événements négatifs ayant eu lieu entre les deux, rupture sentimentale, décès d'un ami proche, départ de sa sœur, aient précipité le recours aux substances.

Max déclare chercher dans le cannabis un moyen de se calmer. Il s'agit ici de l'effet sédatif du cannabis comme moyen d'apaiser l'hypervigilance inhérente à son activité idéationnelle, mais aussi d'être moins en proie à ses difficultés de contrôle émotionnel et comportemental.

D'autre part, la consommation d'alcool a un double rôle chez Max. Elle permet de potentialiser l'effet sédatif recherché du cannabis lorsqu'il consomme seul et permet également de lever les inhibitions, facilitant les échanges sociaux en groupe, qui sont chez Max naturellement freinés par une méfiance excessive envers les autres. Mais l'alcool favorise en même temps la perte de contrôle, l'agressivité et l'impulsivité auxquelles Max est prédisposé.

Nous en concluons que Max utilise les effets de l'alcool et du cannabis comme moyen auto-thérapeutique pour pallier les difficultés liées à sa problématique psychopathologique. Les propriétés de ces deux substances et l'addiction qui s'installe viennent renforcer les difficultés auxquelles il tente d'échapper. Il en résulte un décrochage scolaire qui est l'un des indicateurs principaux de la nécessité d'une consultation spécialisée.

4. Modèle psychologique/psychiatrique

Des facteurs psychologiques et psychiatriques entrent aussi en jeu dans la compréhension du développement des addictions. Sur les nombreux modèles existants (modèle cognitivo-comportemental, modèle biopsychosocial, modèle de la recherche de sensation de Zuckerman, modèle de la théorie du renversement psychologique de M Apter...), nous allons en développer les principaux.

4.1. L'approche cognitivo comportementale

Cette approche est basée sur l'apprentissage et le traitement des informations de la pensée. Cette évolution impacte trois domaines de notre existence : le comportemental, le cognitif et l'émotionnel.

4.1.1. Le conditionnement pavlovien

Ce conditionnement est extrêmement simple. Il repose sur le principe qu'un stimulus conditionné entraîne une réponse de même type. De cette façon, pour un fumeur, une boîte d'allumette, un briquet, ainsi que les lieux associés par l'individu à sa consommation de tabac vont entraîner une action conditionnée, en l'occurrence ici fumer. Par exemple, aller sur le balcon entraîne le réflexe de fumer une cigarette, voir une seringue entraîne injection de drogues.... Ceci permet également de donner un argument en faveur de l'idée que la rechute est facile, même après une longue période d'abstinence.

Bien que simpliste, ce raisonnement montre qu'un usage répété entraîne une mémorisation par le sujet, favorisant la consommation de substances psychoactives. Ceci peut d'ailleurs être rapproché du système de récompense développé ensuite.

4.1.2. Le conditionnement skinnérien

Ce conditionnement repose sur le fait que l'homme, par ses actions, agit sur son environnement et entraîne des conséquences bénéfiques ou non. Connaissant la conséquence, celui-ci modifie alors ou non son comportement. Ainsi, lorsque les conséquences de l'action sont positives pour l'individu, cela le renforce dans son comportement. A l'inverse, des conséquences jugées déplaisantes le poussent à changer son action.

Concrètement, prenons le cas le plus simple de la cigarette. Comme nous l'avons vu, la première cigarette est fumée entre amis, avec une sensation de plaisir due à la nicotine ($t_{1/2}$ courte). L'aspect convivial et plaisant de cette première prise entraîne donc le renforcement positif de l'individu. Ceci fournit à la personne du plaisir, ce qui entraîne donc l'activation du système de la récompense et le pousse à la reconduite de sa consommation. Celui-ci a donc pleinement le contrôle de sa consommation au début et fume donc par plaisir sans notion de dépendance.

Mais l'organisme s'adapte vite au produit, ce qui entraîne alors des sensations de malaises qui disparaissent par la prise. L'individu ne fume donc plus par plaisir, mais pour ne plus se sentir mal. Il s'agit là du renforcement négatif. L'individu devient alors, après conditionnement de son organisme, dépendant au produit.

4.1.3. La théorie de l'apprentissage social

Cette théorie met en avant la sphère de la cognition, ou plus simplement comment l'individu s'adapte à des stimuli. Cette théorie repose sur le fait que l'anticipation est fondamentale chez l'homme. En effet, le modèle simpliste de Skinner n'est pas suffisant, le choix du comportement étant également déterminé par la conscience du sujet et son anticipation. Il y a donc une notion de liberté qui doit être prise en compte.

Ainsi, chez les adolescents fumeurs, le besoin et le désir de fumer sont renforcés par les motivations, les croyances liées au rôle et à l'usage social du tabac. Cela fait grand, ça permet de s'intégrer à un groupe, une bande, de se socialiser.... Les groupes, bandes répondent aux besoins des adolescents car elles reproduisent une microsociété en marge de celle des adultes qui leur permet d'imposer des idées, des valeurs et où la cigarette a un effet d'autorégulation (apaisement des tensions, gestion des difficultés interpersonnelles, développement des rapports amicaux formels) (36).

4.1.4. La théorie cognitive

Ce système se rapproche de celui de l'apprentissage social. En effet, celui-ci repose également, comme son nom l'indique, sur la cognition du sujet. Ainsi le cerveau enregistre les informations liées à des événements et les conserve à long terme. Ensuite, des actes, des situations ou bien des émotions semblables à celles vécues précédemment activent les savoirs acquis qui sont alors utilisés par le cerveau et réactualisés.

Dans ce modèle, le sujet est actif car son cerveau, de façon inconsciente ou non, traite les informations du vécu et les transforme en représentations, en images capables de déclencher ou de favoriser un ou des comportements. Pour cette théorie, l'interaction entre des situations où le sujet est fragilisé psychologiquement, un type de personnalité et un stimulus déclenchant explique la dépendance, qui constitue alors pour le sujet une modalité de solution. Le traitement consiste alors en une thérapie cognitivo-comportementale pour restructurer les schémas de pensée de l'individu.

4.2. La théorie générale de l'addiction et du système d'action d'E. LOONIS

Eric Loonis a développé cette théorie en se basant sur le concept de système d'actions. Selon ce modèle, toutes les activités de la vie quotidienne remplissent deux fonctions : une fonction pragmatique d'adaptation au monde et une fonction appelée « pragmalogique » d'adaptation à soi, c'est à dire de gestion hédonique. (Gestion de son plaisir).

Dans le cadre de cette seconde fonction, nos activités sont appelées « actions » et elles forment entre elles un système d'action qui représente la face cachée du système d'activités observées en surface. Ce système d'actions se définit selon la qualité du surinvestissement d'une action particulière au détriment des autres, sa variété et la possibilité de remplacer une action par une autre.

Suivant ce modèle, les addictions se répartissent sur un continuum qui part des Addictions de la Vie Quotidienne (AVQ) jusqu'aux addictions pathologiques, les modalités d'organisations du système d'actions de l'individu rendant compte de sa place sur ce continuum.

Aux deux extrémités du continuum sont décrits d'une part un système d'actions équilibré, avec peu de surinvestissement d'action, une grande variété d'actions disponibles et une grande facilité de substitution entre les actions et d'autre part, du côté des addictions pathologiques, le système d'actions se caractérise par un fort surinvestissement de l'activité addictive, qui correspond à une action de gestion hédonique privilégiée, un manque de variété des actions et une difficulté de substitution entre les actions.

Pour E. LOONIS, le système d'actions est construit durant l'enfance, il est l'héritier du système d'actions des parents, des modèles culturels, de son développement et lié à la construction narcissique du sujet. La faiblesse narcissique que la clinique reconnaît chez les individus correspond alors à la désorganisation de leur système d'actions engendrant dépression et baisse de l'estime de soi.

Selon E. LOONIS, ce modèle permet de comprendre toutes les addictions, avec ou sans drogue, comme étant le dérapage d'un système de gestion hédonique lié à des conditions cérébrales qui déterminent une souffrance psychique intrinsèque.

4.3. Les théories du risque recherché

Il existe plusieurs théories sur le risque recherché, celle de Pedinielli, celle de Zuckerman.... Ces théories se basent sur le fait que le risque est recherché, et non pas un effet indésirable de la recherche de substance, de plaisir ou d'apaisement. En effet, à côté de ces conduites à risques telles que les addictions, les tentatives de suicide et certaines conduites d'automobiles où le risque est dénié, il existe des comportements centrés sur le défi du risque. On pense ainsi aux sports extrêmes, saut à l'élastique, cascade.... L'axe nouveau est donc la prise en compte de la recherche délibérée et de l'affrontement à un danger vital non maîtrisé.

Deux réalités cliniques ressortent de ceci. Dans la première, les confrontations volontaires au danger sont dues à la fascination du sujet pour le risque. La non-maîtrise de celui-ci et sa

maximalisation éventuelle font qu'une conduite devient à risque. Pour la seconde, le déni du risque est au premier plan dans des conduites potentiellement risquées.

La conduite du jeu pathologique permet de bien illustrer la complexité de l'imaginaire du risque en quatre composantes. Le plaisir d'une prise de risque où le hasard et le risque sont peu contrôlables suscite un espoir auquel le jeu fournit une réponse immédiate. La confrontation au hasard, considéré comme le destin, transforme le hasard en nécessité. Le jeu entraîne alors la production de sensations fortes, avec l'installation de quasi-automatisme sans possibilité de s'arrêter, de tension, attente, immobilisation du temps, élation (exaltation narcissique) ou dépression.... Et enfin, la possibilité de répétition immédiate annule ce qui s'est passé avant et permet de tout remettre en cause d'un coup (37).

Ce témoignage d'un joueur en est l'exemple même. « Le moment le plus excitant c'est quand je perds le plus, où je suis le plus en danger. Tout dépend d'une donne. Quand j'ai beaucoup gagné, je joue encore plus cher.... j'ai besoin de ça ! Si j'ai de l'argent devant moi ça m'intéresse pas de le jouer. J'ai besoin d'être mal à l'aise ou de trouver un plaisir intense ou de vivre dangereusement [...] j'aime frôler le précipice en permanence quand je joue. C'est comme ça que je prends mon pied ». Dans ce cas, c'est bien la majoration active du risque qui apporte le plaisir, et ceci sans déni, ni tentative de maîtrise.

La question de risque, objet recherché par ces conduites, n'étant pas un critère retenu par les psychopathologues classiques, était perçue comme répondant à une autre fin, le plaisir, l'annulation de souffrance....

Selon Pedinielli, l'interprétation psychopathologique fait appel à quatre modèles différents complémentaires. Pour simplifier, seul le modèle de l'ordalie sera développé. Ces modèles ont en commun l'existence de troubles identitaires, la promotion d'une coïncidence (identification) avec le Moi-idéal, et la tentative d'éviter l'assujettissement à l'objet. (37)

- *Le modèle de l'ordalie*

Pour bien comprendre, nous allons définir l'ordalie. Celle-ci désigne des pratiques judiciaires anciennes consistant à soumettre un sujet à une épreuve particulièrement difficile, telle que marcher sur des braises, plonger sa main dans un liquide brûlant, mettant en jeu l'intervention de la puissance divine. Si le sujet dominait l'épreuve, il était considéré comme innocent du crime qui lui était reproché, car seule la puissance divine pouvait lui avoir permis de réussir l'épreuve.

Ce modèle permet de comprendre, non plus l'intimité du rapport à l'objet, mais la place qu'occupe l'action dans le rapport du sujet à son identité. La sensation du risque est liée à

l'éventualité de la destruction de soi et à la dimension héroïque. Une conduite répétée de mise en péril devient ordalique par la place occupée dans l'économie psychique et l'imaginaire du sujet (37). L'ordalie est définie comme des actes répétés de mise à l'épreuve, de prise de risque, visant une régénération par la confrontation à la mort qui possède pour eux un statut particulier.

Pour Pedinielli, ce modèle met en avant que la destruction de soi n'est pas recherchée d'emblée par le sujet mais c'est l'interrogation sur soi et sa destinée qui en est à la base. Le sujet tente de maintenir son identité en considérant que sa survie est en quelque sorte une autorisation d'être et de vivre, sans oublier le triomphe mégalomane de la confrontation à une expérience mortelle.

Cependant, comme pour l'usage de substances, l'effet que le triomphe procure se dissipe. L'individu choisit donc de réitérer son comportement. Trois sources seraient à la base de la répétition : la compulsion de répétition inhérente à la pulsion de mort, la jouissance mégalomane de triomphe sur l'objet et encore l'échec de la durabilité de l'effet identifiant de la conduite.

Pour R.I.F. Brown et d'autres auteurs comme S. Peele, E. Loonis, L. Fernandez, une addiction n'est jamais inéluctable. En effet, celle-ci suit un processus qui débute avec une initiation de l'individu, que l'on peut considérer comme une révélation au vu de la place mythique qu'elle occupe lorsque l'on parle des premières expériences. Il se met ensuite en place des habitudes de prises et en parallèle, l'individu est conditionné, favorisant l'addiction au long court. (cf le système de récompense). La sortie de l'addiction est possible, nécessitant la volonté du sujet et la réorganisation des processus cognitifs de celui-ci.

5. Le système de la récompense

Le système limbique est impliqué dans la régulation de l'humeur et de nos émotions. Il est composé de l'hypothalamus, de l'hippocampe et de l'amygdale. Il est le lieu où nos réactions cérébrales les plus primaires naissent, telles que se nourrir, réagir aux agressions, se reproduire (31). Celui-ci intervient dans le circuit dit de la récompense.

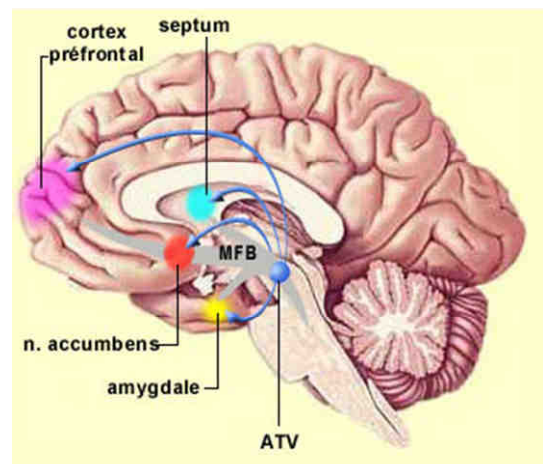


Figure 7: Le système de la récompense.

Ce circuit est composé du cortex pré frontal (CPF), centre des émotions, de l'aire tegmentale ventrale (ATV) qui contient des neurones à dopamine, du noyau accumbens (ACC) au sein

duquel se projettent les neurones de l'ATV, de l'amygdale et de l'hippocampe qui interviennent dans l'apprentissage de la récompense et sa mémoire. Figure 7

Dans l'état actuel de nos connaissances, c'est donc ce système dopaminergique méso-limbique qui est le cœur du circuit dit de récompense. La dopamine est considérée comme le neuromédiateur du plaisir car il est au centre du système de récompense. Pour autant, ce n'est pas le seul neuromédiateur du système de récompense. En effet, les endorphines (enképhaline), l'acétylcholine, la sérotonine, le GABA et le glutamate ont également leur rôle.

Ce système vise à favoriser et renforcer les actions positives naturelles de l'être humain telles que les besoins indispensables à la survie de l'espèce, nutrition et reproduction, par des sensations agréables ou de plaisir. Il intervient également dans les processus motivationnels des individus en procurant de l'autosatisfaction lors de certaines actions ou événements tels que la réussite sportive, la musique...

La libération de la dopamine peut être d'origine naturelle mais également d'origine artificielle par l'usage de substances psychotropes. De nombreux psychotropes tels que l'alcool, les opiacés, les psychostimulants, les benzodiazépines, la nicotine peuvent ainsi induire la libération de dopamine au niveau des voies méso-limbiques en court-circuitant les voies naturelles par la stimulation de leurs propres récepteurs cérébraux. Cette forte libération de dopamine entraîne, dans un second temps, le besoin impérieux de la substance lorsque l'effet diminue, encore appelé craving. Il s'ensuit alors un investissement de l'individu dans la recherche de la substance, le conduisant ensuite vers l'abus et la dépendance et la présence de symptôme de sevrage en cas d'arrêt (38).

5.1. Le système réactif

Ce système du circuit de récompense est dit réactif car il fonctionne en signalant à l'individu les perspectives immédiates de plaisir ou douleur qui pourront être ressenties. Cela joue donc sur le comportement de l'individu par l'augmentation de sa motivation pour l'obtention du plaisir ou au contraire pour éviter cette douleur.

C'est par exemple ce qui se passe lors du syndrome de sevrage. Le sujet se sent mal et ce système va engendrer un processus intellectuel sur où et comment il peut se procurer ce produit dont il a tant besoin.

Le système réactif est composé de l'aire tegmentale ventrale, où sont présents les corps cellulaires des neurones dopaminergiques, du noyau accumbens ainsi que de l'amygdale qui est connectée à ces deux structures. Figure 8. La récompense d'action « positive » ressentie comme du plaisir ou sensation agréable correspond en pharmacologie à la libération intermittente de dopamine vers le noyau accumbens.

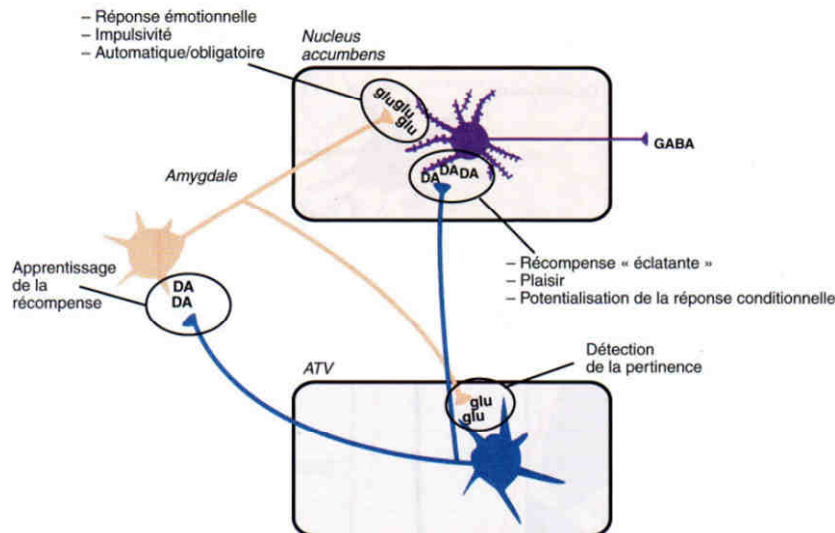


Figure 8 : Le système de récompense réactif.

(Stahl, 2010) (38)

Les connexions dopaminergiques de l'amygdale permettent à celle-ci d'enregistrer ce plaisir et de l'associer à un événement et à un environnement. Ainsi, le retour de connexion de l'amygdale vers l'ATV permet l'analyse et l'association à un plaisir antérieur. De cette façon, le corps se souvient de ce qui déclenche cette sensation de plaisir. C'est pourquoi, le sujet anticipe le plaisir qu'il connaît et ressent un bien être avant même de ressentir le plaisir car il sait ce qu'il va recevoir. Cela se traduit par une forte libération de dopamine de l'ATV vers le noyau accumbens pour la réalisation de l'acte rendant la récompense concrète.

Les connexions de l'amygdale vers le noyau accumbens lui indiquent que des souvenirs émotionnels ont été déclenchés par des stimuli internes ou externes, donnant l'ordre d'action immédiate, sans réflexion, de passage à l'acte (38). Lorsque le sujet s'expose de façon répétée au produit, le corps via ce système va intégrer cette composante et apprendre à déclencher des conduites délétères de recherche du produit. Ce comportement est également favorisé par la sensation de craving ou le syndrome de sevrage.

Une fois qu'une addiction est installée, le sujet utilisant cette connexion est totalement sous l'emprise du produit car il n'est alors plus capable de faire un choix d'action ni même de penser aux conséquences à moins d'une forte volonté (cf système réflexif).

5.2. Le système réflexif

Ce système a pour but l'intégration de données afin de décider si l'action est pertinente ou non. Elle permet au sujet de faire un choix en pesant par exemple ce qu'il obtient à court terme, par rapport à ce qu'il gagne s'il choisit l'attente ou un autre comportement.

Ce système est composé de connexions qui descendent du cortex préfrontal vers le noyau accumbens. Figure 9. Les afférences stimulantes envoyées par le système de récompense réactif (en bas) sont régulées par les fonctions supérieures à travers le système de récompense réflexif. Ce système consiste en des projections envoyées par le cortex préfrontal vers le nucleus accumbens. Parmi celles-ci : les projections en provenance du cortex orbitofrontal (COF) impliquées dans la régulation des impulsions, les projections provenant du cortex ventromédian (CPFVM) qui interviennent dans la régulation des émotions et celles en provenance du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) qui joue un rôle dans l'analyse des situations et la prise de décision d'accomplir une action (38).

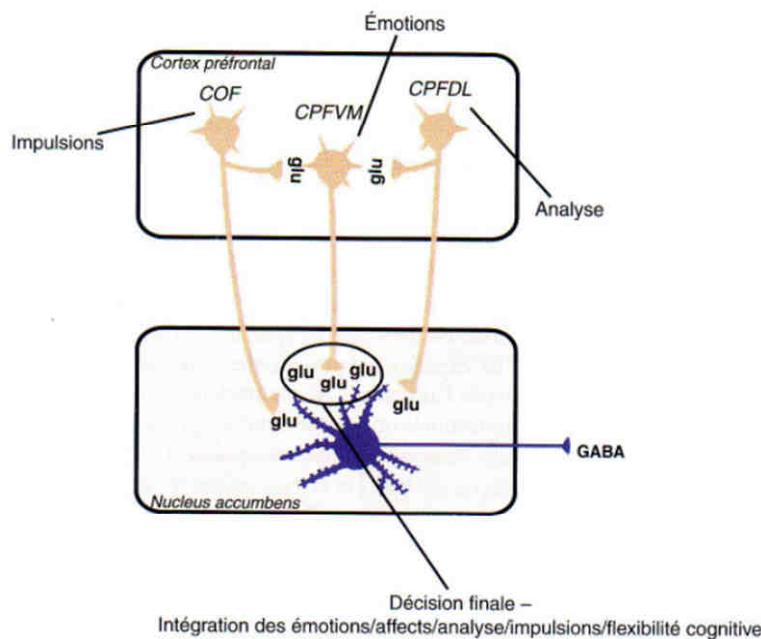


Figure 9 : Le système de récompense réflexif.

(Stahl, 2010) (38)

Selon S. Stahl, ces projections impliquées dans la régulation des impulsions, dans l'analyse des situations et dans l'intégration des expériences antérieures de récompense ou de punition, permettent alors au sujet le choix de s'opposer à l'action ou non. Dans notre cas, le sujet a donc à ce moment le contrôle entre continuer la recherche de substances ou bien s'y opposer. Le mécanisme consiste donc au blocage, par la volonté du sujet, du système de récompense réactif.

Pour Stahl, ce système est élaboré en parallèle de l'évolution du sujet. Celui-ci serait entretenu au cours du temps selon notre évolution psychique, nos expériences, nos règles sociales et de l'apprentissage qu'il peut être bénéfique de réfréner des plaisirs actuels en faveur de bénéfices futurs.

Ainsi, la femme enceinte fumeuse qui pense au bien être de son enfant, trouve une motivation forte pour l'arrêt du tabac. En effet, elle réduit ainsi les risques de problèmes de développement du fœtus et de son développement futur, elle réduit le risque de complications pour elle-même (HTA, éclampsie). (Sans compter tous les autres bienfaits retrouvés tels que retrouver du goût, de l'odorat, des dents propres, une haleine correcte...).

Ce système permet donc de pouvoir s'opposer au système réactif et de choisir, de donner forme, à la réponse finale du système de récompense en orientant, par sa volonté, cette récompense vers des comportements et buts bénéfiques à long terme, tel que la volonté de résister aux drogues. C'est d'ailleurs pour cela qu'il est bien connu que la grossesse est un moment favorable chez une toxicomane pour l'arrêt d'usage de stupéfiants. Bien développé, le système de récompense réflexif permet à l'individu de cultiver des activités apportant des récompenses plus naturelles comme le développement d'une carrière, des liens sociaux et familiaux, la recherche de succès, etc.

Nous allons maintenant nous intéresser plus spécifiquement à l'addiction alcoolique, très courante et encore tabou au sein de notre société française. Bien que cette addiction soit connue depuis bien longtemps, sa prise en charge demeure de nos jours toujours problématique avec des résultats mitigés. Aujourd'hui, de nouveaux espoirs de traitement plus efficaces suscitent de fortes attentes chez les sujets alcooliques et les addictologues.

Partie 2 :

L'addiction alcoolique

1. Epidémiologie

1.1. Données de la consommation française

La France est connue pour sa consommation d'alcool, celle-ci faisant partie intégrante de la culture française. En 2006, la consommation en France d'alcool pur par habitant de 15 ans et plus s'élevait à 12,5 litres. La France se plaçait alors en 7^{ème} position des pays de l'UE les plus consommateurs par habitant après l'Estonie, la République Tchèque, l'Irlande, la Lituanie, l'Autriche et la Hongrie. Figure 10

Pays	Litres/hab.	Pays	Litres/hab.
Estonie**	16,2	Bulgarie**	10,9
République tchèque	14,9	Danemark	10,8
Irlande	13,4	Slovaquie	10,6
Lituanie	12,9	Pays-Bas	10,6
Autriche	12,8	Pologne	10,4
Hongrie**	12,5	Finlande	10,1
France*	12,5	Espagne	10,0
Slovénie	12,4	Belgique	9,7
Portugal**	12,2	Chypre**	9,3
Allemagne	11,9	Grèce**	9,2
Luxembourg**	11,8	Italie	8,0
Roumanie	11,8	Suède	6,8
Royaume Uni	11,4	Malte**	5,3
Lettonie	11,2		

* Le chiffre fourni pour la France en 2006 est celui qui a été calculé à partir de la méthode définie conjointement par l'INSEE et l'OFDT. Pour rendre cette donnée comparable à celle des autres pays, seule la consommation taxée a été prise en compte. Cela explique une légère différence avec le chiffre du graphique 1 qui incorpore une évaluation de l'autoconsommation.

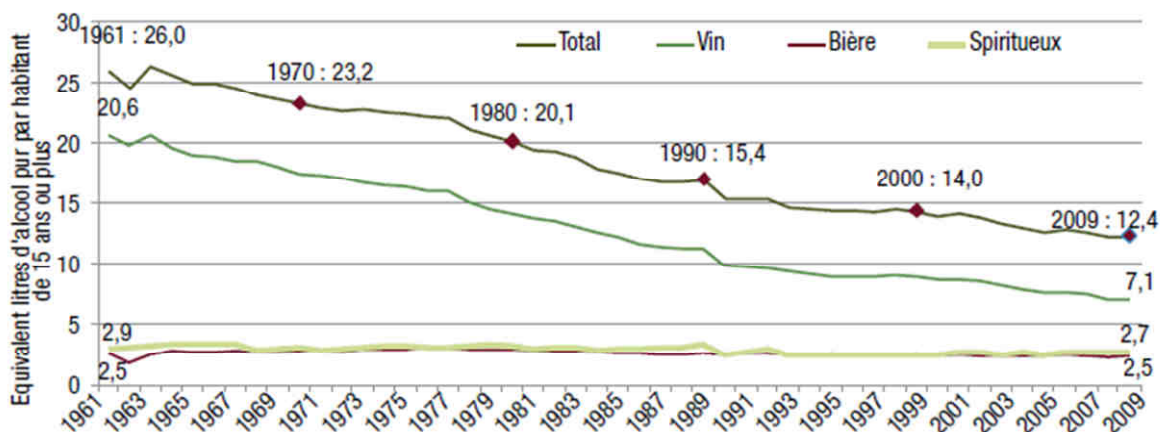
** Chiffres 2005.

Champ : Pays membres de l'Union européenne, population âgée de 15 ans ou plus.

Figure 10 : Consommation enregistrée d'alcool dans les pays membres de l'UE en 2006, en litres d'alcool pur par habitant âgé de 15 ans et plus.

(Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, 2011) (39)

La consommation française a diminué puisqu'elle est passée de 26 litres en 1961 à 12,5 litres en 2006. Cette baisse étant due majoritairement à la diminution de la consommation de vin. Figure 11 Celle-ci s'inscrit dans la volonté des pouvoirs publics de diminuer la consommation annuelle moyenne d'alcool.



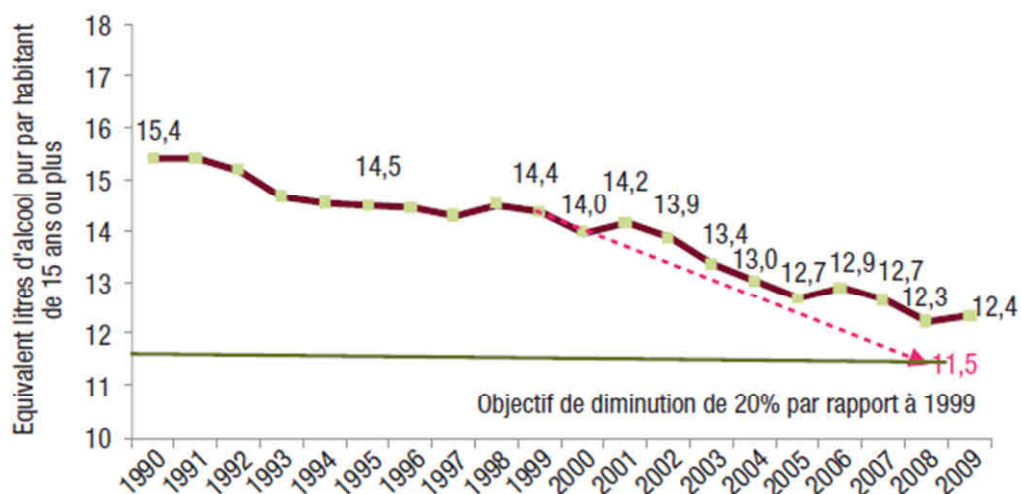
Champ : France entière, population âgée de 15 ans ou plus.

Sources : 1961-1989 : Organisation mondiale de la santé ; 1990-1999 : IDA ; 2000-2009 INSEE.

Figure 11 : Consommation de vin, bière et spiritueux sur le territoire français en litres d'alcool pur par habitant âgé de 15 ans ou plus (1961-2009).

(Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, 2011) (39)

En effet, la loi de santé publique de 2004 fixe pour objectif de diminuer la consommation annuelle moyenne d'alcool pur par habitant de 20% entre 1999 et 2008, c'est-à-dire de 14,4 litres (1999) à 11,5 litres en 2008. Cet objectif ne s'est pas concrétisé mais la tendance reste baissière. Figure 12



Champ : France entière, population âgée de 15 ans ou plus.

Sources : 1990-1999 : IDA ; 2000-2009 : INSEE.

Figure 12 : Consommation d'alcool sur le territoire français en litres d'alcool pur par habitant âgé de 15 ans ou plus (1990-2009).

(Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, 2011) (39)

Selon le baromètre 2010, 12% des français de 18 à 75 ans rapportent avoir consommé de l'alcool tous les jours au cours des douze derniers mois, 37% au moins une fois par semaine et 38% moins souvent. 13% des personnes interrogées rapportent ne pas avoir consommé d'alcool durant la dernière année (8).

Le baromètre de santé de 2010 montre également une consommation bien supérieure chez les hommes à 4 verres et plus par jour contre un peu moins de 2 verres par jour chez les femmes (39). Figure 13

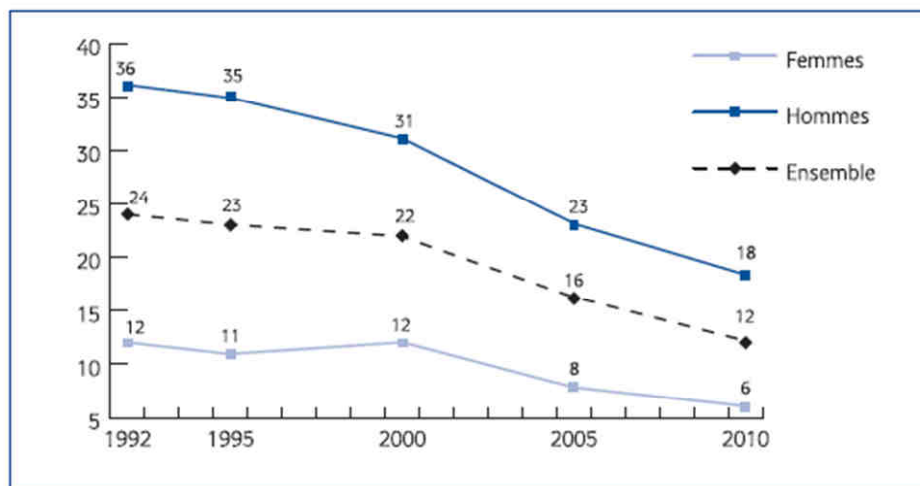


Figure 13 : Evolution de la consommation quotidienne d'alcool parmi les 18-75 ans (en %).

(OFDT, 2011) (8)

Il ressort de cette enquête que les hommes sont trois fois plus nombreux à consommer de l'alcool quotidiennement (18% contre 6%) et 64% d'entre eux déclarent une consommation hebdomadaire, contre 35% chez les femmes. Par ailleurs, l'alcoolisation concerne plus souvent les personnes de 45 ans et plus. Figure 14

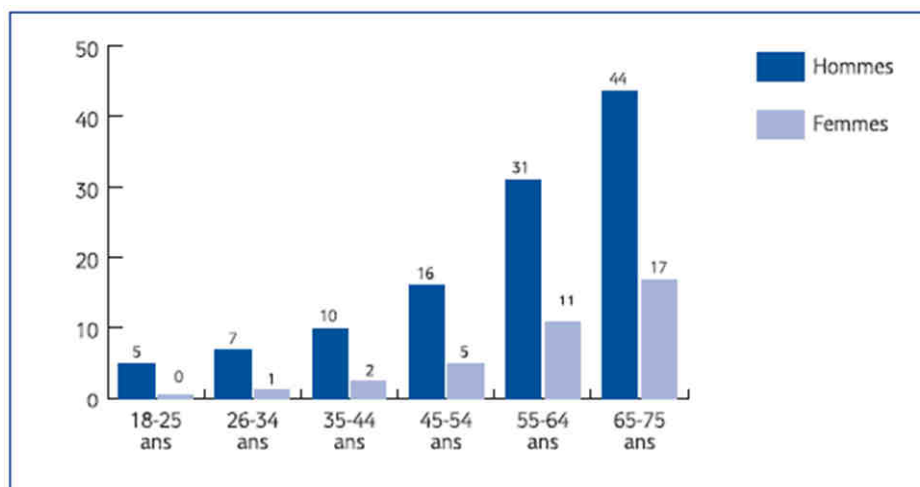


Figure 14 : Usage quotidien d'alcool au cours de l'année 2010, selon le sexe et l'âge (en %).

(OFDT, 2011) (8)

La boisson la plus consommée en France reste le vin. Sur le panel des personnes interrogées, 39% déclarent en avoir une consommation hebdomadaire, contre 19% pour la bière et 16% pour les alcools forts. Les données collectées montrent de nouveau que la consommation de vin augmente avec l'âge avec 0,6% de consommation chez les 18-25 ans contre 27,5% chez les 65-75 ans.

1.2. Consommation à risques

1.2.1. Recommandations

Il est recommandé par l'OMS (organisme mondial de la santé) de ne pas dépasser 3 verres standards de boisson alcoolisée pour les hommes et deux pour les femmes. Il est également préconisé de ne pas consommer d'alcool tous les jours en s'abstenant de consommer au moins 1 jour par semaine. En effet, en deçà de ces seuils de consommation, le risque toxique est considéré moindre.

Pour rappel, un verre de bière (250ml), un verre de vin (150ml) et un verre de spiritueux contiennent une même quantité d'alcool (environ 10g d'éthanol). Figure 15



Figure 15 : Boisson et quantité d'alcool.

Extrait du flyer sur les risques de l'alcool, INPES.

1.2.2. Test Audit-C³

Le test Audit-C³ permet de définir 4 profils de buveurs, selon la fréquence de consommation au cours des douze derniers mois, le nombre de verres bus par jour et de la fréquence des épisodes de forte consommation ponctuelle. Annexe n°1.

Le baromètre santé 2010 montre ainsi que 37% des 18-75 ans sont des buveurs sans risque occasionnel, 12% des buveurs sans risque régulier, 28% des buveurs à risque ponctuel et 9% des buveurs à risque chronique. Figure 16

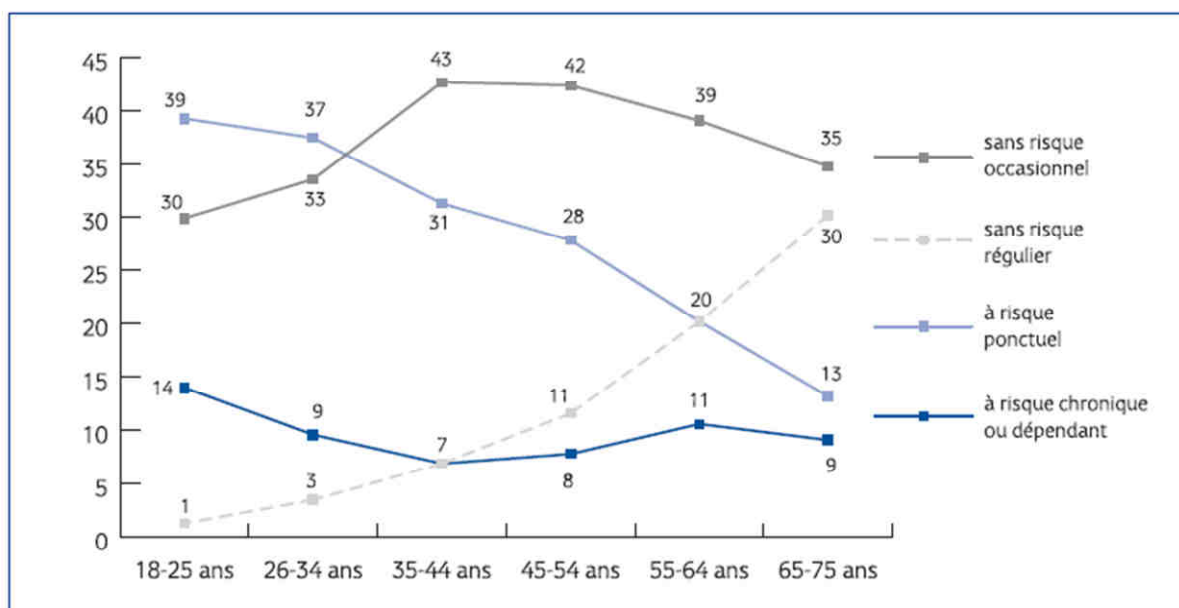


Figure 16 : Classification des buveurs selon l'Audit-C³ suivant l'âge (en %).

(OFDT, 2011) (8)

La consommation à risque ponctuel diminue avec l'âge, mais reste non négligeable avec une forte représentation des 18-54 ans, tandis que la consommation à risque chronique est forte chez les jeunes (14% des 18-25 ans), diminue ensuite et à partir de 55 ans augmente de nouveau (11% des 55-64ans et 9% des 65-75ans).

L'usage chronique d'alcool montre que la proportion de personnes en difficulté avec l'alcool reste globalement stable à environ 10% de la population adulte soit environ 3,8 millions de consommateurs, valeur sous-estimée du fait de la non interrogation des foyers les plus précaires dans les enquêtes en population générale.

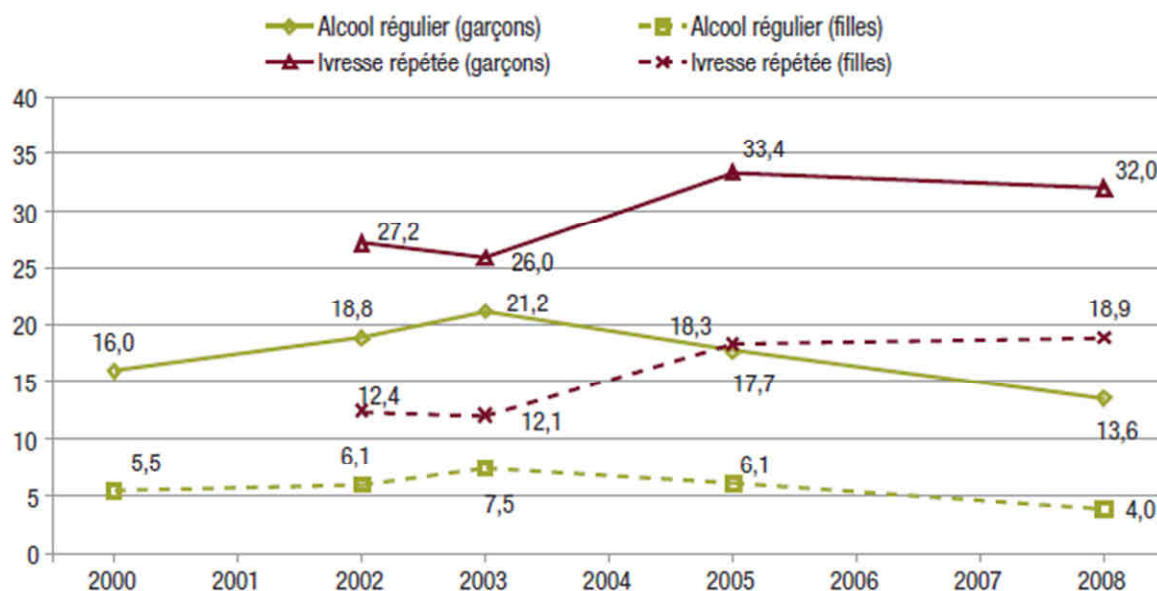
1.2.3. Le « Binge drinking »

Le « Binge drinking » consiste pour un individu à boire plusieurs verres d'alcool en un laps de temps court dans une recherche de « défonce ». Concrètement, les seuils sont de 4 verres en moins de 2 heures pour les femmes et de 5 pour les hommes, mais les consommations sont très souvent supérieures à 6 verres.

Il ressort de cette enquête que 36% des adultes (18 - 75 ans) interrogés déclarent au moins un épisode de « Binge drinking » au cours des douze derniers mois. Cette pratique est surtout retrouvée chez les hommes avec 52% déclarant un tel épisode au cours des douze derniers mois, contre 21% chez les femmes (8).

Cette pratique concerne surtout les sujets jeunes et est en forte progression comme l'indique l'enquête ESCAPAD portant sur les jeunes de 17 ans (40). Ainsi, plus de la moitié des jeunes (53,2%) déclarent avoir consommé plus de cinq verres en au moins une occasion

au cours du mois passé et 2,7% déclarent avoir eu cette consommation au moins 10 fois (contre 2,4% en 2008). Les garçons sont les plus touchés : 59,7% contre 46,5% des filles pour une pratique au moins dans les trente derniers jours (41). Il est cependant constaté une forte augmentation des ivresses répétées chez les jeunes filles. Figure 17



* Usage régulier d'alcool : ≥ 10 usages dans le mois ; ivresses alcooliques répétées : ≥ 3 dans l'année.

Champ : France entière.

Figure 17 : Usage régulier d'alcool et ivresses alcooliques répétées chez les jeunes de 17 ans entre 2000 et 2008.

(Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, 2011) (39).

Les épisodes d'ivresses, autres que celle du « Binge drinking », au cours de l'année augmentent (de 15% en 2005 à 19% en 2010) quels que soient la catégorie d'âge et le sexe. La plus forte hausse revient aux jeunes de 18 à 34 ans et plus particulièrement les jeunes femmes de 18 à 25 ans. En effet, leur consommation ponctuelle de fortes quantités est passée de 30 à 42 % entre 2005 et 2010 et l'ivresse de 20 à 34 % (8).

2. Mécanismes neurochimiques de l'alcool

Les addictions sont la résultante d'altérations neurobiologiques touchant le système dopaminergique mésocorticolimbique, appelé communément système de récompense, décrit précédemment.

L'utilisation de modèles animaux a permis de considérablement progresser dans la connaissance du processus neurobiologique addictif. Quelle que soit la drogue, toutes agissent directement ou indirectement sur le système mésocorticolimbique en entraînant une augmentation de la libération de dopamine.

Ce système est constitué majoritairement de neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) situés dans le tronc cérébral, se projetant au niveau du noyau accumbens, ainsi que de l'amygdale, de l'hippocampe et du cortex pré-frontal, centre des émotions.

Ce système peut être activé de deux façons :

- soit par activation directe, avec des molécules entraînant la libération de dopamine, tels que les amphétamines, ou encore avec des molécules inhibant la recapture de dopamine au niveau du noyau accumbens (methylphénidate, cocaïne).
- soit par activation indirecte par la levée d'inhibition de la voie mésocorticolimbique au niveau des neurones de l'aire tegmentale ventrale (Opioïde, cannabis). Cette inhibition est effectuée par les interneurones GABAergiques de l'aire tegmentale ventrale. A ce niveau, la stimulation des récepteurs opioïdes et cannabinoïdes freine la libération du GABA et donc diminue l'inhibition du système dopaminergique (42).

Les neurotransmetteurs glutamate, sérotonine, noradrénaline et les peptides opioïdes endogènes sont également impliqués dans ce système. Figure 18

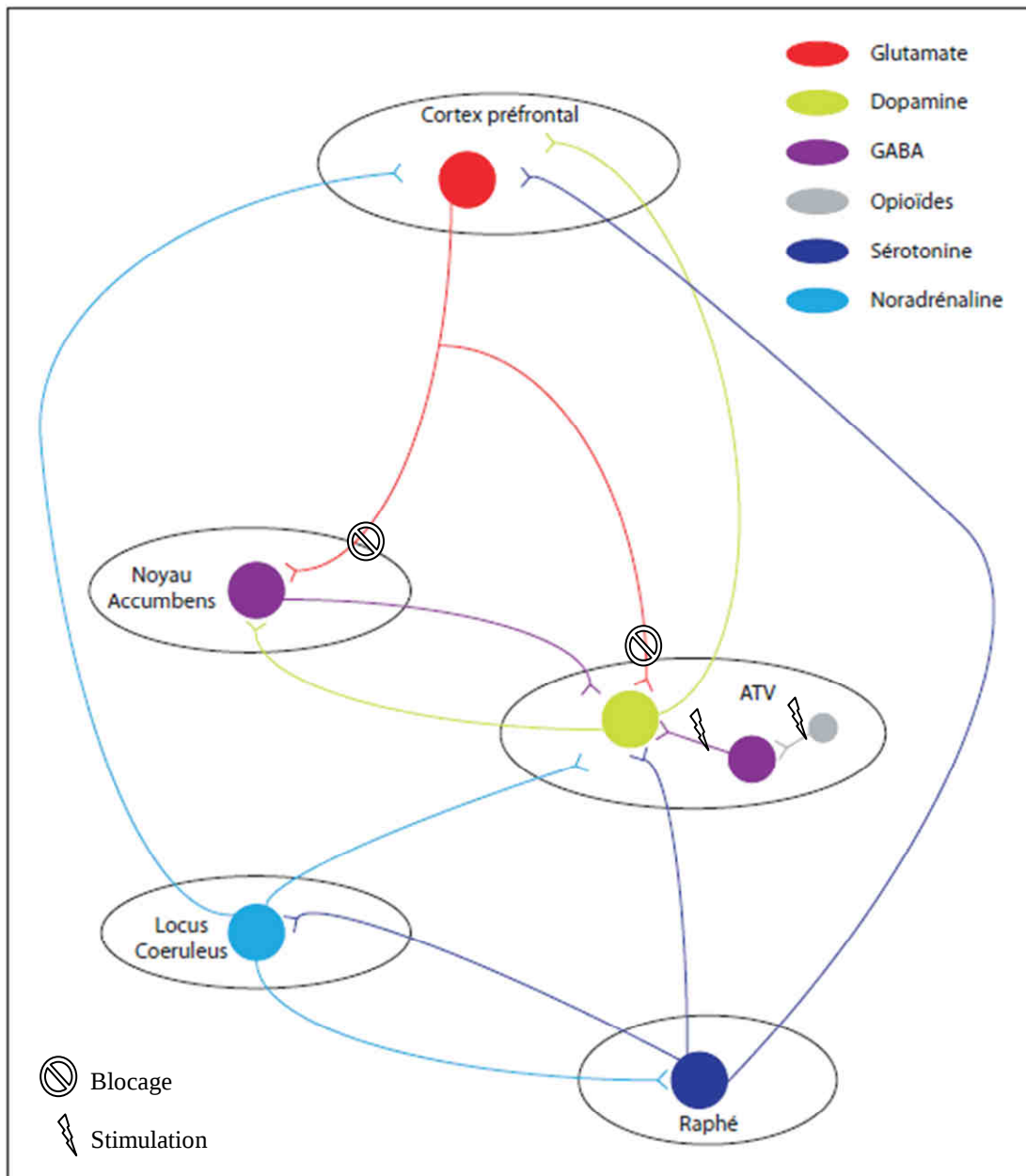


Figure 18 : Représentation des principales structures cérébrales et des neurotransmetteurs impliqués dans la dépendance.

(Marie N, Noble F., 2012) (42)

2.1. Effet sur le système glutamatergique

Le glutamate est le principal neuromédiateur excitateur du SNC. Il agit sur des récepteurs ionotropes (NMDA, Kainate, AMPA). Le récepteur NMDA est un des récepteurs majeurs pour le glutamate.

Il a été mis en évidence par Lovinger *et al.* (43) que la consommation d'alcool aiguë bloque l'activation des récepteurs NMDA en diminuant la capacité de fixation du glutamate à ces récepteurs et diminuant ainsi l'activité glutamatergique.

En revanche, l'exposition chronique à l'alcool induit une hypoactivation des récepteurs NMDA. Afin de pallier cette hypoactivation, la réponse adaptative de l'organisme est alors une augmentation de l'expression des récepteurs NMDA.

Lors de sevrage, cette surexpression des récepteurs NMDA entraîne un état d'hyperexcitabilité et une neurotoxicité délétère pour l'individu.

2.2. Effet sur le système GABAergique

L'acide gamma-amino butyrique (GABA) est le principal neuromédiateur inhibiteur du système de récompense. Celui-ci agit en activant 2 types de récepteurs : les récepteurs GABA-A et les récepteurs GABA-B.

Le récepteur GABA-A

Le récepteur GABA-A est un récepteur couplé à un canal chlore composé de cinq sous unités variables. Figure 19 Ce récepteur possède des sites de modulation allostérique de son activité de réponse au GABA.

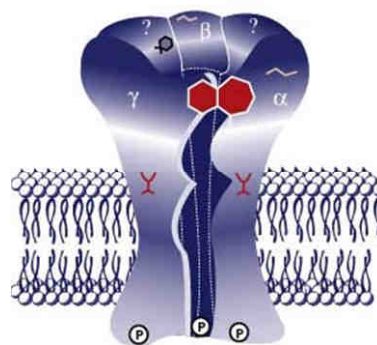


Figure 19 : Le récepteur GABA-A

En présence de ce dernier, la liaison de substance modulatrice entraîne l'augmentation de la fréquence ou de la durée d'ouverture du canal chlore, potentialisant l'effet du GABA. Il existe de nombreux modulateurs, les plus connus étant les barbituriques, les benzodiazépines et l'alcool.

La consommation aiguë d'alcool potentialise l'activité du GABA par sa fixation sur les récepteurs GABA-A, favorisant l'ouverture des canaux chlore et entraînant ainsi l'hyperpolarisation neuronale.

En revanche, la consommation chronique d'alcool entraîne la diminution d'expression des sous-unités α des récepteurs GABA-A limitant ainsi l'hyperpolarisation neuronale mais entraînant la diminution de l'inhibition dopaminergique.

L'hypoactivation du système GABAergique entraîne une inhibition de la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens entraînant une activation du système de récompense favorisant l'installation d'une dépendance chez l'individu.

De plus, lors du sevrage alcoolique, la transmission GABAergique étant hypostimulée, celle-ci ne peut compenser l'hyperstimulation des récepteurs NMDA par le glutamate qui se traduit par une hyperexcitabilité neuronale responsable d'une partie des manifestations du syndrome de sevrage.

Le récepteur GABA-B

Le récepteur GABA-B est un récepteur à sept hélices transmembranaires associées aux protéines G trimériques. Figure 20

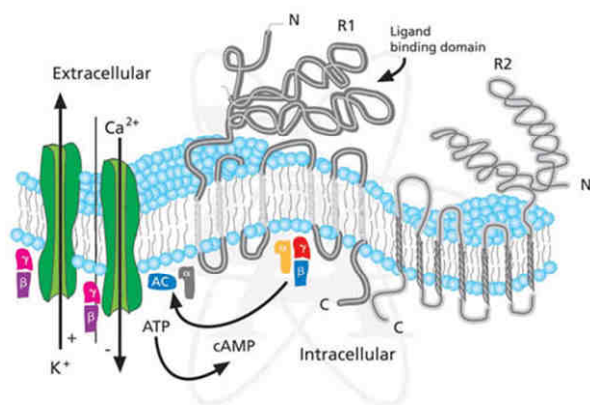


Figure 20 : Le récepteur GABA-B

Lorsque ces récepteurs sont placés au niveau pré-synaptique, leur stimulation entraîne une diminution de la libération du médiateur du neurone sur lequel ils sont situés. Lorsque ces récepteurs sont placés au niveau post-synaptique, leur stimulation entraîne alors une diminution de l'activité neuronale par hyperpolarisation.

Les récepteurs GABA-B présentent la particularité d'être activés par le GHB (Gamma hydroxy butyrate), métabolite endogène considéré comme agoniste GABA-B, ainsi que par le baclofène, dérivé de ce dernier. En présence d'alcool, l'activité des récepteurs GABA-B est facilitée.

2.3. Effet sur le système opioïde

Les opioïdes endogènes présentent les mêmes effets que la morphine. Il existe trois familles distinctes de peptides opioïdes et trois classes de récepteurs (μ , κ , δ).

Les différentes familles de peptides :

- Les enképhalines, Met-enképhaline et Leu-enképhaline, retrouvées au niveau du SNC. Elles présentent une plus forte affinité pour les récepteurs δ .
- Les β endorphines, retrouvées au niveau de l'hypophyse et du système limbique. Elles présentent une affinité forte pour les récepteurs μ et δ .
- Les dynorphines, retrouvées au niveau de l'hippocampe et de la moelle épinière. Ces peptides présentent une plus forte affinité pour les récepteurs κ .

Effet de la consommation d'alcool :

La consommation d'alcool entraîne la libération de β -endorphines. Lors du processus de métabolisation de l'éthanol, une famille de composés appelée tétrahydroisoquinoléine (TIQ) est produite par conjugaison de l'acétaldéhyde avec les catécholamines (44). Ces TIQ sont des précurseurs morphiniques se liant aux récepteurs aux opiacées présents au niveau cérébral.

Ces peptides opioïdes, après fixation sur l'interneurone GABAergique, inhibent ce dernier. La diminution de l'inhibition dopaminergique favorise la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens. Les peptides opioïdes participent donc aux effets de renforcement de la consommation d'alcool.

Par ailleurs, il a été démontré que lorsque le niveau d'opioïdes est trop bas, le sujet cherche alors à compenser par des conduites ou des produits stimulants, favorisant le processus de développement d'addiction (44). De plus, dans le cas de l'alcool, des études suggèrent que les propriétés renforçantes de l'éthanol seraient dépendantes pour partie de l'activation du système opioïde (45).

En consommation chronique, l'alcool entraîne une diminution de la libération d'opioïdes que l'organisme perçoit comme un manque. Ce manque ressenti entraîne rapidement une reprise de la consommation par le phénomène du renforcement négatif.

2.4. Effet sur le système sérotoninergique

Il existe quatorze sous-types de récepteurs sérotoninergiques (5HT). La plupart d'entre eux activent des voies de signalisation médiées par la protéine G qui leur est associée. Le récepteur 5HT-3 se différencie des autres sous-types. Ce dernier est ionotropique avec un canal ligand-dépendant par lequel les cations dépolarisent la membrane.

L'alcool entraîne une augmentation de l'activité des neurones sérotoninergiques du raphé dorsal ayant des projections dans le noyau accumbens par le biais des récepteurs 5HT-3 (44).

Les antagonistes de ce dernier entraînant une diminution de la consommation d'alcool, on peut conclure que l'alcool possède également un effet activateur des neurones dopaminergiques du système de récompense en facilitant l'activité des récepteurs 5HT-3. Par ailleurs, les IRS ont été utilisés pour simuler l'action de l'alcool, démontrant l'implication de la sérotonine dans l'activation des neurones dopaminergiques.

Les résultats obtenus sur les modèles animaux sont souvent contradictoires, mais pour la majorité des études, une diminution de la prise d'alcool a été observée lorsque les récepteurs 5-HT1A et 5-HT2 sont activés, et lorsque les récepteurs 5-HT3 sont bloqués (46).

2.5. Effet sur le système dopaminergique

La consommation aiguë d'alcool entraîne une augmentation des décharges de dopamine par les neurones de l'aire tegmentale ventrale et la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens.

Il est constaté lors du sevrage d'alcool que la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens diminue et que l'hypostimulation des récepteurs qui en découle persiste même après que les symptômes de sevrage aient disparu. La libération de dopamine reprend alors par une consommation d'alcool.

Chez des rats ayant développé une dépendance à l'alcool, l'administration d'un agoniste des récepteurs D2 entraîne une diminution de la consommation d'alcool alors qu'un antagoniste entraîne une augmentation. Par ailleurs, chez des souris dépourvues de récepteurs D1 et D2, il est constaté une plus faible consommation d'alcool et une moindre préférence pour l'éthanol par le conditionnement. La dopamine a donc bien un rôle dans le système de récompense par l'activité des récepteurs dopaminergiques (44).

L'alcool active à la fois directement les neurones dopaminergiques du système mésocorticolimbique par l'intermédiaire des récepteurs 5HT-3, et indirectement via l'inhibition des interneurones GABAergiques de l'aire tegmentale ventrale et du noyau accumbens.

2.6. Effet sur le système cholinergique

Les récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine (nnACh) présentent une structure différente des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine des muscles. Ces récepteurs nicotiniques cérébraux appartiennent à une superfamille de canaux ioniques ligands

dépendants. Ils possèdent une structure pentamérique et sont composées de sous-unités variant en fonction des régions cérébrales.

Les récepteurs nnACh présynaptiques modulent la libération de dopamine, de noradrénaline, de glutamate, de GABA. La consommation d'alcool entraîne une augmentation de l'affinité des récepteurs pour l'acétylcholine.

Dans les cultures de neurones corticaux, il est démontré que la consommation aiguë d'alcool inhibe l'activation du métabolisme du phosphoinositide par le récepteur muscarinique. A l'inverse, l'exposition chronique à l'éthanol entraîne une augmentation de l'expression des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine et une potentialisation de la production d'AMPC, favorisant alors la libération de neuromédiateurs (47).

2.7. Effet de l'alcool sur les canaux

2.7.1. Effet sur les canaux calciques voltage-dépendant

La prise aiguë d'une forte dose d'alcool entraîne une inhibition des canaux calciques voltage-dépendant de type L et N.

L'exposition chronique à de fortes doses d'alcool entraîne une régulation à la hausse des canaux calciques de type L. Il est par ailleurs possible que cette régulation à la hausse contribue à l'apparition de signes de dépendance physique, y compris des crises convulsives (48).

2.7.2. Effet de l'alcool sur les canaux potassiques calcium-dépendants

Les canaux potassiques calcium-dépendants sont activés par l'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire. Le flux sortant de potassium repolarise ou hyperpolarise la membrane cellulaire.

La prise d'alcool entraîne une augmentation de la conduction de ces canaux par action directe sur les protéines des canaux et en augmentant la durée de l'ouverture. L'alcool est responsable de troubles du rythme cardiaque chez les sujets alcoolodépendants du fait des troubles de polarisation entraînés par sa consommation.

2.8. Récapitulatif

Glutamate	La consommation aiguë inhibe l'activation des récepteurs au NMDA ; module l'expression des gènes des récepteurs NMDA
Acide γ -inhibant (GABA)	La consommation aiguë intensifie la fonction du récepteur GABA ionotropique et la fonction du récepteur GABA _B metabotropique
Sérotonine (5-HT)	Potentialise la fonction du récepteur 5-HT ₃ ionotropique ; rapports contradictoires sur les récepteurs au 5-HT
Canaux calciques voltage-dépendants	La consommation aiguë inhibe les canaux de type L et de type N
Canaux potassiques calcium-dépendants	L'administration aiguë augmente la conductance des canaux
Dopamine	La consommation aiguë augmente la décharge des neurones dopaminergiques dans l'ATV et la libération de dopamine dans l'Acc
Opiacés	La consommation aiguë facilite la liaison aux récepteurs μ , inhibe la liaison aux récepteurs δ et n'a aucun effet sur les récepteurs κ
Acétylcholine (ACh)	Augmente l'affinité des récepteurs nicotiniques de l'ACh pour l'ACh

Figure 21 : Effet neurochimique de l'alcool.

(Brust, 2011) (44)

La prise chronique d'alcool entraîne la mise en place de rétrocontrôles adaptatifs qui deviennent inadaptés à l'arrêt de la consommation d'alcool. Lors du sevrage, l'hypoactivation dopaminergique sera durable favorisant le risque de rechute et l'hypoactivation des récepteurs GABA (down-régulation) entrainera des symptômes de sevrage. De même pour l'hyperactivation neuronale (up-régulation des récepteurs au glutamate) qui sera également responsable d'une neurotoxicité.

3. Intoxication alcoolique

Les dommages pour la santé liés à la consommation d'alcool dépendent des quantités absorbées, des modalités d'usage et de nombreux facteurs environnementaux et individuels. Les risques sont présents surtout pour la consommation chronique mais également lors de consommation ponctuelle excessive.

3.1. Alcoolisation aiguë

C'est la première complication de l'alcoolisation aiguë. Classiquement, celle-ci se déroule en trois phases distinctes.

La phase d'excitation psychomotrice simple, correspondant à un taux d'alcoolémie supérieur à 0,5 g/L, est essentiellement constituée de la perte des fonctions de contrôle supérieur. L'attention, le temps de réaction, le jugement, le sens critique et la mémoire sont altérés à des degrés variables en fonction de l'alcoolémie et de la sensibilité du sujet. Le sujet est généralement euphorique et loquace mais peut aussi devenir triste, l'angoissé et l'agressif.

La phase d'incoordination motrice survenant à des taux d'alcoolémie plus élevés est caractérisée par une ataxie et correspond à un taux d'alcoolémie supérieur à 1 g/L. Le sujet est souvent confus, somnolent. D'autres troubles neurologiques peuvent également survenir tel que vertiges, nausées et vomissements, trouble de la vision (diplopie, diminution de l'acuité visuelle).

Le coma, dernière phase, survient pour des taux d'alcoolémie très élevés (> 3g/L). Le coma est profond, avec hypotonie, abolition des réflexes ostéotendineux et de la sensibilité. Le sujet peut également présenter une hypothermie importante ainsi qu'une hypotension artérielle associée à une respiration difficile.

L'alcool est bien souvent responsable d'accidents. Dès des taux d'alcoolémie modérés (<0,5g/L), le risque relatif d'accident est augmenté. En effet, bien que le sujet ne présente pas de troubles manifestes du comportement, l'alcool peut avoir déjà induit des altérations neurosensorielles dès 0,3g/L tels que l'allongement du temps de réaction et le rétrécissement du champ visuel.

Pour des taux supérieurs, le risque augmente du fait des modifications du comportement et des capacités de jugement alors altérées : effet désinhibiteur, sensation de toute puissance, difficultés de jugement de nos capacités et des situations.... De ce fait, l'alcool est fréquemment retrouvé impliqué dans les accidents de la route, les accidents du travail et les accidents domestiques. En France, l'alcool est ainsi responsable de plus de 30% des décès par accident de la route en 2010 (49).

L'alcool entraîne également des comportements de violence du fait de l'altération des capacités de jugement situationnel. De nombreux homicides, viols, suicides et délits sont ainsi liés à la consommation d'alcool, auxquels il faut ajouter les violences conjugales et familiales.

3.2. Alcoolisation chronique

3.2.1. Conséquences nutritionnelles

Une consommation excessive d'alcool modifie le statut en vitamines liposolubles (vitamine A, D, E et K) et hydrosolubles (complexe vitaminique B, vitamine C) ainsi que le statut en éléments-traces tels que le magnésium, le sélénium ou le zinc (50).

Chez les patients dont l'état nutritionnel est conservé, l'alcool s'ajoute à des apports satisfaisant des macros et micronutriments. L'état de dénutrition est alors faiblement présent et est alors lié à des épisodes d'alcoolisation massive empêchant une alimentation correcte ou à des problèmes sociaux et économiques.

Du fait des perturbations métaboliques induites, les patients présentant des atteintes graves telles que pancréatite et cirrhose présentent fréquemment un état de dénutrition, de gravité variable selon le degré d'atteinte du sujet.

La carence vitaminique est incontestable chez l'alcoolique chronique. Vitamines B1, B6 et folates (vitamine B9) sont fortement diminuées par défaut d'absorption intestinale.

La vitamine B1, précurseur de thiamine, est indispensable au bon fonctionnement nerveux. La carence en thiamine se traduit par des signes généraux, cardiaques et neurologiques :

- Signes généraux: asthénie, anorexie, amaigrissement.
- Signes cardiaques : atteinte du myocarde, insuffisance cardiaque.
- Signes neurologiques : paresthésies, hypo-esthésies, amyotrophie, hyporéflexivité, irritabilité, troubles de la mémoire, trouble de la concentration.

La vitamine B6 est le précurseur du phosphate de pyridoxal, coenzyme impliquée dans les systèmes enzymatiques de métabolisation des acides aminés. La carence en vitamine B6 se traduit alors par des troubles principalement neuropsychiques (fatigue, insomnie, état dépressif...) et des lésions cutanées et des muqueuses (glossite et stomatite).

Le déficit en folate est fréquent chez le sujet alcoolique et explique en partie la macrocytose globulaire et les troubles neurologiques de l'alcoolisme.

3.2.2. Complications digestives

- Stéatose alcoolique

C'est le premier niveau de l'atteinte hépatique. La stéatose hépatique, surcharge lipidique du foie, est la plus fréquente des lésions alcooliques du foie. Celle-ci est liée à un défaut du catabolisme des acides gras entraîné par la prise d'alcool en grande quantité. Elle est variable en fonction des patients pour une même quantité d'alcool absorbée. Elle se traduit par une hépatomégalie lisse, molle et indolore. Le foie étant le seul organe capable de régénération, ce type de lésions régresse complètement après quelques semaines d'abstinence.

- Hépatite alcoolique

Le deuxième niveau de l'atteinte hépatique regroupe l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques dues à un processus inflammatoire du foie d'origine alcoolique. L'hépatite est très souvent latente, découverte de façon fortuite au cours d'un examen médical (hépatomégalie) ou lors de bilan sanguin hépatique (ALAT et ASAT augmentées, CDT augmenté). [CDT (Carbohydre déficient transferrin)]

- Cirrhose hépatique

Troisième et dernier stade de l'atteinte hépatique, ce dernier est irréversible. Il consiste en un processus diffus de fibrose et de transformation de l'architecture hépatique en nodules de structure anormale.

Le foie devient dur, dystrophique et la clinique variable d'une absence de symptômes jusqu'aux décompensations : ascite, ictère, encéphalopathie. La biologie démontre une atteinte hépatique majeure (cytolyse, cholestase, insuffisance hépatocellulaire).

Par ailleurs, une étude sur 2000 consommateurs excessifs d'alcool a montré que seul 11% ont un foie normal. 34% présentant une cirrhose hépatique, 46% présentant une stéatose associée ou non à une fibrose, et 9% une hépatite alcoolique aiguë (51).

Les cirrhoses surviennent surtout après 45 ans du fait de la durée nécessaire à leur développement (environ 20 ans). Le risque de développer une cirrhose débute dès 20 grammes d'alcool par jour et augmente ensuite de façon exponentielle. Par ailleurs, les infections virales à tropisme hépatique (hépatite B et C) peuvent favoriser le développement d'une cirrhose alcoolique (52).

En cas de cirrhose ou d'hépatite alcoolique sévère, la survie à 5 ans varie de 20 à 60% (53).

3.2.3. Complications neuropsychologiques

- Troubles cognitifs

Au cours de l'alcoolisation chronique, des troubles cognitifs sont induits. Cette alcoolisation provoque une atteinte de la mémoire à court terme, de l'attention et de la concentration, de la flexibilité intellectuelle (habilité à adapter un comportement).

- Encéphalopathie alcoolique

Il existe plusieurs types d'encéphalopathie alcoolique : la plus fréquente étant l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Celle-ci est caractérisée par une triade de symptômes : état confusionnel, ophtalmomégalie (atteinte motrice oculaire) et une ataxie. Elle est corrélée à la carence en vitamine B1 induite par l'alcoolisme chronique. D'autres facteurs entrent aussi en compte : toxicité de l'alcool (acétaldéhyde), facteurs génétiques... L'évolution est fatale en l'absence de traitement par la vitamine B1 à forte dose (1g/jour).

Le syndrome de Korsakoff fait souvent suite à l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Il se caractérise par une amnésie antérograde, une désorientation spatio-temporelle. Le traitement fait également appel à la prise de vitamine B1 à forte dose.

- Polyneuropathies alcooliques

De même que le diabète, l'alcool est un grand pourvoyeur de neuropathies sensitivomotrices périphériques. Le caractère toxique de l'alcool et de l'acétaldéhyde est mis en cause ainsi que les carences en vitamine (B1 B6 B9 PP) entraînées par l'alcoolisation chronique.

Dans sa forme typique, la neuropathie touche les membres inférieurs de façon distale et symétrique. Elle débute par des dysesthésies ainsi que des crampes nocturnes. A la phase suivante, elle associe des troubles sensitifs, des troubles moteurs et une diminution des réflexes ostéotendineux. Celle-ci évolue ensuite jusqu'à un possible état grabataire.

L'électromyogramme (EMG) réalisé chez un patient atteint de neuropathies périphériques alcooliques met alors en évidence une forte chute des vitesses de conduction sensitive et motrice, ainsi qu'une diminution de l'amplitude des potentiels nerveux.

Le traitement consiste à arrêter la consommation d'alcool et à l'administration de vitamine B1 à forte dose.

- Epilepsie et alcool

L'alcool est également un facteur déclenchant d'épilepsie rencontré au cours des trois situations suivantes.

Au cours d'une alcoolisation aiguë importante, une ivresse convulsivante peut survenir du fait de l'abaissement du seuil épileptogène par l'alcool. Chez un individu épileptique, la consommation d'alcool peut alors révéler ou aggraver l'épilepsie.

Dans certain cas, l'apparition de crises convulsives n'apparaît qu'après une longue période d'alcoolisation. C'est le cas des crises comitiales entraînées par le sevrage brutal de l'alcool.

Il peut également s'agir d'épilepsie alcoolique, conséquence des lésions cérébrales induites par l'alcool et ses métabolites par une consommation prolongée sur plusieurs années.

3.2.4. Complications cardiovasculaires

L'alcoolisation chronique peut également être la source de troubles cardiovasculaires.

Les études menées montrent une relation dose-dépendante entre la consommation d'alcool et les pressions artérielles chez le sujet. L'augmentation de la tension s'observe surtout après 20 grammes par jour, chez les hommes comme chez les femmes (52).

L'alcoolisation aiguë entraîne l'apparition de troubles du rythme cardiaque tels qu'une fibrillation auriculaire, une tachycardie. Par ailleurs, de fortes consommations d'alcool peuvent être responsables de mort subite du fait de troubles du rythme ventriculaire.

3.2.5. Complication oncologique

La consommation excessive d'alcool est aussi un facteur de risque de développement de cancers.

-Cancer des voies aérodigestives supérieures

Sont regroupés sous cette appellation les cancers atteignant les muqueuses de la bouche, de l'œsophage, du pharynx et du larynx. La relation entre la survenue de ces cancers et l'alcoolisme chronique est validée par de nombreuses études. Actuellement, ces cancers constituent l'une des premières causes de mortalité par alcoolisme. L'association tabac-alcool augmente fortement le risque de développement de ces cancers.

-Carcinome hépatocellulaire

Le risque de développement de ce cancer est corrélé avec l'existence d'une cirrhose. Dans ce cas, le risque de développer un carcinome hépatocellulaire à 5 ans est de 15 à 20%. (52)

-Cancer du sein, cancer du côlon et du rectum

Dans les deux cas, les études sont hétérogènes mais tendent à démontrer une augmentation faible mais significative du risque de développer ces cancers. Une étude dévoile une augmentation du risque de cancer du sein de 15 % pour des doses d'alcool aussi basses que 5 à 9,9 grammes par jour, ce qui correspond à une consommation de 3 à 6 verres de vin par semaine (54). Une méta-analyse récente démontre également un risque supérieur de développement de cancer colo-rectal pour une consommation supérieure à un verre par jour (55).

3.2.6. *Syndrome d'alcoolisation fœtale*

Compte tenu du risque pour le nouveau-né, la consommation d'alcool chez la femme enceinte est fortement déconseillée. En cas de consommation d'alcool, le syndrome d'alcoolisation fœtale peut survenir. Celui-ci dans sa forme complète induit des malformations multiples. Le plus souvent, il est constaté un retard de croissance in-utéro puis un retard de développement psychomoteur dans l'enfance. Figure 22

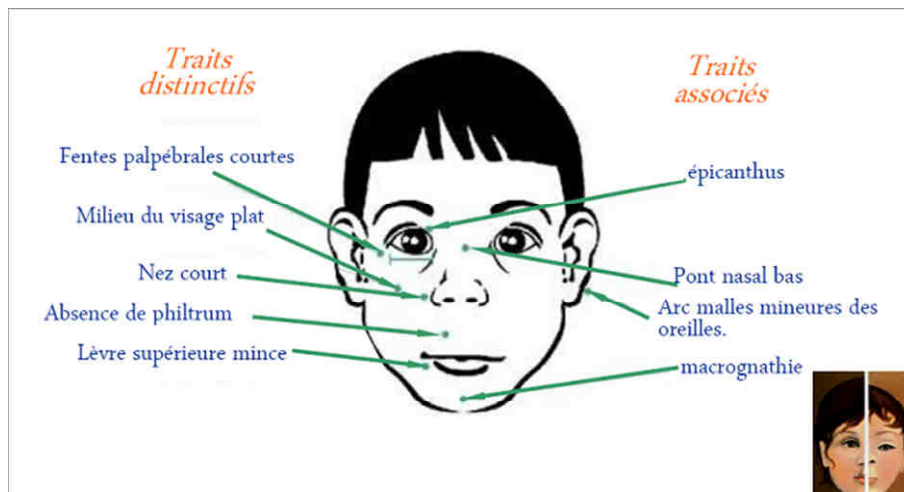


Figure 22 : Caractéristiques physiques du syndrome d'alcoolisation fœtal.

L'alcool est la première cause de retard du développement et il n'est pas connu de seuil de non risque. Par ailleurs, les études tendent à montrer qu'une consommation d'un ou deux verres par jour peut induire un syndrome d'alcoolisme fœtal (52). Il est donc contre-indiqué chez la femme enceinte la consommation de boissons alcoolisées.

4. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge de l'alcoolisme doit être pluridisciplinaire et non uniquement pharmacologique, car celle-ci est une maladie multifactorielle complexe. Le traitement consiste en un sevrage de l'alcool puis le maintien de l'abstinence du sujet. Pour de plus grande chance de réussite, il faut qu'il s'établisse une relation de confiance entre le soignant et le soigné permettant ensuite de faire un contrat de soin. L'adhésion du patient au traitement et l'établissement d'un contrat de soin favorisent grandement l'observance du traitement et donc maximisent les chances de succès thérapeutique. Actuellement, l'objectif fixé par les recommandations est l'abstinence totale une fois le patient sevré.

4.1. Le traitement

4.1.1. Le sevrage

Le but du sevrage est de permettre l'arrêt de la prise d'alcool en évitant un syndrome de sevrage ou en limitant fortement les symptômes de ce dernier. Celui-ci se manifeste par de multiples symptômes tels que sueur, tachycardie, tremblements des extrémités, anxiété, agitation, trouble du sommeil... et en l'absence de traitement, convulsion et hallucination peuvent survenir. Figure 23

	Niveau 1 Symptômes découlant d'une hyperactivité du système nerveux autonome	Niveau 2 Hallucinations	Niveau 3 Convulsions	Niveau 4 Delirium tremens
Incidence	100 %	de 10 à 25 %	15 %	5 %
Caractéristiques des symptômes	insomnie, tremblements, anxiété légère, céphalées, diaphorèses, palpitations, troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, anorexie)	hallucinations le plus souvent visuelles, mais parfois aussi auditives ou tactiles	convulsions peu nombreuses, de type grand mal (tonico- clonique)	désorientation, confusion, hallucinations, fièvre, hyperactivité du système nerveux autonome
Temps d'apparition	de 6 à 12 heures	de 12 à 24 heures	de 12 à 48 heures	de 2 à 5 jours
Durée	de 24 à 48 heures	de 24 à 48 heures	Récidives se produisant dans les 6 heures suivant la première crise et se limitant à 2 à 4 crises	de 3 à 5 jours

Figure 23 : Description des niveaux du syndrome de sevrage de l'alcool.

(Paré C, Fortier J., 2007) (56)

Pharmacologiquement, le traitement de référence du sevrage et du syndrome de sevrage est l'usage de benzodiazépine à temps de demi-vie courte (diazépam, lorazépam). Les benzodiazépines possèdent plusieurs propriétés du traitement idéal recherché, à savoir une tolérance croisée avec l'alcool, la capacité de diminuer l'hyperactivité au niveau du système nerveux autonome, des propriétés anticonvulsivantes, plusieurs voies d'administration

utilisables, une action rapide et prolongée et un coût faible. Elles permettent également le traitement des complications du sevrage telles que les convulsions et le delirium tremens. Mais les benzodiazépines présentent le problème de risque de dépression respiratoire et du développement d'abus ou dépendance, d'autant plus fort que le sujet traité a déjà présenté une ou des addictions (56).

Pour le diazépam, la posologie recommandée est de 30 à 40 mg par jour avec adaptation du traitement selon la tolérance et la symptomatologie du sujet. La décroissance progressive de la dose après 2 jours de traitement doit permettre l'arrêt du diazépam en moins de 10 jours afin de limiter le risque d'une dérive addictive de l'usage des benzodiazépines (57).

Le sujet étant carencé en vitamine B1, celle-ci est toujours associée au traitement du sevrage. De plus, la reprise d'une alimentation correcte lors du sevrage est indispensable pour limiter les carences nutritionnelles. A cela, s'ajoute l'hydratation du sujet à raison de 2 à 3 litres d'eau par jour à titre préventif.

4.1.2. *Maintien de l'abstinence*

C'est la période la plus difficile à gérer. En effet, une fois le patient sevré, le risque de rechute est élevé. La prise en charge pluridisciplinaire et le contrat de soin prennent ici tous leur sens. Le soutien psychologique et l'implication de l'entourage et des soignants (médecins, infirmiers, pharmaciens) sont très importants.

Pharmacologiquement, deux types de traitement permettent de maintenir l'abstinence du sujet : les traitements diminuant l'appétence à l'alcool et les médicaments entraînant un effet antabuse lorsqu'ils sont associés à l'alcool (but de dégoût de l'alcool).

- Le disulfirame

Le disulfirame est une molécule à propriété antabuse utilisée pour une action dissuasive de la consommation d'alcool. Son activité est liée à l'inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase, enzyme oxydant l'acétaldéhyde, produit lors de la métabolisation de l'alcool, en acétate. Figure 24

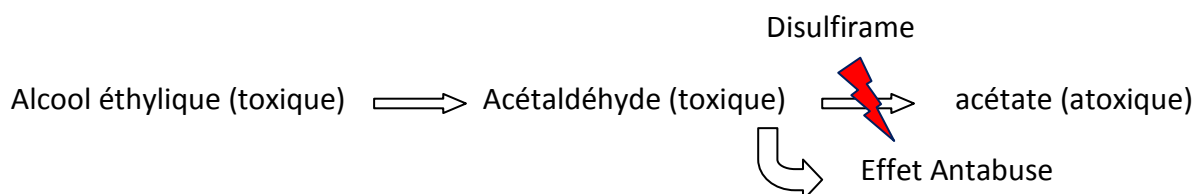


Figure 24 : Mécanisme d'action du Disulfirame.

Cliniquement, chez le sujet sous traitement par disulfirame, la consommation d'alcool entraîne des troubles fonctionnels à types de flushes, nausées, céphalées, vertiges, hypotension, tachycardie, palpitation. Ces symptômes répétés à chaque prise d'alcool entraînent alors chez le sujet un dégoût pour l'alcool et découragent donc de nouvelles consommations.

L'efficacité de ce traitement repose sur l'adhésion du malade et son observance de son traitement. De ce fait, celui-ci n'est pas un traitement de première intention mais peut être proposé à des patients très motivés et en l'absence de syndrome dépressif (58).

La conférence de consensus de 2001 sur l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après sevrage déconseille par ailleurs son intention en première intention. Ce traitement est donc plus un traitement adjuvant de la prévention des rechutes chez les personnes ayant besoin d'un interdit.

L'efficacité du disulfirame a été largement décrite en 1997 par une méta-analyse de 24 études cliniques (59).

Une étude récente menée sur 74 patients traités pendant 6 mois confirme l'efficacité à court terme du disulfirame. Après 6 mois de traitement, 39,2% des sujets ont atteint une abstinence totale (60). Il est également constaté que les rechutes ont eu lieu à 71% dans les trois premiers mois.

Plus récemment encore, une méta-analyse confirme que le disulfirame possède bien un effet sur l'abstinence à court terme et allonge la durée d'abstinence du patient traité en cas de rechute. Cependant, du fait du manque d'étude sur l'usage à plus long terme et de la qualité des études disponibles, l'efficacité à long terme n'a pu être évaluée (61).

- L'acamprosate

L'acamprosate est un composé proche de la taurine et présente une parenté structurale avec le GABA. Il agit également sur les récepteurs au glutamate de type NMDA et antagonise les canaux calciques (44). Il participe à atténuer les mécanismes neurophysiologiques favorisant les rechutes en réduisant l'hyperexcitabilité neuronale liée à la consommation chronique d'alcool et qui persiste après son arrêt.

En 1995, l'étude de Paille *et al.* portant sur 538 patients répartis en trois groupes (placebo/ acamprosate 1,3g/ acamprosate 2g) démontre l'efficacité de l'acamprosate. A 6 et 12 mois, la consommation était significativement diminuée par l'acamprosate.

Des études ont également montré un taux d'abstinence doublé par le traitement. L'étude de 1996 portant sur 455 patients sur 1 an montre une efficacité modérée du traitement. Sur ces

455 personnes, 94 traitées par acamprosate et 85 sous placebo ont complété l'étude. A 1 an, 18,3% du groupe traité par acamprosate étaient abstinents contre 7,1% dans le groupe placebo. A 27 mois, 11,9% étaient abstinents dans le groupe traité par disulfiram contre 4,9% dans le groupe placebo (62).

Plus récemment, une méta-analyse confirme l'activité de l'acamprosate dans le maintien du sevrage alcoolique. L'abstinence obtenue à 6 mois est de 36,1% chez les sujets traités contre 23,4% sous placebo (63). L'efficacité du traitement est donc modeste.

La diminution de l'hyperstimulation glutamate et la restauration de l'activité GABAergique à un niveau normal par l'acamprosate lui donne un possible effet neuroprotecteur durant le sevrage. La tolérance est bonne avec comme effets secondaires fréquents des diarrhées et céphalées cédant rapidement en début de traitement.

- La naltrexone

La naltrexone est un antagoniste opioïde. En se fixant sur les récepteurs opioïdes, la naltrexone bloque le système de récompense du fait du blocage du relargage de dopamine. Elle s'oppose ainsi au renforcement positif secondaire à la libération d'opioïdes endogènes induite par la consommation d'alcool.

Dans les années 90, une étude sur la prise de naltrexone *per os* à la dose de 50mg/jour a montré une diminution significative du risque de rechute comparé à un placebo. D'autres études ont ensuite montré que la prise de 50mg/jour de naltrexone permettait de réduire de 50% la rechute versus placebo (64).

Pour cette dose, l'usage de la naltrexone est considéré comme sûr, du fait d'effets secondaires bénins (nausées et vomissements). Il est connu que la naltrexone à fort dosage soit hépatotoxique mais cet effet ne semble pas survenir pour la dose recommandée de 50 mg.

En 2002, une étude canadienne sur 1020 alcooliques traités journalièrement par 50 mg pendant 3 mois a été réalisée. A 3 mois, 39% des patients ayant terminé l'étude étaient abstinents et 86% des personnes incluses ont diminué leur consommation (65).

Une méta-analyse récente confirme l'activité de la naltrexone dans le maintien du sevrage alcoolique. Selon cette dernière, la naltrexone est efficace dans la réduction de la reprise de consommation forte mais montre que son intérêt est limité dans le maintien de l'abstinence à long terme (66). L'efficacité serait donc modeste, de l'ordre de 15 à 20%. Par ailleurs, cette méta-analyse confirme que l'hépatotoxicité de la naltrexone n'émerge pas à la dose recommandée de 50mg. Cependant, au-delà, le problème devient préoccupant.

Médicament	Intérêt clinique	Taux d'abstinence	
		Court terme	Long terme
Disulfiram	Maintien d'un interdit. (traitement adjuvant +++)	39,2% à 6 mois	Non évalué
Acamprosate	Maintien de l'abstinence	36,1% à 6 mois	11,9% à 27 mois 13,3% à 12 mois
Naltrexone	Maintien de l'abstinence	39% à 3 mois	Non évalué

Figure 25 : Tableau récapitulatif des traitements et efficacités.

5. Le Baclofène, traitement d'avenir ?

Depuis le début des années 2000, des études mettent en avant une nouvelle molécule susceptible de présenter une efficacité dans le traitement du sevrage et du maintien de l'abstinence, le baclofène. La similarité des effets pharmacologiques de l'agoniste des récepteurs GABA avec un agent de substitution de l'alcool, le gamma hydroxybutyrate (GHB), a conduit à rechercher une activité du baclofène pour réduire le syndrome de sevrage à l'alcool (67).

5.1. Etudes chez l'animal

Les études d'activités du baclofène sur l'alcoolisme ont d'abord été effectuées à partir de deux modèles de rats rendus alcoolopréférants et alcoolodépendants. Deux effets ont été recherchés, la capacité du baclofène à réduire le syndrome de sevrage alcoolique chez des rats alcoolodépendants et la capacité du baclofène à réduire la prise volontaire d'alcool chez des rats alcoolopréférants.

L'expérience menée par Colombo et ses collègues (67) est concluante et montre une activité du baclofène dans la réduction de l'intensité des syndromes de sevrage ainsi que dans la diminution de consommation d'alcool chez les rats alcoolopréférants, compensée par une augmentation de la prise d'eau. D'autres études ont ensuite confirmé ce résultat (68) (69).

En 2003, une nouvelle étude a cherché à déterminer l'effet du baclofène sur le développement de l'effet de privation d'alcool chez des rats alcoolopréférants. Dans cette étude, l'effet de privation d'alcool, qui se traduit par une augmentation de la consommation d'alcool post privation, est utilisé comme modèle de rechute des sujets alcooliques. L'administration aiguë de baclofène à doses non sédatives lors de l'expérience entraîne alors

une suppression complète de la consommation d'alcool pendant les premières heures suite à la réintroduction de l'alcool (après 7 jours de privation). Ces résultats suggèrent donc que le récepteur GABA-B module l'effet de privation d'alcool et que le baclofène posséderait des propriétés limitant les rechutes dans ce modèle (70).

Plus récemment, de nouvelles études sur les rats confirment le potentiel des modulateurs allostériques du récepteur GABA-B dans la régulation de la réponse à l'alcool (71) (72). Le récepteur GABA-B est donc bien une cible potentielle pour le traitement de l'alcoolisme.

5.2. Etudes chez l'Homme

Dès la mise en évidence de l'activité potentielle du baclofène dans le traitement de l'alcoolisme, Addolorato et son équipe ont poussé l'investigation de l'effet à court terme du baclofène sur la rechute et l'abstinence du sujet alcoolique.

10 hommes ont été traités avec du baclofène à faible dose à raison de 15 mg par jour les trois premiers jours puis 30 mg par jour sur une période de 1 mois. Les résultats sont d'emblée intéressants. Sur les 10 sujets, 9 ont terminé l'étude. Parmi ceux-ci, deux sujets ont continué à boire malgré le traitement mais leur consommation a été fortement réduite, tandis que les 7 autres se sont maintenus abstinents. De plus, les patients rapportent que la pensée obsessionnelle pour l'alcool (craving) avait disparu, facilitant ainsi le maintien de l'abstinence (73).

Cette étude préliminaire de l'activité du baclofène permet de suggérer que le baclofène, par ses propriétés anti-craving, pourrait donc avoir un rôle dans le traitement de l'alcoolisme.

D'autres études préliminaires ont été réalisées. En 2002, une nouvelle étude évalue l'efficacité du baclofène à induire et à maintenir l'abstinence ainsi qu'à réduire le craving avec un protocole en double aveugle contre placebo (74).

Le protocole est similaire (15mg/jr pendant 3 jours puis 30mg/jr) en 3 prises par jour pendant un mois. 39 patients ont été inclus et répartis, après 2 jours d'abstinence, en 2 groupes. 20 sont traités par baclofène et 19 par un placebo.

Les résultats s'accordent avec ceux des précédentes études. Un pourcentage plus élevé (70%) de sujets totalement abstinents et de nombre de jours d'abstinence cumulés ont été trouvés pour le groupe traité (20 jours contre 6 pour le groupe placebo). De même, une diminution de la composante compulsive à l'alcool est retrouvée. Figure 26

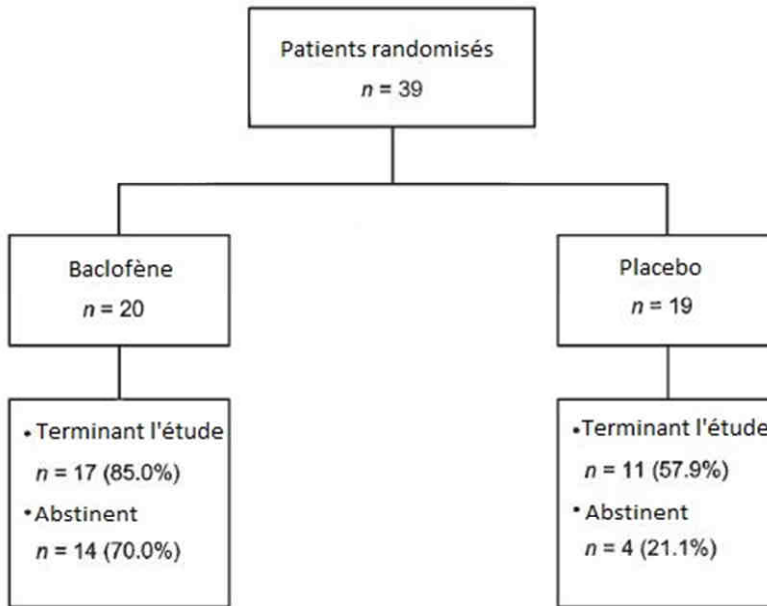


Figure 26 : Diagramme de recrutement et résultat.

(Addolorato et al., 2002) (74)

Bien que la validité des résultats soit limitée du fait de la faible taille de l'échantillon et de la courte durée de suivi, elle permet de conclure que le baclofène serait potentiellement utile dans le traitement des patients alcoolodépendants.

Une étude de 2004 reprend le même protocole en incluant 9 hommes et 3 femmes et étend l'étude sur 3 mois. Le résultat est mitigé. 2 participants ont interrompu le traitement en raison d'effets secondaires sans que ceux-ci soit graves. Six autres n'ont pas terminé l'essai. Malgré cela, il est retrouvé une réduction significative de la consommation d'alcool et une augmentation du nombre de jours cumulés d'abstinence. L'étude met en évidence une diminution significative de l'anxiété et du craving chez les sujets traités.

En 2004, Olivier Ameisen, cardiologue, a publié sa propre expérience de l'utilisation du baclofène à forte posologie pour le traitement de son alcoolisme (75).

En s'appuyant sur les publications d'Addolorato et celles montrant que les neurologues utilisaient le baclofène *per os* à des doses supérieures à 270mg/jour pour contrôler la spasticité (76), Olivier Ameisen s'est auto-prescrit du baclofène à forte posologie jusqu'à 270 mg/jour. Son postulat étant que l'effet anti-craving du baclofène était possiblement dose dépendant.

L'anxiété, très fréquente chez les alcooliques, est connue comme étant un facteur favorisant les rechutes. Liée aux propriétés anxiolytiques du baclofène, la lutte contre le craving est plus facile selon l'expérience d'Ameisen. Il a également constaté une indifférence à l'alcool, une diminution de son anxiété et l'amélioration de la qualité de son sommeil.

Après de multiples échecs avec les thérapeutiques classiques, le baclofène utilisé à forte dose (jusque 270mg/jour) s'est révélé efficace. Il conclut de son expérience que l'utilisation à haute dose de baclofène permet une suppression complète et prolongée des symptômes et des conséquences liées à l'alcool ainsi qu'une diminution de l'anxiété. Ceci suggère donc que le traitement à dose plus faible est plus sécuritaire.

D'autres médecins également alcooliques se sont traités avec du baclofène au long terme, à des doses plus faibles (140 et 150mg/jour) (77) (78). Le cas de Phillip E Thomas est intéressant car il décrit la survenue d'un syndrome de sevrage au baclofène suite à un arrêt brutal du traitement. Par ailleurs, il démontre une diminution possible de la dose journalière de baclofène après stabilisation du traitement initial (90 mg/jour contre 150 avant).

Le baclofène aurait donc des propriétés intéressantes pour le traitement de l'alcoolisme. En effet, celui-ci permettrait de réduire les risques de rechute et également de traiter le syndrome de sevrage alcoolique (79).

Pour évaluer son efficacité dans le traitement du syndrome de sevrage, le baclofène a été étudié face au standard recommandé, le diazépam. Cette étude sur 37 individus alcooliques présentant un syndrome de sevrage (18 traités par baclofène à 30 mg/jour pendant 10 jours et 19 traités par diazépam à 0,5-0,75 mg/kg/jour sur 6 jours) montre une efficacité statistiquement significative du baclofène et du diazépam dans le traitement du syndrome de sevrage et une différence non significative entre les deux traitements (80). Figure 27

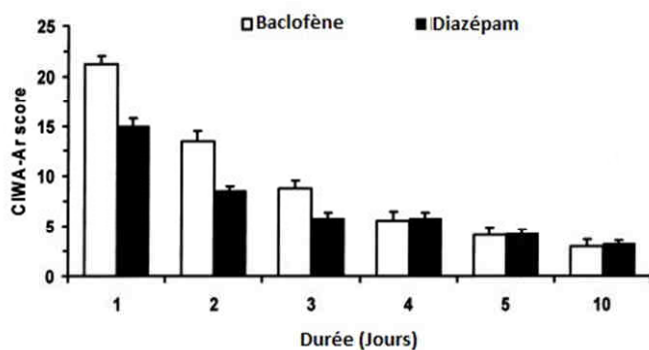


Figure 27 : Score sur l'échelle de sevrage révisé pour l'alcool. (CIWA-Ar)

(Addolorato et al, 2006) (80)

Malgré une efficacité comparable, l'efficacité du diazépam est plus rapide que celle du baclofène. Ces résultats sont donc en faveur d'une utilisation possible du baclofène dans le traitement du sevrage sans complication.

Par ailleurs, un cas de syndrome de sevrage compliqué par la survenue d'un delirium tremens « traité par baclofène » est rapporté dans la littérature. Le baclofène, administré

per os à posologie de 25 mg toutes les 8 heures pendant 3 jours, a permis la suppression rapide de ce syndrome de sevrage sévère et du delirium tremens (81).

Afin de confirmer l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcoolisme retrouvé au cours des études précédentes sur de petits effectifs, des études cliniques sur de plus grands échantillons de patients ont été lancées.

Entre 2003 et 2006, 148 patients alcooliques atteints de cirrhose hépatique ont été étudiés par l'institut de médecine interne de Rome (82). Parmi eux, 84 ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes, l'un traité par du baclofène à 30mg/jour, le second sous placebo, sur une durée de 12 semaines. Figure 28

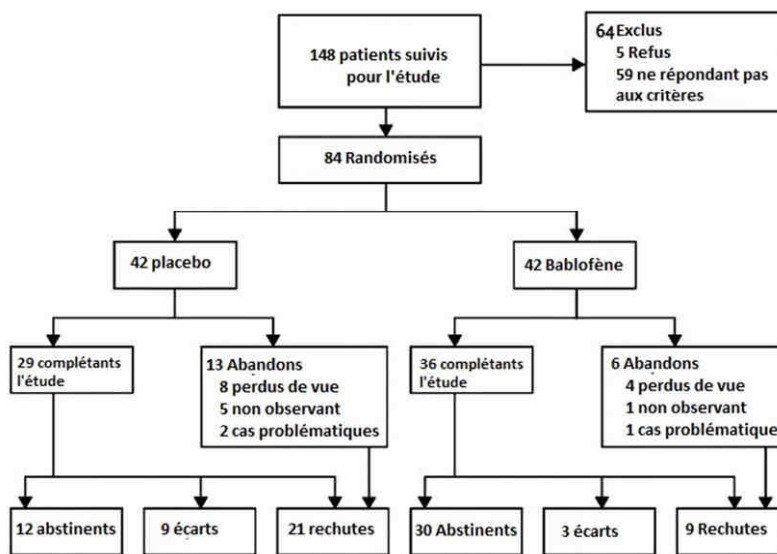


Figure 28 : Profil de l'étude et résultats.

(Addolorato et al., 2007) (82)

Le but de cette étude est d'étudier l'efficacité du baclofène et sa tolérance dans l'obtention et le maintien de l'abstinence chez des sujets atteints de cirrhose hépatique. En général, le baclofène est bien toléré. Sur les 42 patients traités par du baclofène, 30 (71%) ont atteint et maintenu l'abstinence contre 12 pour le groupe placebo. La durée d'abstinence cumulée est également deux fois plus élevée dans le groupe traité par le baclofène. Il est également noté une amélioration biologique de l'exploration hépatique (Alat/ Asat/ VGM/ γ -GT).

Le baclofène est donc efficace pour favoriser l'abstinence d'alcool chez des patients atteints de cirrhose hépatique et est bien toléré à faible dose.

Devant les preuves croissantes de l'efficacité du baclofène, des études ont également cherché à déterminer l'innocuité du baclofène en combinaison avec l'alcool à forte dose sur les performances cognitives (83). Pour cela, le baclofène (0 mg, 40 mg, 80 mg) a été administré 2,5 heures avant une consommation massive d'alcool (1,5g/l de sang). Les

résultats montrent une légère augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle sans aucun effet indésirable rapporté, en dehors de l'augmentation de la sédation. L'étude conclut que le baclofène seul comporte un faible risque d'abus et que celui-ci est bien toléré en cas de prises massives d'alcool.

Récemment, une nouvelle étude en double aveugle a été menée chez 42 personnes traitées avec du baclofène (0, 10 et 20 mg) pendant 12 semaines. Cette étude rapporte un effet dose du baclofène comme l'avait indiqué Ameisen. Il serait intéressant d'évaluer cet effet avec des doses plus fortes (50 vs 90 mg par exemple).

Cependant, ces études sont limitées du fait de leur courte durée et des faibles doses utilisées. Aucune donnée ne permet actuellement de conclure quand à l'efficacité du baclofène à haute dose (84). Il était donc nécessaire de mettre en place des essais cliniques en double aveugle randomisés afin de déterminer l'efficacité du baclofène à forte dose dans le traitement de l'alcoolisme sur de grand effectif et sur des périodes prolongées.

Deux essais cliniques ont été autorisés par l'ANSM en 2012. L'étude Bacloville, multicentrique, randomisée et en double aveugle a pour but de suivre 320 consommateurs à haut risque sur 18 mois afin de déterminer l'efficacité du baclofène après un an de traitement en ambulatoire. Dans cet essai, les doses utilisées iront jusqu'à 300 mg/jour avec la possibilité de stabiliser à une dose beaucoup plus basse si le malade estime se sentir libéré de son craving. L'étude Alpadir, étude comparative versus placebo, portera quant à elle sur 316 personnes recrutées dans des centres hospitaliers spécialisés en alcoologie ou addictologie et suivies en ambulatoire par des médecins spécialistes. Les patients devront préalablement passer par le sevrage, dont le délai fixé est de 17 jours, avant d'être inclus à l'étude. Le baclofène sera introduit progressivement jusqu'à la dose cible de 180 mg/jour en 7 semaines puis sera maintenu pendant 17 semaines et se terminera par un arrêt complet en 2 semaines avec un suivi de 1 mois (85).

Les résultats ne seront pas connus avant 2014. C'est pourquoi l'ANSM rappelle que le traitement par le baclofène de l'alcoolodépendance ne doit être envisagé qu'au cas par cas, après échec d'autres thérapeutiques, et avec un suivi rapproché.

Des études observationnelles récentes, menées par des praticiens expérimentés dans le domaine de l'alcoolodépendance, présentent des résultats encourageants (86) (87).

Ainsi, dans la première, 132 patients traités par baclofène à la dose moyenne de 128 mg/jour ont été suivis pendant plus d'un an. A un an, 78 patients (59%) sont devenus abstinents, 28 (21%) ont réduit leur consommation et 26 patients (20%) sont en échec thérapeutique. Là encore, le craving est ressenti comme fortement diminué par les patients.

Au niveau des effets secondaires, ceux-ci sont présentés comme très fréquents à forte dose (86% des patients touchés) mais surtout en début de traitement, cédant ensuite après quelques semaines de traitement. Le traitement reste donc relativement bien toléré.

Plus récemment, une nouvelle étude observationnelle sur 100 patients pendant 2 ans confirme la première (87). Celle-ci propose une nouvelle approche en se basant sur la consommation du patient, classée selon les critères de risque d'alcoolisme de l'OMS, pour déterminer le traitement comme efficace. Les patients inclus sont ceux évalués à « haut risque » au début de l'étude. A 3 mois, ces patients désormais considérés à « risque faible » et « risque modéré » par le traitement sont évalués à 84%, à 63% à 1 an et 62% à 2 ans.

Ces études sont donc en faveur de l'efficacité du baclofène, à faible comme à forte dose, dans la prise en charge de la pathologie alcoolique dans sa globalité. Ces résultats présentent une efficacité du baclofène à la fois dans le traitement du syndrome de sevrage, d'efficacité jugée comparable au diazépam (à la faible dose de 75 mg/jour), et également dans le maintien de l'abstinence sur le long terme. Il est par ailleurs noté que la consommation d'alcool à faible dose devient alors tolérable avec le baclofène du fait de la très forte diminution du craving. Si l'individu ne peut se maintenir abstiné totalement, le baclofène présente toujours l'intérêt de la forte réduction de la prise d'alcool. Il conviendra cependant d'effectuer des études de tolérance à forte dose du baclofène chez les sujets consommateurs de grandes quantités d'alcool.

Concernant le maintien du sevrage, le baclofène semble démontrer une efficacité supérieure (43% d'abstinents *versus* placebo sur trois mois (82) et 59% d'abstinents à 1 an (86) aux autres traitements dont l'efficacité est jugée modeste (environ 15-25%). il conviendrait d'effectuer de nouvelles études comparatives avec les traitements classiques.

Partie 3 :

Le Baclofène

Le baclofène, commercialisé depuis 1974 sous son nom princeps : Liorésal®, connaît actuellement un renouveau de son usage comme nous venons de le voir. Figure 29



Figure 29 : Baclofène générique.

1. Indications

Jusqu'en 2006, ce médicament était utilisé exclusivement pour le traitement de troubles de la spasticité. Ses indications d'après le Vidal 2012 sont les contractures spastiques de la sclérose en plaques, les contractures spastiques des affections médullaires d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique ou encore néoplasique et les contractures spastiques d'origine cérébrale.

Ce médicament se présente sous la forme de comprimé de 10mg. Pour ces indications de trouble de la spasticité, la dose quotidienne se situe entre 30 et 75mg en trois prises avec une augmentation progressive de la posologie.

Depuis quelques temps, des études sont menées sur sa possible utilisation dans le maintien du sevrage à l'alcool. En effet, celui-ci aurait manifestement un effet anti craving favorisant l'abstinence, comme nous l'avons montré précédemment. En France, cette nouvelle indication reste pour l'instant hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) mais des études ont maintenant débuté afin de valider cette nouvelle indication. Pour l'heure, ce médicament est donc proposé hors AMM aux patients demandeurs et conscients des risques encourus. Dans cette indication, le baclofène est utilisé à haute dose, bien supérieure au 75mg préconisé dans l'AMM pour le traitement des troubles spastiques. En effet, certains patients ont reçu jusqu'à 330 mg/jour (88).

La médiatisation que l'on connaît en France a conduit à une augmentation de la prescription hors AMM en France. En juin 2011, l'ANSM met en garde contre cette utilisation hors AMM, le bénéfice du baclofène dans l'alcoolodépendance n'étant pas encore démontré. En effet, les études cliniques disponibles à ce moment-là étaient de courte durée et à des doses faibles permettant, ni de conclure à l'efficacité ni à la tolérance du traitement (84). C'est pourquoi l'ANSM a recommandé la mise en place d'une étude clinique rigoureuse concernant l'usage du baclofène à haute dose. Ce sont ces études désormais lancées, qui permettront à l'ANSM de conclure sur l'efficacité et la sécurité du baclofène dans cette indication.

2. Mécanismes d'action

Le baclofène est un analogue structurel de l'acide gamma-amino butyrique ou GABA (Figure 30), se fixant sur les récepteurs GABA et de façon préférentielle sur les récepteurs GABA-B.

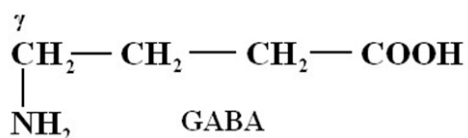


Figure 30 : L'acide gamma amino-butyrique.

2.1. Mécanisme d'action dans la spasticité

Le GABA est un neuromédiateur inhibiteur du système nerveux central (SNC). Son activation permet de limiter la surexcitation neuronale pouvant avoir lieu.

Le baclofène est un dérivé p-chlorophényle de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Figure 31 La présence du groupement chlorophénole le rend légèrement lipophile permettant que celui-ci, une fois ingéré, passe faiblement la barrière hémato encéphalique (BHE) et se retrouve au niveau central pour y exercer son action. Son mécanisme d'action exact n'est pas encore complètement élucidé.

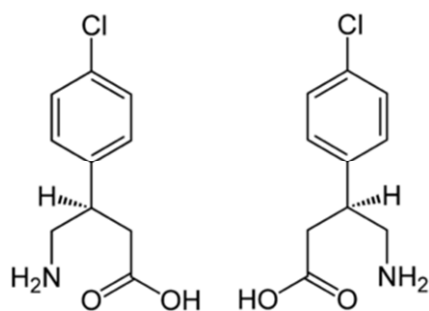


Figure 31 : Structure chimique du baclofène.
Les énantiomères R et S.

Son action anti-spastique serait due à la stimulation des récepteurs GABA-B pré- et post-synaptiques. Cette stimulation a pour conséquence l'augmentation de l'inhibition présynaptique qui débute principalement dans la moelle épinière, ce qui freine la transmission du stimulus. Cela entraîne alors une diminution du tonus musculaire et des réflexes pathologiques importants dans la spasticité. D'après le Résumé des caractéristiques produit (RCP) de l'ANSM, le baclofène étant un myorelaxant à action centrale, celui-ci n'affecterait pas la transmission du stimulus neuromusculaire (89).

L'effet du baclofène sur le récepteur GABA-B aurait également une action anxiolytique (90) et serait responsable de l'effet anticraving que nous allons voir maintenant.

2.2. Mécanisme d'action dans le traitement de l'alcoolisme

Avec les nouvelles perspectives de son usage dans le traitement de l'alcoolisme, le baclofène est maintenant l'objet de recherches dans le domaine de l'addiction. Il présente un grand intérêt car il serait capable d'inhiber l'activation dopaminergique au niveau de l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV) et du noyau accumbens (ACC) qui forment, comme nous l'avons vu, le cœur du système responsable du développement d'addictions. Son mécanisme d'action est méconnu et plusieurs théories sont émises.

2.2.1. Théorie du manque de stimulation des récepteurs GABA-B

En 2007, O Ameisen propose l'hypothèse que l'alcoolisme pourrait être lié à un défaut de production endogène du gammahydroxybutyrate (GHB) (91). Selon lui, en s'appuyant sur les effets démontrés du GHB, à savoir son action agoniste sur les récepteurs GABA-B, son effet anti-craving, son effet sédatif, anxiolytique et myorelaxant, il envisage que le GHB pourrait avoir un effet thérapeutique sur les symptômes de la dépendance (insomnie, anxiété, tension musculaire). Le baclofène, étant plus sélectif que le GHB sur les récepteurs GABA-B, compenserait le déficit d'effet du GHB par son action sur le récepteur GABA-B, éliminant la sensation de dysphorie et la dépendance.

Cependant, une étude a montré chez le rat que le baclofène n'a pas d'action activatrice au niveau du système de récompense alors que c'est ce système qui est mis en cause dans le craving (92).

2.2.2. Théorie des structures de mémorisation

Selon R. de Beaupaire (93), la suppression de l'envie de boire induite par le baclofène est le résultat d'une action sur un système indépendant du circuit dopaminergique de la récompense. Selon lui, le baclofène diminuerait le craving en agissant sur les structures de mémorisation : l'amygdale et son interaction avec le cortex préfrontal. Ce système est connu pour être impliqué dans la mémorisation des sensations de plaisirs et douleurs, notamment en présence d'indices environnementaux reliés. Il émet donc l'hypothèse que l'action anti-craving du baclofène serait due à la stimulation de récepteurs GABA-B présents au niveau de l'amygdale et à une inhibition glutamatergique.

Les travaux de Pan BX et de son équipe sur l'amygdale mettent en évidence que la mémoire est fortement dépendante de mécanismes glutamatergiques au niveau de l'amygdale et que l'action du baclofène, par sa fixation sur les récepteurs GABA-B présynaptiques, entraîne une inhibition glutamatergique (94). Les rechutes durant le sevrage seraient dues au déséquilibre engendré par l'alcool, à savoir une hypostimulation du GABA et hyperstimulation glutamatergique.

Par ces mécanismes, le baclofène produirait un état d'indifférence à l'alcool et à ses indices environnementaux favorisant le craving.

3. Pharmacocinétique

Il existe deux formes pharmaceutiques différentes, la forme comprimé et la forme intrathécale réservée à l'usage hospitalier.

3.1. Pharmacocinétique de la forme comprimé

Par voie orale, le baclofène est rapidement et bien résorbé dans le tractus digestif. En effet, le pic est atteint entre 1 et 3,5h avec une résorption de 80%. L'administration orale de doses uniques faibles (10, 20, 30mg) ont permis de déterminer que les aires sous courbes de concentration plasmatique augmentent proportionnellement à la dose administrée.

Le baclofène est faiblement métabolisé, permettant son utilisation chez les patients insuffisants hépatiques. Sa métabolisation passe par un processus de désamination hépatique dont le métabolite principal, l'acide bêta-(p-chlorophényl)-4-hydroxybutirique, est pharmacologiquement inactif et dont la toxicité est inconnue.

Le volume de distribution du baclofène est de 0,7 l/kg à dose thérapeutique (<80mg). Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est approximativement de 30 %. On en conclut donc que cette molécule diffuse peu en dehors du compartiment plasmatique. C'est pourquoi, de très faibles doses passent au niveau du LCR, avec des concentrations retrouvées 8,5 fois plus faibles que dans le sang (89) (95).

Le baclofène étant une molécule de faible poids moléculaire, celle-ci est principalement épurée par le rein. La demi-vie plasmatique du baclofène est en moyenne de 3 à 4 heures (95). Selon les considérations des pharmacologues, il faut 5 à 7 demi-vies pour éliminer un médicament de l'organisme soit 32 heures pour le baclofène.

Mais en cas de fortes doses, le baclofène est moins rapidement et non complètement résorbé. En effet, de hautes doses ou bien une accumulation de doses, en cas d'insuffisance rénale sévère, entraînent une augmentation forte de la demi-vie plasmatique du baclofène passant de 8,6h jusqu'à 34 heures dans certain cas (96) (97). Son volume de distribution augmente également à 2,4 l/kg. L'élimination du baclofène au niveau du SNC étant lente, ceci favorise une action prolongée du baclofène malgré sa faible demi-vie.

En ce qui concerne son usage chez la femme enceinte, l'innocuité du baclofène n'a pas été démontrée. Il est connu que le baclofène administré par voie orale traverse la barrière placentaire et pourrait avoir un effet tératogène (89).

L'effet tératogène a été mis en évidence au cours d'études chez l'animal. Ainsi, chez les lapins, l'administration de doses de 1 à 10 mg/kg/jour du 6^{ème} jour de gestation au 18^{ème} a entraîné une fréquence accrue de non ossification des noyaux phalangiens des pattes chez les fœtus issus des lapines traitées avec des doses élevées. Chez les rates, il a été rapporté une diminution de la portée et de la survie des petits dans le groupe prenant des doses élevées (98) (99).

Son usage est donc déconseillé au cours de la grossesse, surtout lors du premier trimestre et non recommandé pendant l'allaitement. Sur avis médical, après évaluation du bénéfice risque, un allaitement peut être envisagé. La surveillance du nouveau-né est donc préconisée en cas de traitement durant la grossesse afin de prévenir d'éventuels signes de sevrage (89)(98) (99).

3.2. Particularité de la forme intrathécale

La voie intrathécale est devenue la voie privilégiée pour les traitements au long cours ou encore chez les personnes ne répondant pas correctement au baclofène par voie orale dans l'indication du traitement de la spasticité. En effet, de hautes doses de baclofène *per os* favorisent l'apparition d'effets indésirables alors que son bénéfice thérapeutique est parfois faible. Le baclofène a donc été évalué pour une administration intrathécale au sein du LCR (100). Celle-ci permet d'obtenir des doses bien plus élevées au niveau du LCR que celles obtenues par une administration *per os*, une meilleure efficacité, une meilleure tolérance et une réponse chez les non-répondants au baclofène *per os* (101) (102). De plus, cette méthode permet une diffusion faible en dehors du LCR. En effet, le passage de la BHE est faible avec des taux de baclofène 500 à 1000 fois plus faibles que la dose administrée retrouvée dans le LCR (89).

Après administration intrathécale unique en bolus ou en perfusion de courte durée, le volume de distribution du baclofène varie de 22 à 157 ml/kg. Sa distribution se fait essentiellement au niveau du LCR et l'état d'équilibre est atteint en 1 à 2 jours. Une fois l'équilibre atteint, il existe un gradient de concentration moyen de 4/1 entre le LCR lombaire et le LCR cisternal. Cette différence de concentration entre ces deux niveaux rachidiens permet donc, selon le RCP, un traitement efficace de la spasticité des extrémités inférieures, avec des effets réduits sur les membres supérieurs et sur les fonctions cérébrales.

Au niveau de l'élimination, la clairance rachidienne moyenne est de 30 ml/heure pour des bolus ou perfusion de courte durée de Baclofène. Cette valeur correspond au taux de renouvellement physiologique du LCR. Le RCP précise qu'ainsi, la quantité de baclofène perfusée pendant 24 heures est presque complètement éliminée avec le LCR au cours de cette même période. La demi-vie d'élimination rachidienne est de 1 à 5 heures, pour l'administration de 50 à 136 µg de produit (89).

L'élimination étant faible, l'administration de fortes doses entraîne donc son accumulation au niveau du LCR. Cependant celle-ci n'a pas été étudiée.

Chez la femme enceinte, l'usage de la forme intrathécale aurait des avantages. En effet, administré par cette voie, le baclofène ne passe que très peu dans la circulation sanguine limitant très fortement le risque tératogène (101). Il en est de même pour l'allaitement. Toutefois, l'utilisation de baclofène reste non recommandée au cours de la grossesse et se fera sur avis médical après évaluation du rapport bénéfices-risques.

4. Toxicologie

Du fait de l'augmentation de son usage à forte dose hors AMM pour le traitement de l'alcoolisme et le maintien du sevrage, l'étude des effets de l'usage à forte posologie du Baclofène prend tout son sens. En effet, les effets indésirables déjà connus risquent d'être bien plus fréquents et le seuil de toxicité franchi. C'est celui-ci que nous allons développer maintenant.

4.1. Étiologies d'intoxications

En l'état actuel, la toxicité liée au baclofène résulte le plus souvent d'erreur humaine. En effet, en dehors des tentatives d'autolyse, il est fréquemment retrouvé des causes liées aux pratiques médicales. Ces erreurs peuvent se retrouver aussi bien sur les formes administrées par voie intrathécale que *per os*.

Les données collectées par les centres antipoison et de toxicovigilance sur les circonstances précisent les situations retrouvées. Il est majoritairement retrouvé les erreurs thérapeutiques (46%) suivi des tentatives de suicide (29%), des accidents de la vie courante (19%) et des événements indésirables médicamenteux (3%) (103). Figure 32

Cas d'exposition		Circonstances*					Total
		AVC	EIM	ET	TS	autres	
toutes expositions	n (%)	54 (18,6)	9 (3,1)	135 (46,4)	84 (28,9)	9 (3,1)	291 (100,0)
- exposition sans symptôme	n (%)	45 (26,0)	-	112 (64,7)	13 (7,5)	3 (1,7)	173 (100,0)
- exposition avec symptômes	n (%)	9 (7,6)	9 (7,6)	23 (19,5)	71 (60,2)	6 (5,1)	118 (100,0)

* AVC : accident de la vie courante ; EIM : effet indésirable médicamenteux ; ET : erreur thérapeutique ; TS : tentative de suicide (TS)

Figure 32 : Répartition des cas d'exposition selon les circonstances d'expositions.

(Saviuc P, 2009). (103)

Les accidents de la vie courante représentent surtout les enfants en bas âge qui sont suspectés d'avoir pris un ou des comprimés de baclofène. C'est par exemple le cas d'un enfant de 3 ans ayant avalé par accident 60 mg de baclofène du traitement de son père (104).

4.1.1. Tentative d'autolyse

Comme attendu, les circonstances entraînant des symptomatologies d'intoxication sont les tentatives de suicide suivi des erreurs thérapeutiques (60% vs 20%).

Il existe de nombreux cas rapportés. C'est par exemple le cas d'un patient insuffisant rénal sévère traité par 20 mg *per os*, qui après une dispute avec sa femme a avalé 420 mg de baclofène (105).

4.1.2. Erreurs médicales

Celles-ci représentent la majorité des cas d'expositions.

Ainsi, une patiente de 47 ans, traitée pour une sévère spasticité par du baclofène par voie intrathécale, a été exposée à la toxicité de celui-ci. En effet, lors du remplissage du réservoir de la pompe, réalisé tous les deux mois dans le cas présent, celle-ci a reçu un bolus de 60 mg alors que sa dose habituelle était de 800 µg/jour. Il s'est avéré que l'origine de l'erreur était due à une injection dans le site latéral de la pompe (bolus), au lieu du site central de remplissage de celle-ci. Figure 33 En à peine 10 minutes, la patiente a présenté des symptômes de toxicité avant de perdre connaissance (106).



Figure 33 : Archimedes Constant Flow Implantable Pump (Codman, Germany).

(Berger B et al., 2012) (106)

Un autre cas du même type a été rapporté en Allemagne chez un homme de 21 ans souffrant de spasticité suite à un épisode d'hypoxie cérébrale. Là encore, lors du remplissage de la pompe, une erreur de site a entraîné l'administration d'un bolus de 5mg. De nouveau, le patient a présenté rapidement des signes de surdosage suite à l'injection (107).

Des erreurs de programmation de la dose délivrée sont possibles et le matériel peut également être mal positionné ou encore être défectueux.

Par exemple, un enfant de 8 ans traité par du baclofène par voie intrathécale a présenté des symptômes d'intoxication au baclofène suite à un remplissage de pompe. Son historique thérapeutique et la symptomatologie ont conduit à suspecter le baclofène. Le fonctionnement de la pompe a été remis en cause et sa programmation corrigée. Les symptômes de sevrage, présentés par le sujet suite à la remise en route de la pompe, améliorés dans un premier temps par l'augmentation du débit, ont ensuite été résolus par le remplacement du cathéter. Le service en a conclu à un dysfonctionnement du cathéter dû à son positionnement (108).

Per os, les causes de toxicités sont surtout liées au non-respect de la posologie. En effet, pour une meilleure tolérance, il est recommandé d'augmenter progressivement les doses à l'instauration du traitement. L'erreur est dans ce cas-ci d'origine médicale, par la méconnaissance de l'usage du baclofène, ou bien à la non observance du patient, par défaut d'informations de la part du corps médical ou encore par la volonté d'avoir un traitement plus rapidement efficace.

Beaurepaire, dans son guide de prescription du baclofène destiné aux médecins pour le traitement des problèmes d'alcool, propose un schéma à paliers avec 4 prises par jour. Cette méthode d'initiation de traitement permet ainsi de limiter les effets indésirables liés à l'élévation trop rapide de la posologie (109). Figure 34

M YYYYYYY schéma à 4 prises par jour

(Poids kg)

Baclofène (Liorésal ®) 10 mg

Dose thérapeutique théorique : 200mg/jour

	8h	13h	18h	Coucher	Total
J1 J2 J3 J4 J5	½	/	/	½	1
J6 J7 J8 J9 J10	½	½	½	½	2
J11 J12 J13 J14 J15	1	½	½	1	3
J16 J17 J18 J19 J20	1	1	1	1	4
J21 J22 J23 J24 J25	1½	1	1	1½	5
J26 J27 J28 J29 J30	1½	1½	1½	1½	6
J31 J32 J33 J34 J35	2	1½	1½	2	7
J36 J37 J38 J39 J40	2	2	2	2	8
J41 J42 J43 J44 J45	2½	2	2	2½	9
J46 J47 J48 J49 J50	2½	2½	2½	2½	10
J51 J52 J53 J54 J55	3	3	3	3	12
J56 J57 J58 J59 J60	4	3	3	4	14
J61 J62 J63 J64 J65	4	4	4	4	16
J66 J67 J68 J69 J70	5	4	4	5	18
J71 et suivants	5	5	5	5	20

- Ne pas réduire la durée des paliers de 5 jours même si le traitement est bien supporté.
- Allonger la durée des paliers de 5 jours si la somnolence ou un autre effet indésirable gênant n'a pas disparu.

Figure 34 : Schéma posologique d'introduction du Baclofène per os.

(Beaurepaire et al., 2012) (109)

La toxicité peut également se manifester chez des patients traités à dose thérapeutique suite à un non respect des précautions d'emplois. En effet, chez les insuffisants rénaux sévères, le baclofène, éliminé très majoritairement par voie urinaire, s'accumule dans le sang, entraînant des symptômes d'intoxications (110) (111).

C'est ainsi qu'un patient âgé de 70 ans, insuffisant rénal sévère, traité par hémodialyse depuis 14 ans, a présenté des signes d'intoxication à la suite de la prise de 45 mg de baclofène cumulatif en 3 jours. Chez ce patient, la demi-vie du baclofène a été évaluée à 15,5 heures (112). Un autre cas du même type a été rapporté chez un homme de 60 ans (111).

4.1.3. Usage récréatif

Moins connu, le baclofène peut également être utilisé comme « fun drug ». En effet, il est rapporté sur internet de nombreux récits d'expériences (« trip reports » <http://www.drugs-forum.com>) d'usage du baclofène avec recherche d'effets hallucinatoires. Cet usage non

encadré peut également être à l'origine d'intoxication, les quantités prises étant fortes et ne respectant pas le système de palier. Ainsi, il est rapporté dans la littérature le cas d'un adolescent de 15 ans qui, après avoir vu cela sur internet, a voulu tester et a fini aux urgences dans le coma (113).

Ces nombreux cas rapportés permettent d'établir la symptomatologie de la toxicité à forte dose de baclofène. C'est celle-ci que nous allons développer maintenant.

4.2. Symptomatologie

Le baclofène, est un médicament pouvant être utilisé à des doses de l'ordre de 30 à 70 µg pour le traitement de la spasticité. Une mauvaise conduite du traitement ou une intoxication volontaire entraînent rapidement un surdosage en baclofène.

4.2.1. Action du baclofène sur le SNC

Un surdosage en baclofène entraîne chez l'individu, de façon brutale ou insidieuse, une somnolence, des sensations de vertige, des hallucinations, des nausées et vomissements et des troubles de la conscience pouvant déboucher sur un coma profond (114) (115) (116).

Le sujet peut également présenter des convulsions et un état de mal épileptique du fait de la diminution du seuil d'épilepsie. Le baclofène entraîne également des troubles du système nerveux autonome entraînant hyper-salivation, hypothermie, myosis ou mydriase avec absence ou non de réaction à la lumière.

L'intoxication au baclofène entraîne également une modification de l'EEG (électroencéphalogramme) chez les patients, avec des tracés de type bouffées suppressives et l'apparition d'ondes triphasiques. Il est également noté que l'EEG s'apparente dans certains cas à un EEG plat (tracé suppressif continu), simulant la mort cérébrale (117).

4.2.2. Action du baclofène sur le système musculaire

Le baclofène est un puissant décontracturant musculaire. Lors de surdosage et d'intoxication, son action est plus prononcée et se traduit par une flaccidité musculaire jusqu'à la possible paralysie des muscles respiratoires, pouvant nécessiter la mise en place d'une assistance respiratoire. Les réflexes sont variables d'un sujet à l'autre de l'aréflexie à l'hyperreflexie.

Il est également régulièrement constaté une rhabdomyolyse. Celle-ci est à mettre au compte des complications de l'intoxication par de possibles crises d'épilepsie et également à l'immobilisation consécutive à la prise en charge du sujet si celui-ci est comateux.

4.2.3. Action du baclofène sur le système cardiovasculaire

Cette activité du baclofène sur les muscles entraine également des troubles du rythme cardiaque et de la pression artérielle, favorisant l'hypothermie. Ces troubles varient suivant les individus de la bradycardie à la tachycardie, ou bien encore par la survenue de troubles de la conduction.

4.2.4. Récapitulatif

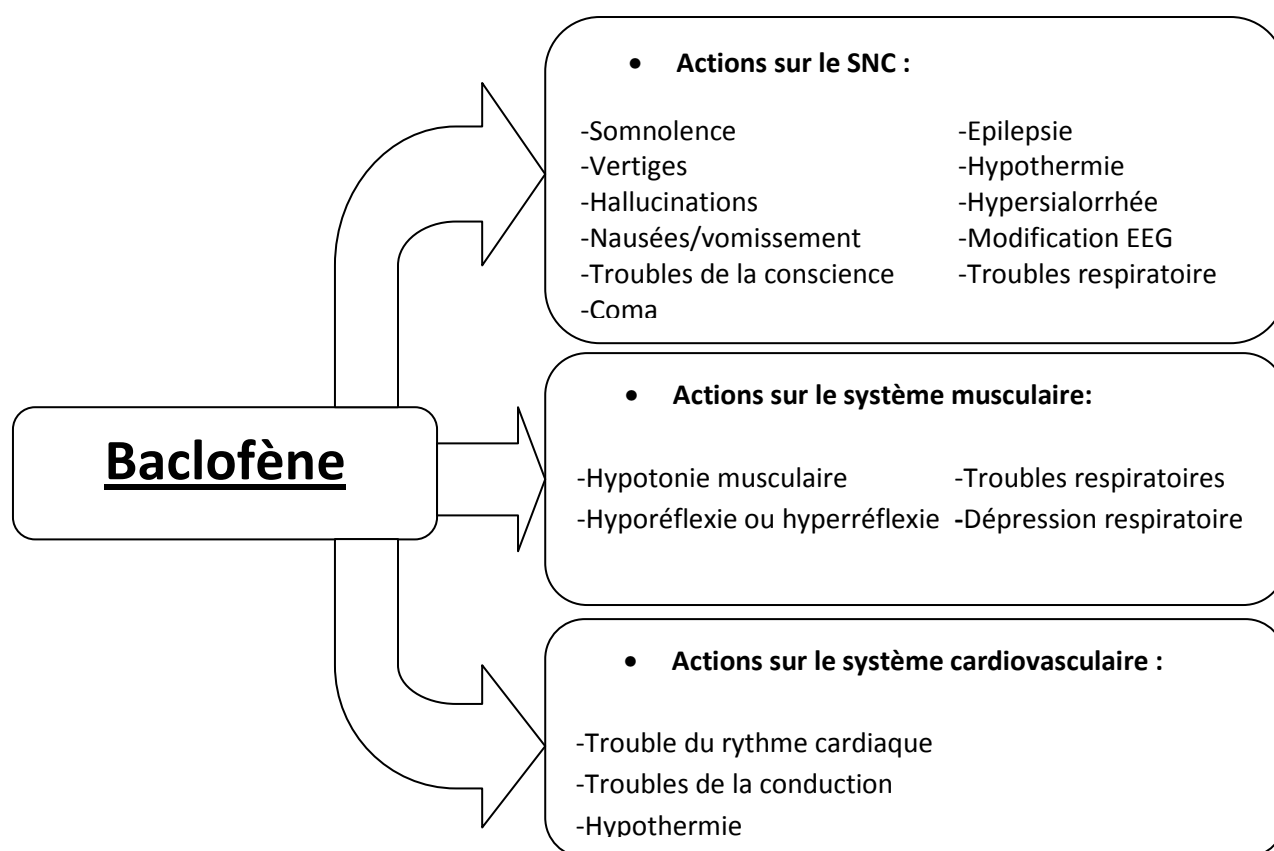


Figure 35 : Tableau récapitulatif de la symptomatologie de l'intoxication au baclofène.

4.2.5. Illustration par un cas clinique

Afin d'illustrer la symptomatologie, nous allons décrire un cas présentant le tableau clinique typique de l'intoxication au baclofène.

Il s'agit ici d'une situation d'usage récréatif du baclofène par un adolescent de 15 ans (113). Celui-ci a été admis dans l'unité de soins intensifs pédiatriques dans un coma profond. Ses parents rapportent l'avoir retrouvé inconscient dans la cuisine quelques minutes après qu'il se soit plaint de nausées. L'examen clinique a mis en évidence un coma profond (échelle Glasgow à 3) et sans réaction à la douleur. Figure 36

Ouverture des yeux (Y)	Réponse verbale (V)	Réponse motrice (M)
1 - Nulle	1 - Nulle	1 - nulle
2 - A la douleur	2 - Incompréhensible	2 - Extension stéréotypée (rigidité <u>décérébrée</u>)
3 - Au bruit	3 - Inappropriée	3 - Flexion stéréotypée (rigidité de <u>décortication</u>)
4 - Spontanée	4 - Confuse	4 - Evitement
	5 - Normale	5 - Orientée
		6 - Aux ordres

Score de Glasgow = Y + V + M (mini = 3 ; maxi = 15)

Figure 36 : Echelle de Glasgow permettant l'évaluation du niveau de conscience des patients.

Le patient est bradypnéique avec une saturation en oxygène à 94% en air ambiant, alors que ses parents rapportèrent un épisode de cyanose quelques minutes auparavant. Il est également bradycarde (35 à 40 battements/ minute) et hypotendu (98/41 mmHg). Ses pupilles sont d'un diamètre normal et répondent normalement à la lumière. Le patient est intubé et mis sous respirateur puis transféré dans l'unité de soin intensif pédiatrique. Des crises tonico-cloniques généralisées ont également été notées à l'admission. Celles-ci se sont arrêtées peu après son admission, sans qu'il y ait été mis en place de traitement spécifique.

Des screening toxicologiques sanguins et urinaires ont été réalisés, sans résultat pouvant expliquer un profond coma. Après 12 heures, le rythme cardiaque s'est accéléré avec une tachycardie à 118 battements/min, ses pupilles se sont rétractées et ont montré une faible réaction à la lumière. Le patient a également présenté un épisode de rhabdomyolyse avec des Créatines Phosphokinases (CPK) élevées à 735 U/L le cinquième jour.

L'électroencéphalogramme (EEG) mis en place à partir de la 18^{ème} heure après l'admission confirme un état de mal épileptique avec des complexes rythmiques incluant des ondes lentes pointues. Après la mise en place d'un traitement antiépileptique (lorazepam et levetiracetam), cet état a disparu mais l'EEG reste perturbé avec une alternance d'un tracé suppressif et une activité périodique de pointes lentes jusqu'à la 87^{ème} heure. Figure 37

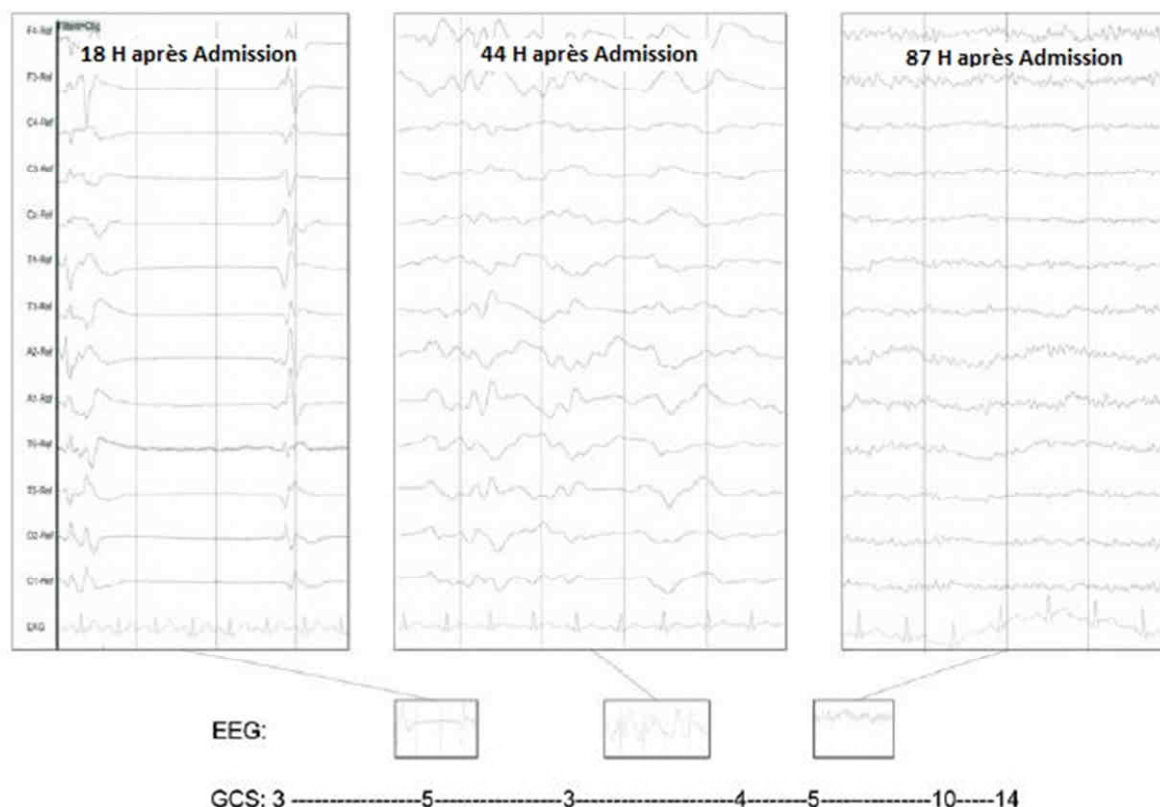


Figure 37 : EEG présenté par le patient à H18, H44, H87.

(Weibharr GF et al, 2012) (113)

Quatre jours après l'admission, l'équipe médicale a appris qu'une boîte de baclofène 25 mg (90 cps) a été retrouvée vide dans le jardin, le père du garçon en ayant pris pour des douleurs musculaires dorsales. Un dosage du baclofène dans les urines confirme le diagnostic d'intoxication avec une baclofénurie à 320 µg/ml.

Ce cas-ci, où le baclofène est le seul médicament en cause, est intéressant pour illustrer la symptomatologie de la toxicologie. Les signes cliniques retrouvés généralement lors d'une intoxication sont présentés dans le tableau suivant. Figure 38 Ceux marqués en italique correspondent à ceux relevés dans le présent cas.

Système cardio-respiratoire	<i>Bradycardie sinusale/ Tachycardie sinusale/ Anomalies de la conduction</i> <i>Hypo ou hypertension artérielle</i> <i>Dépression respiratoire</i>
Système nerveux	<i>Perte de conscience/ Coma profond</i> <i>Elévation des réflexes ostéo-tendineux/ Hyporéflexie/ Aréflexie</i> <i>Absence des réflexes du tronc cérébral</i> <i>Ataxie</i> <i>Hypothermie</i> <i>Convulsions</i> <i>Etat de Mal épileptique</i> <i>Troubles du système nerveux autonome</i> <i>Troubles psychiatriques</i>
Système digestif	<i>Nausées/ vomissements</i> <i>Diarrhée</i>
Système musculaire	<i>Flaccidité musculaire</i> <i>Rhabdomyolyse</i>
Système ophtalmique	<i>Injection bilatérale au niveau des conjonctives, lagophtalmie bilatérale</i> <i>Réaction tardive à la lumière/ non réactive à la lumière</i> <i>Troubles de la vision/ myosis/ mydriase</i>

Figure 38 : Manifestations cliniques retrouvées lors d'intoxication au baclofène.

(Weibharr GF et al, 2012) (113)

Après 5 jours, une amélioration clinique a été observée avec le retour d'une respiration spontanée et une activité musculaire revenue à la normale. Le patient a été extubé avec succès. A son réveil, il a précisé qu'il se souvenait de sensation d'étourdissement alors qu'il se dirigeait vers la salle de bain.

Dans un premier temps, il dénia la prise des pilules et présenta un comportement agressif intermittent qui lui valut d'être transféré en unité psychiatrique. Il admit plus tard la prise des pilules par curiosité après avoir lu l'usage récréatif possible sur internet. L'évaluation psychiatrique ultérieure n'a révélé ni idées suicidaires, ni problèmes d'ordre psychiatrique particulier.

4.3. Diagnostic

La symptomatologie du coma induit par le baclofène est constante malgré quelques variations selon les individus. Le patient peut au début se plaindre de nausée, de somnolence et vertige. Les intoxications massives au baclofène entraînent une hypotonie musculaire forte associée à des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Très souvent, le patient est aréflexique, sans réponse aux stimuli douloureux. Des convulsions ont également été décrites dans la littérature comme dans le cas précédent.

Les membres deviennent flaccides, les muscles respiratoires sont également atteints, entraînant une bradypnée jusqu'à l'arrêt possible de la fonction respiratoire, nécessitant alors l'intubation et la mise sous respirateur (114) (115). Une élévation des CPK est également rapportée. Celle-ci correspond à la rhabdomyolyse qui peut résulter des convulsions et de l'immobilisation prolongée du patient (115). Il est également retrouvé une bradycardie associée à une hypotension artérielle.

L'apparition de convulsions est également variable en fonction de la susceptibilité de l'individu et des médications associées au baclofène et de la dose de baclofène. En effet, le coma, la dépression respiratoire, les convulsions et le délirium seraient plus fréquents pour des doses supérieures à 200 mg selon une étude (115), nécessitant alors l'admission en soin intensif et un séjour plus long au sein des services hospitaliers.

Des cas d'hallucinations sont également rapportés. Ces cas d'hallucinations sont confirmés par Beaurepaire qui rapporte que certains patients ont eu « des rêves » ou « des cauchemars » très réalistes et effrayants, capables de les déstabiliser (109).

La symptomatologie du coma induit par le baclofène présente peu de signes permettant l'orientation du clinicien vers le diagnostic d'où l'importance d'effectuer des examens complémentaires.

Le diagnostic est bien souvent difficile d'autant plus le baclofène n'est pas classiquement inclus dans les screening toxicologiques. Néanmoins, cette étude toxicologique permet au clinicien d'exclure les toxiques les plus fréquemment responsables de coma.

L'anamnèse du patient est donc à approfondir pour orienter le clinicien sur le baclofène. Le patient étant très souvent comateux, celle-ci consiste en l'interrogation des proches et la connaissance des antécédents médicaux (pathologies et traitements ayant été suivis par le patient et son entourage, médicaments retrouvés sur place...).

Néanmoins, l'observation attentive de l'EEG chez des patients comateux a permis de mettre en évidence une anomalie qui pourrait aider le clinicien au diagnostic.

4.3.1. Anomalies de l'électroencéphalogramme

- Cas clinique N°1

Une femme de 34 ans, retrouvée dans le coma à son domicile, présente des troubles ventilatoires et une hypotension artérielle (95/45 mmHg). La patiente est traitée par du baclofène pour des troubles de spasticité musculaire secondaires à des lésions cérébrales, ainsi que par de la venlafaxine pour un syndrome dépressif persistant. Son hospitalisation pour trouble de conscience a révélé un bilan sanguin normal en dehors des CPK. La

recherche de toxiques n'a rien donné mais la piste de l'intoxication volontaire reste privilégiée du fait des antécédents de la patiente, dépression et défenestration 12 ans auparavant. A posteriori, il a été retrouvé 2 boîtes vides de baclofène et un dosage plasmatique a révélé un taux de 3200 µg/l (VN :80-400 µg/l) (118).

L'EEG mis en place quelques heures après l'admission a révélé une activité paroxystique généralisée de pointes et d'ondes lentes à front raide, de courte période (1 à 2 secondes) et non réactive aux stimuli douloureux. Figure 39



Figure 39 : EEG montrant les anomalies paroxystiques généralisées pseudopériodiques et l'absence de réponse aux stimuli douloureux.

(Boute C et al, 2006) (118)

Dans le cas présent, ces anomalies ont aidé au diagnostic de l'intoxication. En effet, en dehors de la maladie de Creutzfeldt Jacob et de l'encéphalopathie post-anoxique, ce type d'anomalie paroxystique se retrouve dans les encéphalopathies métaboliques telles que l'insuffisance rénale, le diabète, l'hyperammoniémie et les encéphalopathies toxiques (119). Parmi ces dernières, les toxiques pouvant être mis en cause sont le lithium (120), le bismuth ou encore certains médicaments tel le céfépime et la ceftazidime (121). Les symptomatologies entraînées sont décrites dans le tableau suivant. Figure 40

	Clinique	EEG	Type d'intoxication
Baclofène	Troubles de conscience, troubles ventilatoires, quadriplégie flasque, Crises	Ralentissement, ondes lentes triphasiques, tracé suppressif, activité paroxystique diffuse pseudopériodique	Aiguë
Céfépime, ceftazidime	Troubles de conscience, myoclonies	Décharges paroxystiques diffuses périodiques de période courte	Aiguë
Lithium	Encéphalopathie avec myoclonies	Décharges paroxystiques diffuses périodiques de période courte	Chronique
Bismuth	Troubles cognitifs progressifs, myoclonies	Décharges paroxystiques généralisées (périodiques ?)	Chronique

Figure 40 : Récapitulatif des différents types d'intoxication pouvant donner des anomalies paroxystiques diffuses pseudopériodiques.

(Boute C et al, 2006) (118)

Un tracé EEG anormal a été rapporté lors d'intoxication au baclofène, telles que des ondes triphasiques, ondes pseudopériodiques et ondes de suppression (122) (123) (124).

Le monitoring EEG continu d'un patient ayant avalé plus de 600 mg de baclofène montre que celui-ci passe d'ondes périodiques à un tracé suppressif puis à des ondes haut voltage ralenti (125). Cela démontre que le baclofène serait responsable des modifications de l'EEG et que le tracé de celui-ci varie en fonction du taux de baclofène dans le LCR.

- Cas clinique n°2 :

Plus récemment, un cas d'une femme de 28 ans a été rapporté (126). Les tracés EEG ont été mis en relation avec le taux de baclofène dans le sang. Ces tracés sont rapportés ci-dessous. Figure 41

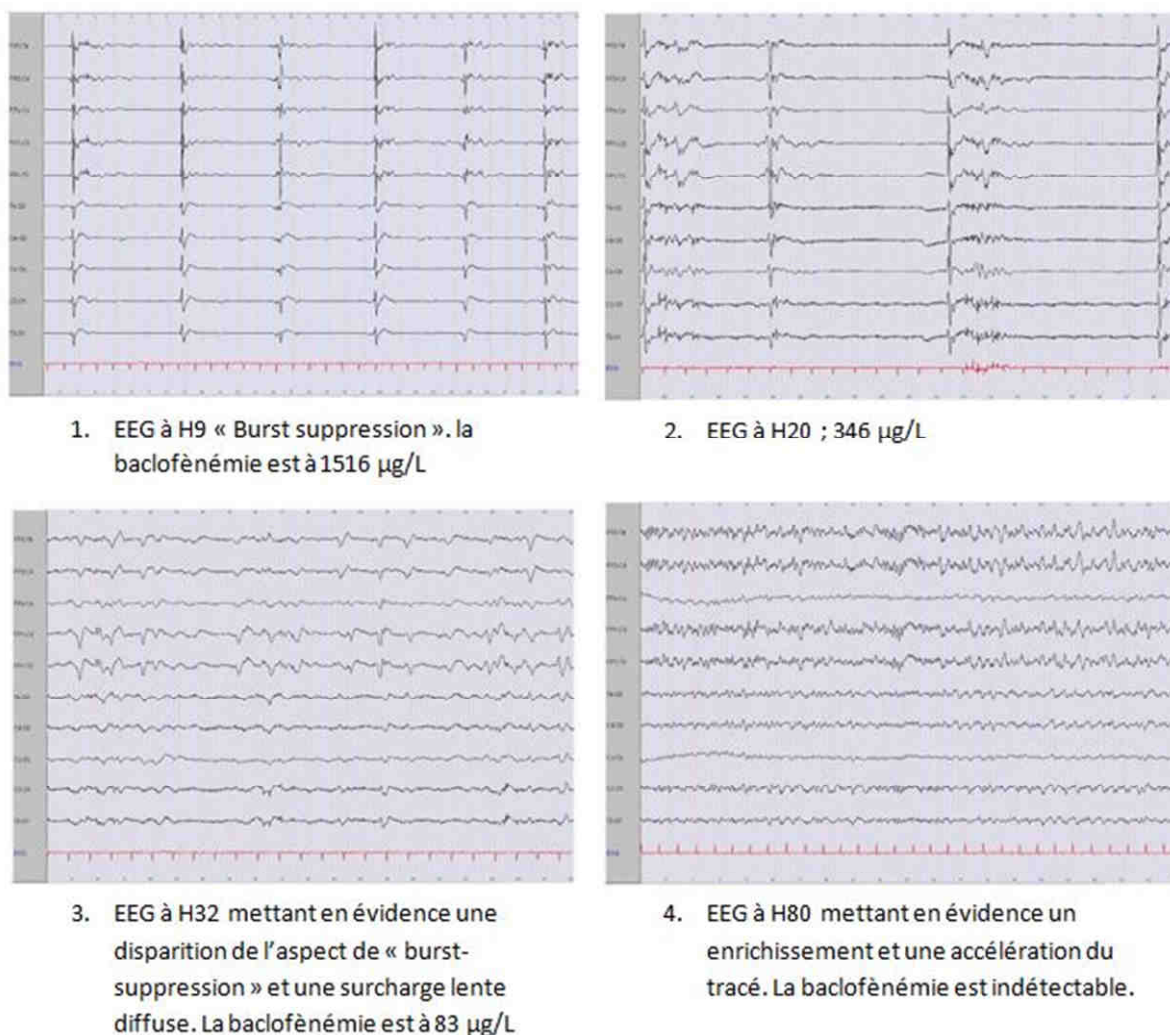


Figure 41 : Évolution du tracé EEG en fonction de la baclofénémie.

(Rochart N et al, 2012) (126)

Dans ce cas présent, il aurait été intéressant de mesurer également les taux de baclofène dans le LCR afin de mettre ceux-ci en relation avec les tracés EEG. Cependant, cela permet de renforcer l'hypothèse selon laquelle ces modifications du tracé EEG sont bien liées au baclofène et à sa concentration au niveau du LCR. En effet, comme nous l'avons vu, la cinétique d'élimination au sein du LCR est lente, ce qui explique un tracé encore perturbé alors que la baclofénémie devient indétectable.

- Cas clinique N°3

Dans certains cas, le tracé suppressif de l'EEG associé à un patient dans le coma est considéré comme un mauvais pronostic, celui-ci mimant une mort cérébrale. Ainsi, dans le cas d'une femme de 40 ans, du fait d'un EEG suppressif et d'un test d'apnée non concluant, et après discussions avec la famille, un prélèvement d'organes a été programmé. Le jour du prélèvement, celle-ci a ouvert les yeux et de fins mouvements ont été repérés, entraînant l'annulation de la procédure de prélèvement (117). Pareil cas de mimétisme de mort cérébrale avait déjà été décrit antérieurement (127).

4.4. Traitement

La prise en charge d'un patient se fait en deux temps, la prise en charge pré-hospitalière puis la prise en charge hospitalière.

4.4.1. Prise en charge pré-hospitalière

La prise en charge du patient intoxiqué au baclofène nécessite des gestes urgents destinés à préserver les fonctions vitales. En effet, comme nous l'avons vu, la confusion puis le coma et la dépression respiratoire sont des symptômes fréquents lors d'intoxication au baclofène. Il convient donc de la mise en place d'un certain nombre de gestes (128).

Devant ce type de patient, il faut d'abord se protéger soi-même ainsi que la victime en identifiant les risques possibles. Par la suite, rechercher une étiologie telle que la prise de médicaments expliquant les troubles de la conscience.

Il faut apprécier l'état de conscience du sujet en lui posant des questions et des ordres simples de type « vous m'entendez », « serrez moi la main si vous m'entendez », « clignez des yeux ». Si le sujet est conscient, celui-ci est placé en Position Latérale de Sécurité (PLS) par précaution et sa fonction ventilatoire contrôlée régulièrement (129).

Dans le cas où la personne est inconsciente, il convient de s'assurer du bon fonctionnement ventilatoire et de la présence d'un pouls. Pour cela, on vérifie que les voies aériennes supérieures sont libres en basculant la tête du patient en arrière tout en élevant le menton vers le haut, et également en desserrant la ceinture du sujet. Si la fonction ventilatoire est altérée, le patient sera au besoin mis sous oxygène ou intubé et ventilé (129).

En cas d'arrêt cardio-respiratoire, il est nécessaire d'effectuer une Réanimation Cardio-Pulmonaire (RCP) par des compressions thoraciques et un apport d'oxygène (ventilation artificielle) assurant une circulation artificielle. Par ailleurs, l'utilisation d'un défibrillateur est conseillée, celui-ci est parfois disponible au sein de pharmacies et commerces de proximité.

Avec le baclofène, en intoxication seule, le patient peut être retrouvé en état de choc vasoplégique nécessitant alors un remplissage vasculaire et l'administration de vasopresseurs tel que la dopamine ou la noradrénaline (104). Cet état de choc est dû à la réduction des résistances artérielles systémiques puis de la pression veineuse centrale et de la pression capillaire pulmonaire entraînant alors un faible index cardiaque (Quantité de sang expulsé par chacun des ventricules par minute et par m² de surface corporelle) (130).

L'état hémodynamique est à contrôler et éventuellement corriger. En effet, il est recommandé de maintenir la Pression Artérielle (PA) moyenne supérieure à 80 mm Hg et de respecter les hypertensions (128).

La prise en charge pré-hospitalière nécessite également la mise en place d'une voie veineuse. Celle-ci sera utilisée pour mettre en place une perfusion de sérum physiologique ou soluté glucosé 5% si une hypoglycémie est suspectée (avec l'administration de Vitamine B1 et B6 au moindre doute de carence). Cette voie veineuse pourra être utile durant l'hospitalisation pour des prélèvements sanguins ou l'administration de médicaments.

4.4.2. Prise en charge hospitalière

A l'arrivée aux urgences, des examens complémentaires seront effectués. Ainsi, il est systématiquement contrôlé la glycémie et effectué un prélèvement sanguin sur lequel sera effectué un ionogramme, une numération formule sanguine (NFS), un bilan d'hémostase, un bilan des fonctions rénale et hépatique et la mesure des gaz du sang. Il peut être utile de faire un électrocardiogramme (ECG) au patient. Celui-ci peut révéler des troubles cardiaques connus pour être spécifique d'un xénobiotique, d'une pathologie, d'un facteur de complication... orientant le diagnostic et la prise en charge.

Dans le cas de tentative d'autolyse, un screening toxicologique est entrepris sur des prélèvements sanguins et d'urines à la recherche des toxiques les plus couramment utilisés (BZD, opiacées, barbiturique...). En cas d'hyperthermie, des hémocultures seront réalisées afin de rechercher une éventuelle étiologie bactérienne.

Une surveillance neurologique est mise en place afin d'évaluer les signes neurovégétatifs, les déficits moteurs et la profondeur du coma (score de Glasgow). Les paramètres cardiovasculaires (TA) et ventilatoires (saturation O₂, fréquence respiratoire) seront contrôlés.

Dans le cadre des intoxications *per os*, la prise en charge du patient suit trois étapes : l'élimination digestive du produit, le traitement symptomatique, l'épuration du médicament et de ses métabolites de l'organisme ainsi que l'administration du traitement antidotal si celui-ci existe. Il convient ici de distinguer la prise en charge des intoxications liées à la prise de baclofène par voie orale de celle liée à la libération intrathécale par l'intermédiaire de pompe.

- Evacuation digestive du toxique

Dans le cas d'intoxication par voie orale, si la prise en charge est rapide, l'élimination digestive présente un intérêt. En effet, elle permet de diminuer la quantité de médicament résorbé. Son efficacité est maximale si l'élimination gastrique est faite immédiatement après la prise et présente un intérêt durant la première heure. Celle-ci peut être effectuée par lavage gastrique ou par l'utilisation de charbon adsorbant empêchant alors la résorption du xénobiotique. Ces deux techniques, réalisées sur des personnes somnolentes ou comateuses, nécessitent la protection des voies respiratoires du patient. Cette protection est réalisée par l'intubation du patient, évitant ainsi les risques de fausse route. Le lavage gastrique est contre indiqué en cas d'ingestion de produits caustiques car il y a alors un risque de majoration des lésions créées lors de l'absorption du xénobiotique. Il est également contre indiqué en cas de toxiques convulsivants et de solvants à risque d'aspiration pulmonaire tels que le white spirit (131). Le lavage gastrique est souvent limité aux cas graves ou lors d'intoxications prises en charge dans l'heure. Le charbon activé est alors préféré si celui-ci est actif sur le xénobiotique concerné.

Le charbon activé adsorbe de nombreux toxiques (carbamazépine, phénobarbital, théophylline, paracétamol, quinine). Il s'agit d'une poudre fine dont la surface d'absorption est de 1000m^2 pour un gramme (131). Il permet ainsi, administré rapidement, de limiter la résorption du xénobiotique concerné. Il s'administre en suspension dans l'eau à raison de 50 g pour 250 ml. La dose est de 50 grammes chez l'adulte auquel peuvent se rajouter en cas d'intoxication importante des prises répétées de 25 à 50 g toutes les 4 à 6 heures pendant 48h. Chez l'enfant, la posologie est d'1 g/kg en prenant en compte la capacité gastrique de celui-ci. Chez un patient somnolent, inconscient ou présentant des convulsions, celui-ci sera administré par sonde gastrique après intubation afin d'éviter les fausses routes (89).

Dans le cas du baclofène, si le patient est hospitalisé dans l'heure qui suit l'ingestion, un lavage gastrique ou l'utilisation de charbon peut être mis en place sous réserve de protection des voies respiratoires. Néanmoins, ils peuvent être envisagés et ce quel que soit le délai d'ingestion puisque la résorption est plus lente lors de la prise en excès de baclofène.

- Prise en charge symptomatique

La deuxième étape de la prise en charge correspond à la correction des troubles métaboliques liés à l'évolution du patient dans le service. Dans le cas du baclofène, il s'agit souvent de la prise en charge des crises convulsives pouvant survenir. Celles-ci seraient dues à un effet pro-convulsivant du baclofène lorsque celui-ci est utilisé à forte dose. Cet effet pro-convulsivant serait la résultante de l'activation des récepteurs GABA-B post synaptiques, ayant un effet dépresseur sur les interneurons inhibiteurs et entraînant alors des crises

d'épilepsie (132). Ces crises convulsives peuvent être traitées par du diazépam IV ou de la phénytoïne.

Plus rarement, le cas nécessite la prise en charge de l'hypotension artérielle (moyenne inférieure à 80 mm Hg) à l'aide de soluté de remplissage vasculaire et de vasopresseur (104).

Quelques publications rapportent l'intérêt de l'usage de certaines molécules dans le traitement symptomatique.

Ainsi, l'atropine peut être utilisée lors d'intoxication au baclofène chez les patients présentant une bradycardie, une hypotension artérielle et une dépression respiratoire, au risque d'une tachycardie réactionnelle. En effet, une amélioration de l'hypotension et de la dépression respiratoire par l'atropine est décrite dans plusieurs cas rapportés (133) (134).

L'atropine est un antagoniste non spécifique muscarinique. Elle antagonise l'effet de l'acétylcholine sur les récepteurs post synaptiques du système parasympathique. L'une des hypothèses pour l'utilisation de l'atropine dans les surdosages au baclofène est qu'elle serait capable de neutraliser la stimulation vagale centrale induite par le baclofène sur le rythme sino-atrial (133).

Ainsi, une jeune fille de 17 ans ayant avalé 42 comprimés de 10 mg de baclofène du traitement de son grand père, a été prise en charge à l'hôpital (133). Consciente lors de son admission, 90 minutes après la prise, un lavage gastrique est pratiqué et une diurèse mise en place par l'administration de furosémide 20 mg IV. Malgré cela, dans les deux heures, son état se dégrade. Elle présente alors une bradycardie à 48 pulsations/minute, une hypotension artérielle (100/60 mm Hg), une hypothermie et une atteinte de la fonction respiratoire. Celle-ci est ralentie (10/min) et peu profonde. Huit heures après son admission aux urgences, son état continue de se dégrader avec une température rectale de 34,2 °c, une bradycardie à 40/min, une hypotension artérielle à 90/50 mm Hg et une dépression respiratoire à 11 mouvements par minute pour un volume respiratoire de 400 ml.

Il a alors été décidé l'administration IV de sulfate d'atropine qui a conduit à une amélioration rapide. Quinze minutes après l'injection, son rythme cardiaque est remonté à 94/min, la tension artérielle s'est corrigée à 110/70 mm Hg. Dans l'heure, la température rectale s'est améliorée à 35,4 °c et le volume respiratoire a augmenté à 550 ml pour 15 mouvements par minute. Dans les deux heures, la tension artérielle, le rythme cardiaque et le rythme ventilatoire ont de nouveau diminué sans qu'il y ait eu nécessité de traitement.

L'usage de l'atropine dans les intoxications au baclofène est donc envisageable mais avec précautions afin d'éviter de trop fortes tachycardies réactionnelles (135).

La physostigmine est aussi rapportée comme un traitement possible dans les intoxications au baclofène. Si celle-ci n'est pas contre indiquée, la physostigmine peut être utilisée pour réduire les effets secondaires centraux induits par le baclofène, tels que la somnolence et la

dépression respiratoire (136). En effet, cette publication rapporte trois cas de patients traités par 2 mg de physostigmine. Cette dernière ayant permis de neutraliser la dépression respiratoire et le coma causés par l'administration de bolus de 80 à 800 µg de baclofène par voie intrathécale.

Cependant, l'usage de la physostigmine est controversé. En effet, dans d'autres publications de cas cliniques, celles-ci ne rapportent aucune amélioration et pour certaine une aggravation de l'état du patient (137) (138). L'administration IV de 4 mg en 30 minutes, suivi de 2 mg toutes les 60 minutes jusqu'à un total de 14 mg s'est révélée sans aucun effet (138). La deuxième publication rapporte que l'effet de la physostigmine ne serait pas toujours effectif et doit être évalué avec les risques d'effets secondaires importants liés à son usage tels qu'une bradycardie et une augmentation des sécrétions des voies respiratoires.

Le Flumazénil (Anexate®) a également été rapporté comme possible traitement lors d'intoxication au baclofène.

Ainsi, chez un homme de 60 ans, celui-ci a reçu par voie intrathécale 800 µg de baclofène pour le traitement d'une tétanie. Le baclofène ayant entraîné une légère amélioration, trois jours plus tard, le patient reçoit une seconde injection de 500 µg de baclofène et 400µg le cinquième jour. 6 heures après cette dernière injection, le patient présentait un tableau clinique d'intoxication avec un coma hypotonique, une bradypnée tout en conservant une TA correcte et un rythme cardiaque stable. L'administration de flumazénil, à hauteur de 0,5 mg par voie IV a entraîné aussitôt le réveil du patient. Une perfusion de flumazénil (0,1 mg/h) a été également administrée durant 18 heures. Le lendemain, 6^{ème} jour, une quatrième injection de baclofène de 200 µg lui a été administrée sans survenue d'aucune symptomatologie particulière (139).

Cette utilisation est controversée. En effet, des publications rapportent l'inefficacité du flumazénil dans le cas d'une autre intoxication par voie intrathécale (140). Le centre antipoison français le confirme dans sa communication sur l'intoxication aiguë au baclofène en affirmant que le flumazénil, antagoniste spécifique des récepteurs GABA-A, n'a pas d'intérêt (141).

Dans la littérature, on retrouve également un cas rapportant l'usage d'ondansétron (Zofran®) dans le traitement d'une intoxication au baclofène. Celui-ci est un antagoniste sélectif des récepteurs 5HT₃ qui bloquent la sérotonine au niveau des terminaisons nerveuses vagues et également au niveau des récepteurs de la chémo trigger zone, centre du vomissement. Dans le cas présenté, le patient s'est éveillé en une dizaine de minutes après avoir reçu 10 mg d'ondansétron IV (142). Le mécanisme d'action par lequel l'ondansétron s'oppose aux effets du baclofène est inconnu. La publication conclut que l'ondansétron peut être utilisé si les unités d'urgence ne sont pas immédiatement disponibles.

Les traitements proposés dans la littérature sont controversés. En effet, en dehors du cas de l'atropine, les trois autres molécules sont décrites dans des publications comme actives mais sont décriées dans d'autres. Il serait donc intéressant d'effectuer des études complémentaires afin de déterminer si elles présentent un intérêt réel.

- Traitement épurateur

Le traitement épurateur est la troisième étape de la prise en charge d'une intoxication. Le baclofène étant éliminé très majoritairement par voie urinaire, la mise en place d'un diurétique tel que le furosémide associé à la prise d'eau pour éviter une déshydratation peut favoriser son élimination (113). En effet, le baclofène, ayant un faible volume de distribution (Vd) reste essentiellement dans le sang et celui-ci ne se fixe que peu aux protéines plasmatiques (PP) (95) (89). Ces caractéristiques font que celui-ci est facilement épuré par voie rénale.

Cependant, si cela est efficace vis-à-vis du baclofène dans le sang, il n'en va pas de même pour le baclofène se trouvant au niveau du LCR. En effet, comme nous l'avons vu, celui-ci ne suit pas la même cinétique d'élimination.

En cas d'intoxication *per os* liée à une insuffisance rénale sévère, le traitement de choix est alors l'hémodialyse. Du fait du faible volume de distribution (Vd) et de sa faible fixation aux PP, celle-ci se révèle très efficace. Des études cinétiques ont par ailleurs été décrites sur plusieurs patients (105) (112).

Ainsi un patient de 55 ans, insuffisant rénal, traité pour spasticité par 20 mg de baclofène par jour en 2 prises, a ingéré volontairement 420 mg de baclofène et 1050 mg d'Irbesartan suite à une dispute avec sa femme. Celui-ci a été envoyé directement aux urgences qui ont procédé à un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon actif. Le patient fut intubé 5,5 heures après la prise du fait du développement d'un coma profond (Glasgow à 3) et d'une insuffisance respiratoire. Il fut donc placé sous respirateur du fait de l'absence de respiration spontanée retrouvée. Sa tension artérielle est restée correcte à 143/93 mm Hg. Le patient présentait également une bradycardie à 53bat/min. Une hypothermie à 35,3°C et une hypotonie musculaire associée à une hyporéflexie ont été retrouvées.

Ce patient a donc été transféré aux soins intensifs où celui-ci a été traité en urgence par hémodialyse à la 15^{ème} heure post ingestion. La technique mise en place repose sur l'utilisation d'une résine de filtration en éthylène-alcool vinylique ayant une surface de 2 m², un flux sanguin réglé à 200mL/h et un flux de dialyse à 500 mL/h pendant 4 heures sans ultrafiltration. Le patient reprit conscience 9 heures après la fin de l'hémodialyse et a été extubé peu après.

L'étude cinétique menée sur les échantillons prélevés durant l'hospitalisation s'accorde avec la pharmacocinétique précédemment décrite concernant l'augmentation de la demi-vie en

cas d'intoxication ou d'insuffisance rénale. La demi-vie du baclofène chez ce patient insuffisant rénal a été prolongée à 15,7h, similaire aux précédentes études conduites (112) (111). Durant l'hémodialyse, la demi-vie du baclofène est passée de 15,7 heures à 3,1 heures. Ce cas-ci confirme l'efficacité de l'hémodialyse relevée dans les précédentes études avec une demi-vie retrouvée proche des 2 heures lors d'hémodialyse (112).

Du fait des cas d'accumulations signalés, la nécessité que les posologies soient adaptées chez les insuffisants rénaux paraît évidente. Chez ces patients-ci, l'hémodialyse apparaît comme le traitement de choix. Du fait de son efficacité, il serait d'ailleurs intéressant de discuter de son utilisation possible dans les cas d'intoxications sévères chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale, en complément des traitements symptomatiques.

4.4.3. Spécificité du traitement d'intoxication par voie intrathécale

Les intoxications par voie intrathécale sont aussi concernées par l'usage de ces traitements mais il existe des spécificités liées aux caractéristiques de cette voie.

L'administration de baclofène par voie intrathécale présente la particularité d'un très faible volume de distribution en dehors du LCR. De ce fait, la concentration sanguine retrouvée est très faible et les traitements épurateurs décrits précédemment présentent donc peu d'intérêt. Nous allons ici développer une technique spécifique en nous appuyant sur le cas rapporté d'un jeune homme de 21 ans.

Ce dernier est traité par baclofène pour spasticité suite à un épisode d'hypoxie cérébrale. Au cours d'un remplissage du réservoir de la pompe pour délivrance intrathécale du baclofène, une erreur médicale s'est produite, entraînant l'administration du baclofène à la dose de 5mg en bolus. Le patient développa alors la symptomatologie précédemment décrite : perte de conscience et coma, hypotonie, bradycardie, dépression respiratoire et épilepsie... (107).

L'hypotonie et la bradycardie ont été traités avec des catécholamines et de l'atropine. Il est ensuite mis en place un système d'épuration propre à la voie intrathécale. Ainsi, il est recommandé de vider la pompe et de remplacer son contenu par du sérum physiologique et si l'équipement est disponible de reprogrammer la pompe sur « Stop ».

La méthode particulière d'épuration qui nous intéresse ici repose sur un drainage au niveau lombaire du LCR. Cette méthode ayant démontré un fort intérêt dans les intoxications par voie intrathécale rapportées (107) (137) (143). En effet, comme nous l'avons précédemment vu, le baclofène est réparti selon un gradient de concentration de 4/1 entre le LCR lombaire et le LCR cisternal. C'est cette particularité qui est exploitée afin d'éliminer le baclofène du LCR. En effet, la mise en place d'un cathéter lombaire et le drainage du LCR, jusqu'à 50 ml de solution aqueuse (limite pour éviter un risque d'engagement cérébral) donne de bons résultats grâce à une élimination plus rapide du baclofène intrathécal. Figure 42

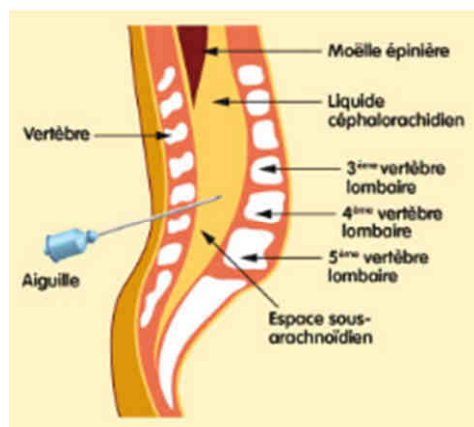


Figure 42 : Drainage de LCR par la mise en place d'un cathéter lombaire.

Ainsi, par cette méthode, la concentration intrathécale de baclofène au niveau lombaire est passée d'une concentration initiale élevée de 13,1 mg/l à une concentration thérapeutique à 0,45 mg/l après 24 heures de drainage du LCR (144). Dans le même temps, le patient reprend conscience et fut extubé à la 54^{ème} heure post drainage. Une journée après, la pompe a été de nouveau remplie et reprogrammée suite à la réapparition de spasticité. Le patient a pu sortir quelques jours plus tard sans survenue de complications. Cette méthode est à priori d'autant plus efficace s'il s'agit d'un bolus et qu'elle soit rapidement mise en place.

Plus récemment, un nouveau cas rapporté valide cet usage. En effet, il a été constaté une chute spectaculaire en 24H de la concentration en baclofène dans le LCR chez une patiente de 47 ans ayant reçu un bolus de 60mg par voie intrathécale (106). L'administration de physostigmine à un taux constant de 1,2 mg/h n'a entraîné aucune amélioration et a été arrêtée au bout de 24 heures. En plus de ce traitement, un cathéter lombaire a été mis en place afin de faciliter l'élimination du baclofène par drainage du LCR à un niveau de 4ml/h pendant 24h. Le dosage a ainsi mis en évidence un passage d'un taux de 3380 µg/l à 83µg/l le jour suivant.

Il convient donc de rechercher la source de l'erreur (bolus) afin de déterminer s'il s'agit ou non de dysfonctions de la pompe ou non.

5. Syndrome de sevrage

L'administration de baclofène au long court entraîne un phénomène de tolérance et l'apparition d'un syndrome de sevrage lorsque celui-ci est brutalement arrêté.

Bien souvent, le problème est alors de savoir à quel moment le traitement doit être remis en place afin d'éviter un syndrome de sevrage. Dans ce cas présenté précédemment, les premiers symptômes de spasticité ont été le facteur clinique entraînant la remise en route du traitement par baclofène par la pompe.

5.1. Délai de survenue

Les symptômes de sevrage restent identiques entre les administrations par voie orale ou l'administration intrathécale mais la survenue du sevrage est plus précoce par voie intrathécale (145).

Par voie intrathécale, le délai de survenue du syndrome de sevrage est plus court que *per os*, de 24 à 48h au lieu des 3 à 4 jours. Chez certains patients, il a même été constaté des sevrages en 12 à 24 heures suite à l'arrêt du fonctionnement de pompe intrathécale, pouvant être liés aux traitements associés. Figure 43 Si le patient n'est pas pris en charge très rapidement, le pronostic vital du patient est alors engagé (145).

Variable	Voie d'administration					
	Orale (N = 18) ^a		Intrathécale (N = 5) ^b		Total (N = 23)	
	Moyenne	Etendue	Moyenne	Etendue	Moyenne	Etendue
Dose de Baclofène	70,3 mg/jour	10–160 mg/jour	547 µg/jour	100–840 µg/jour		
Durée du traitement avant arrêt (Mois)	23	5–60	19,3	14–24	22,5	5–60
Latence avant l'apparition du syndrome de sevrage	1–4 jours		12–24 heures			

Figure 43 : Caractéristique de l'usage du baclofène dans 23 cas de syndrome de sevrage associés à des perturbations psychiatriques (delirium).

(Leo RJ et Baer D, 2005) (145)

5.2. Etiologies

Les causes majeures de l'apparition d'un syndrome de sevrage sont bien connues. Le patient peut spontanément arrêter son traitement sans effectuer des paliers. Il peut également être dû à un dysfonctionnement de la pompe intrathécale. La nécessité d'arrêt du baclofène *per os* en pré opératoire ainsi que des erreurs de la part du personnel hospitalier peut être mis en cause.

Il est recommandé d'arrêter progressivement le baclofène en 1 à 2 semaines. Tout praticien reconnaissant des troubles se rapportant au sevrage du baclofène doit alors ajuster les posologies et mettre en place les traitements visant à limiter les conséquences potentielles (146). Ces traitements seront développés par la suite.

5.3. Symptomatologie

Une étude de 23 cas a permis d'identifier une symptomatologie caractéristique du syndrome de sevrage. Ainsi, des hallucinations auditives ont été relevées dans 30,4% des cas, des hallucinations visuelles dans 56,5% des cas, ainsi qu'un cas d'hallucination tactile (4,3%). Associées à cela, une confusion a été retrouvée dans 47,8% des cas, de l'agitation dans 56,5% des cas, des désorientations dans 17,4% des cas, des troubles de la conscience dans 8,7% des cas, de l'insomnie dans 17,4% des cas, de l'anxiété dans 13% des cas (146).

Dans tous les cas, une fluctuation de la conscience, inattention, trouble de la mémoire, ou perception modifiée, apparaissent brusquement lors d'un arrêt brutal du baclofène. Ces symptômes apparaissent dans un contexte de multiples perturbations chez le patient : tachycardie, spasticité, agitation (147) (148).

Chez une minorité de patients, un sevrage brutal en baclofène administré par voie intrathécale peut engendrer un syndrome mettant en jeu le pronostic vital par un fort rebond de spasticité, de rigidité, une forte fièvre, une tension artérielle instable et une diminution de la vigilance (149). Si la spasticité, la rigidité et la tension artérielle ne sont pas rapidement et correctement traitées, le tableau clinique évolue et peut inclure rhabdomyolyse, insuffisance hépatique et/ou rénale, coagulation intra-vasculaire disséminée (150).

Ce syndrome de sevrage serait dû à la désinhibition des récepteurs présynaptiques qui bloquaient les voies de libération des monoamines. Cette désinhibition entraînerait donc la libération de dopamine et norépinephrine, agissant alors sur le système nerveux autonome d'où tachycardie, HTA, agitation, hallucination et delirium (145).

Les facteurs influençant la vulnérabilité au syndrome de sevrage incluent la durée de traitement par le baclofène et l'arrêt brutal de l'administration de celui-ci. Le délirium apparaîtrait chez les individus ayant un minimum de 5 mois d'exposition au baclofène (134).

La symptomatologie est résumée dans la représentation suivante.

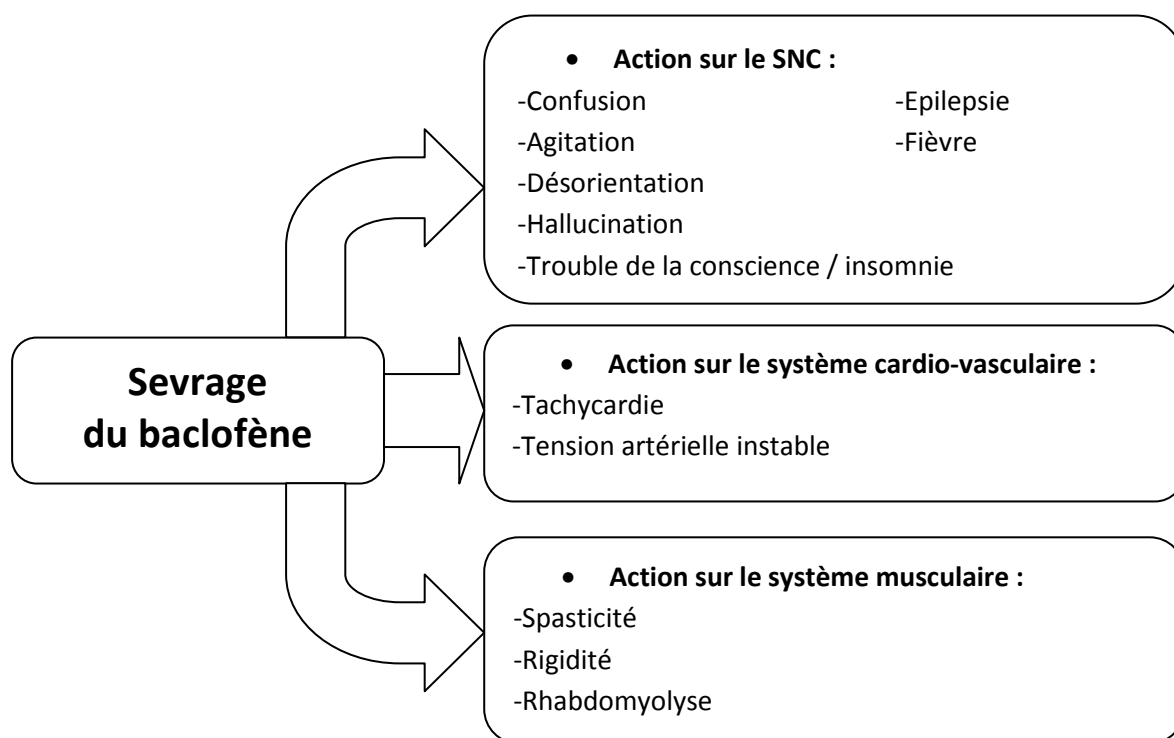


Figure 44 : Représentation schématique des symptômes du syndrome de sevrage par système.

5.4. Diagnostic différentiel

La symptomatologie du syndrome de sevrage se rapprochant de l'hyperréflexie autonome, de l'hyperthermie maligne et du syndrome malin des neuroleptiques, il convient d'effectuer un diagnostic différentiel afin de poser le bon diagnostic (150). Figure 45

	Syndrome sevrage baclofène	Hyperréflexie autonome	Hyperthermie maligne	Syndrome malin des neuroleptiques
Mécanisme	Diminution brusque de la transmission GABA B au niveau du SNC	Déconnection du nerf splanchnique (perte stimulation sympathique)	Anomalie des récepteurs à la Ryanodine causant une déplétion en Ca au niveau du réticulum sarcoplasmique	Perte de la transmission hypothalamique dopaminergique
Informations clinique	Après 1 à 3 jours, évolution mettant en jeu le pronostic vital du patient	Absence de sensation nociceptive en dessous de la lésion en T6	Apparition brutale pendant ou après une anesthésie. Possible antécédent familial, la biopsie des muscles conduit au diagnostic	Dans les heures suivant la prise de médicaments neuroleptiques, ou après arrêt brutal d'agoniste dopaminergique
Rythme cardiaque	Tachycardie	Bradycardie, parfois tachycardie	Tachycardie	Tachycardie
Pression artérielle	Hypotension ou Tension artérielle variable	Hypertension	Hypertension	Hypertension
Température corporelle	Elevée	Elevée	Normale, mais la T°C cutanée peut être augmentée	Elevée, parfois hypothermie
Status mentale	Dysphorie ou malaise évoluant vers une perte de conscience	Conscience non altérée avec dysphorie ou appréhension	Diminution de l'état de conscience du sujet.	Diminution de l'état de conscience du sujet.
Activité musculaire	Rebond de la spasticité et rigidité	Spasticité et rigidité en dessous du niveau de l'atteinte de la corde supra spinale (T6)	Contractions musculaires tétaniques généralisées	Tremblements, aggravation avec forte rigidité généralisée.
Autres signes cliniques	Démangeaison prodromique ou paresthésie, Priapisme chez les hommes, des convulsions peuvent survenir	Erection pileuse, pâleur, flush, vasodilatation, transpiration sur la zone supérieure à la lésion	Elevation des CPK au début, relaxant musculaire d'action centrale inefficace.	Labilité ou Hyperactivité du système nerveux autonome, leucocytose au début.

Figure 45 : Diagnostic différentiel du syndrome de sevrage en baclofène administré par voie intrathécale.

(Coffey RJ et al, 2002) (150)

5.4.1. L'hyperréflexie autonome

L'hyperréflexie autonome se reconnaît par l'existence d'une lésion de la moëlle épinière au niveau du nerf splanchnique (T6), la coexistence d'une bradycardie et d'une hypertension, l'absence de fièvre, l'absence de rebond sévère de spasticité et un niveau de conscience normale. Des signes de vasoconstriction cutanée sont également présents dans la partie inférieure à la lésion alors que la vasodilatation et la transpiration sont retrouvées dans la partie supérieure de cette lésion (150).

La confusion est possible car ce tableau clinique se retrouve également chez les personnes en sevrage de baclofène. En effet, l'arrêt de ce dernier, que cela soit par voie intrathécale ou *per os*, entraîne chez l'individu un retour de la spasticité pouvant provoquer alors un épisode d'hyperréflexie autonome (151). Néanmoins, le tableau clinique général permet de les

différencier car les signes vitaux diffèrent, de même que le niveau de conscience et le degré de spasticité.

5.4.2. L'hyperthermie maligne

L'hyperthermie maligne survient chez les sujets porteurs d'une anomalie génétique. En effet, celle-ci est causée par une mutation dans le gène du récepteur à la Ryanodine, impliqué dans la libération du calcium du réticulum sarcoplasmique. Cela se traduit cliniquement par une hypertonie musculaire accompagnée d'une forte fièvre.

Si celle-ci n'est pas traitée rapidement, le tableau clinique peut évoluer de façon défavorable comme nous l'avons vu précédemment. Cependant, les signes vitaux du patient, son statut de conscience et son degré de spasticité permettent de différencier une hyperthermie maligne d'un épisode de sevrage en baclofène. La présence d'un désordre du métabolisme calcique et l'existence d'un ou de plusieurs épisodes antérieurs chez le patient ou ses proches permettent d'orienter le diagnostic vers une hyperthermie maligne. Une biopsie musculaire après que le sujet ait récupéré ou pratiqué chez un membre de la famille ayant déjà eu une occurrence permet d'établir le diagnostic (150).

5.4.3. Le syndrome malin des neuroleptiques

Le tableau clinique du syndrome malin des neuroleptiques se présente par une forte fièvre, une rigidité musculaire, une hyperactivité neurovégétative (trouble du système nerveux autonome) (152). Celui-ci peut survenir dès la première prise d'un neuroleptique. Il peut aussi survenir après l'ingestion ou l'usage récréationnel d'un produit/médicament agissant au niveau des neurotransmissions glutamatergique et dopaminergique (150).

Ainsi, plusieurs caractéristiques du tableau clinique de syndrome de sevrage au baclofène sont retrouvées dans ces trois diagnostics différentiels.

5.4.4. Autres possibilités

Une infection, un état de mal épileptique, des intoxications (ecstasy) peuvent également correspondre (150) (153). Il est donc important d'effectuer un diagnostic précis avant d'initier un traitement.

Il peut également être difficile de distinguer un syndrome de sevrage au baclofène d'une intoxication au baclofène compte tenu de la similarité des signes cliniques (106). Le tableau ci-dessous liste les similitudes entre les deux tableaux cliniques. Figure 46

Intoxication au Baclofène	Syndrome de sevrage du Baclofène
Somnolence, stupeur ou coma	Somnolence, stupeur ou coma
Convulsions	Convulsions
Tétraparésie flasque	Rebond de la spasticité
Areflexie	Hyperreflexie
	Syndrôme malin des neuroleptiques
	Délire
Atteinte respiratoire	Atteinte respiratoire
Hypotension artérielle	Hypo ou hypertension artérielle
Fièvre	Fièvre
Nausées, vertige	

Figure 46 : Comparaison entre intoxication et syndrome de sevrage en baclofène.

(Berger B et al, 2012) (106)

5.5. Traitement

5.5.1. Traitement préventif

Le traitement le plus simple consiste en la restauration de la dose habituelle de baclofène chez le patient, si possible par la même voie et à une dose équivalente à celle prise avant l'arrêt ayant entraîné le sevrage.

Ainsi, dans le cas d'une femme de 47 ans ayant reçu un bolus de 60mg de baclofène par voie intrathécale, nécessitant l'arrêt de la pompe et sa prise en charge, les médecins ont choisi de façon arbitraire, que le traitement par baclofène *per os* serait mis en place au retour de la conscience et du réflexe tendineux, puis relayé ensuite avec la pompe afin de pallier le syndrome de sevrage.

Ils soulèvent un problème concernant la modalité de cette reprise. En effet, dans la mesure où le système d'administration a été entièrement vidé et nettoyé au sérum physiologique, il est impossible de savoir à partir de quel moment le système sera efficace. Ce problème a donc été contourné par l'utilisation d'un cathéter lombaire pour l'administration de doses précises de baclofène, solution utilisée en traitement curatif (106).

5.5.2. Traitement curatif et symptomatique

L'administration préventive de doses de baclofène par un cathéter lombaire a ses limites et peut s'avérer insuffisante pour contrer le syndrome de sevrage (154). En effet, la réintroduction du baclofène ne sera pas suffisamment efficace, compte tenu de la diminution de l'expression des récepteurs au GABA. Il est donc proposé un arbre décisionnel de prise en charge. Figure 47

Traitement d'urgence	Dépannage du dispositif
Mesure de maintien des fonctions vitales : Assistance respiratoire et circulatoire au besoin. Administrez précocement de hautes doses de baclofène <i>per os</i> ou par voie entérale afin de limiter la dégradation de l'état du patient si l'état du patient le permet. Un praticien expérimenté des traitements administrés par voie intrathécale doit rétablir la prise de baclofène à dose équivalente de celle habituelle, via la pompe si possible. Seul un praticien expérimenté peut administrer des bolus de baclofène par voie intrathécale par la mise en place d'un cathéter lombaire. Administrez des benzodiazépines par voie IV en perfusion continue ou discontinue jusqu'à ce que le traitement par baclofène IT soit restauré. Réalisez des dosages jusqu'à ce que le taux thérapeutique soit atteint.	Contacter le praticien responsable des protocoles d'administration intrathécale, ou le plus proche praticien disponible ayant de l'expérience dans le domaine de la prise en charge de médicament administré par voie IT. Déterminer le statut de la pompe en utilisant le dispositif de programmation du fabricant et procéder à l'imagerie aux rayons X de la zone d'implantation de la pompe et du cathéter IT. Etudier toutes les possibilités d'origines mécaniques pouvant conduire au blocage de l'administration du baclofène (cassure, pli, déplacement du cathéter...). Selon les résultats, un praticien expérimenté peut procéder à la vidange du réservoir de la pompe, la remplir par une solution de baclofène de dosage approprié, et effectuer rapidement une procédure de recherche de dysfonction afin de déterminer la cause de l'interruption du traitement par Baclofène IT. Par chirurgie, réparé, révisé ou remplacé rapidement tout composant du système cassé ou dysfonctionnant.

Figure 47 : Comportement à adopter pour la prise en charge d'épisode de sevrage en baclofène administré par voie intrathécale.

(Coffey RJ et al, 2002) (150)

Ainsi, quand l'administration de baclofène *per os* ne suffit pas, il est proposé qu'un praticien ayant l'expérience des traitements par pompe intrathécale essaie de restaurer l'état du patient par l'injection de bolus de baclofène par la pompe ou par la mise en place d'un cathéter. Si le problème semble d'origine matérielle, il est alors recommandé de vérifier, remettre en place ou remplacer celui-ci. Lorsque ceci ne suffit pas, la prise en charge s'oriente sur le traitement symptomatique.

Lorsque les mesures précédentes n'ont pas été suffisantes ou que les ressources sont indisponibles pour une mise en place de celles-ci, l'administration de BZD par voie IV serait le plus rationnel des traitements de la perte de la neurotransmission GABAergique (150). L'administration de diazépam (valium®) par voie IV peut être réalisée dans le cadre d'un établissement disposant du matériel de réanimation, de respiration et ventilation.

Les doses peuvent être rapidement élevées, jusqu'à ce que les effets thérapeutiques désirés soient obtenus, tels que la relaxation musculaire, le retour de la température corporelle à la normale, la stabilisation de la pression artérielle et l'arrêt d'éventuelles crises d'épilepsie. Ce traitement peut être continué jusqu'à la restauration de la délivrance de baclofène.

5.5.3. Autres traitements :

- Le dantrolène

Des traitements autres que les benzodiazépines ou bien associés à celles-ci ont été rapportés. C'est le cas du dantrolène, antispastique ayant été décrit comme traitement pour le traitement du syndrome de sevrage au baclofène (155).

Le cas d'un patient tétraplégique de 36 ans, mis sous baclofène par voie intrathécale depuis 14 mois, est décrit. A cause d'une infection au niveau du système d'administration, le patient est admis à l'hôpital pour retirer le système. Le patient recevant 100 µg/jour de baclofène par voie IT, la prévention du sevrage est débutée par la prise de 60 mg *per os* après avoir retiré la pompe.

Malgré cela, le patient devint incohérent, agité et présenta de fréquents spasmes (>10/min). Le patient est alors transféré aux urgences où il est relevé une tachycardie, une polypnée, une forte fièvre (39,5 à 42 °C) ainsi qu'une détresse respiratoire nécessitant l'intubation et l'administration de curares. Les analyses sanguines ont mis en évidence une acidose métabolique et des CPK élevées à 40104 U/L signant une rhabdomyolyse (VN : H : <171 UI/L, F : <145UI/L).

Des doses de Dantrolène à 10 mg/kg ont été administrées au patient pour le traitement d'une spasticité sévère et d'une probabilité d'hyperthermie maligne. Dans ce cas-ci, le dantrolène a permis de traiter avec succès l'hyperthermie et le rebond de la spasticité (156).

Cependant, ce rapport de cas est limité par le manque de description du tableau clinique du patient et de son évolution selon le traitement mis en place. De plus, l'infection à *Staphylococcus aureus* retrouvée chez ce patient pourrait expliquer le tableau clinique. Pour les auteurs, la récurrence 22 heures après l'admission aux urgences des symptômes écarte le diagnostic de l'infection. La survenue d'une hyperthermie maligne 48 heures après l'anesthésie sans agent déclencheur connu et les contractures et spasmes musculaires les ont conduits à également écarter ce diagnostic, permettant alors de conclure à un syndrome de sevrage du baclofène.

L'efficacité du dantrolène est donc à démontrer dans cette indication. En effet, celui-ci permet une relaxation musculaire, un traitement de la spasticité en agissant par inhibition de la libération du Ca^{2+} au sein des cellules musculaires. La correction de l'hyperthermie est ici associée à l'arrêt des spasmes (150).

- La cyproheptadine

Du fait que le syndrome de sevrage du baclofène partage des caractéristiques cliniques communes avec des cas de surdosage d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine et

que celui-ci est souvent confondu avec le syndrome malin des neuroleptiques, Jay M Metthaler propose donc d'utiliser des antagonistes sérotoninergiques dans le traitement du syndrome de sevrage du baclofène (157). La cyproheptadine (Periactine[®]) proposée est un puissant antagoniste sérotoninergique pouvant être utilisé comme antagoniste de la fluoxétine et la paroxétine.

Celui-ci rapporte 4 cas dans lesquels la cyproheptadine (propriété anti H1 et anti 5HT) a été utilisée avec succès lors du syndrome de sevrage du baclofène induit par l'arrêt du traitement (153).

Le protocole mis en place consiste en l'administration de 4 à 8 mg de cyproheptadine *per os* toutes les 6 heures et si besoin en bolus intrathécal. Ce protocole a ainsi permis, par la présence de cyproheptadine, de faire chuter la fièvre de 1,5°C, de réduire la tachycardie à un rythme inférieur à 100 battements par minute et de diminuer la contracture musculaire.

Ainsi, un patient de 32 ans nécessitant un retrait de la pompe suite à une infection locale a bénéficié de ce traitement. Malgré la prévention du syndrome de sevrage par les praticiens par la prise de baclofène *per os* et de diazépam, celui-ci a développé un syndrome de sevrage avec un fébricule, une tachycardie, une hyperréflexie, des convulsions (clonies). La spasticité a été évaluée par deux échelles. L'échelle Ashworth, dont le score est passé de 2 à 4 (1+ à 3 sur l'échelle modifiée), et l'échelle Pen Span Frequency score (PSFS), évalué à 4.

Figure 48

Échelle d'Ashworth modifiée	Echelle PSFS :
0 : pas d'augmentation du tonus musculaire 1 : une augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'un relâchement ou par une résistance minime à la fin du mouvement 1+ : une augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'une résistance minime perçue sur moins de la moitié de l'amplitude articulaire 2 : une augmentation plus marquée du tonus musculaire touchant la majeure partie de l'amplitude articulaire, l'articulation pouvant être mobilisée facilement 3 : une augmentation importante du tonus musculaire rendant la mobilisation passive difficile 4 : l'articulation concernée est fixée en flexion ou en extension (abduction ou adduction)	0- Absence de spasme 1- Léger spasme induit par la stimulation 2- Spasmes peu fréquents se produisant moins d'une fois par heure 3- Spasmes fréquents se produisant plus d'une fois par heure 4- Spasmes très fréquents se produisant plus de dix fois par heures.

Figure 48 : Echelle Ashworth modifiée et échelle Pen Span Frequency score (PSFS)

L'administration de 4mg de cyproheptadine toutes les 6 heures a été ajoutée au traitement. Le patient présente alors une amélioration de son état clinique avec une forte réduction du prurit, une température de retour à la normale dans l'heure ainsi qu'un rythme cardiaque restauré à la normale. La tonicité, les réflexes ont également été améliorés. En 3 jours, le patient fut remis.

Cette efficacité de la cyproheptadine a entraîné un postulat selon lequel son efficacité pourrait être due au fait que le GABA, à travers les récepteurs GABA-B, inhiberait la libération de sérotonine au niveau du tronc cérébral. Ainsi, lorsque cette inhibition est brutalement levée, le système basculerait vers une libération excessive de sérotonine, ayant pour résultat un « syndrome sérotoninergique » (153). En effet, un article évoque une interaction possible entre le GABA et la sérotonine (158) et un article plus récent met également en avant la forte ressemblance du syndrome de sevrage du baclofène à un syndrome sérotoninergique (159).

La cyproheptadine, utilisée en association avec le baclofène et le diazépam a permis dans chacun des cas présentés une amélioration de la prise en charge du syndrome de sevrage au baclofène. Sa possible utilisation dans la prévention du développement du syndrome de sevrage, si celui-ci est administré dès les premiers symptômes, est également évoquée.

Plus récemment, de nouvelles publications confirment l'efficacité de la cyproheptadine pour le traitement d'un sevrage en baclofène IT. L'une d'elle rapporte ainsi un cas d'un enfant de 14 ans, présentant un syndrome de sevrage, traité avec succès par l'administration orale de baclofène associée à 6 mg de cyproheptadine *per os* toutes les 6 heures pendant 24 heures. Il conclut par ailleurs que la cyproheptadine peut être considérée comme un adjuvant thérapeutique précieux dans le traitement de sevrage en baclofène administré par voie intratécale (160).

5.6. Conclusion

Le meilleur traitement du sevrage du baclofène consiste à réadministrer le baclofène en utilisant la même voie et posologie. Lorsque cela est malheureusement insuffisant, l'utilisation conjointe des benzodiazépines et de la cyproheptadine semble être une bonne solution de prise en charge qu'il conviendrait d'étudier davantage.

De plus, la cyproheptadine permettrait, administrée précocement (dès les premiers symptômes évocateurs) de prévenir l'aggravation/progression du syndrome de sevrage (160). Il conviendrait donc effectivement de considérer la cyproheptadine comme un adjuvant très utile dans le sevrage au baclofène et d'effectuer des études plus poussées pour valider ou non son usage.

Conclusion

Les études démontrent que le baclofène possède une efficacité intéressante dans le domaine du traitement de l'addiction alcoolique et laissent présager une meilleure efficacité du baclofène que les traitements disposant actuellement de l'AMM dans cette indication.

Néanmoins, compte tenu des fortes doses utilisées, les effets indésirables sont fréquents (somnolence, céphalée, vertige, hypotonie musculaire, hallucination). De plus, le baclofène peut être détourné de son usage et conduire rapidement à des intoxications mettant en jeu le pronostic vital. Par ailleurs, son arrêt brutal entraîne un syndrome de sevrage sévère, tout aussi dangereux qu'une intoxication. Il conviendra donc de déterminer la balance bénéfices/risques d'un tel produit et sa place dans la stratégie thérapeutique.

Suite à la médiatisation de l'effet de ce médicament, patients comme médecins réclament l'autorisation d'utiliser ce traitement, entraînant une forte augmentation de sa prescription hors AMM. Afin de limiter ces prescriptions hors AMM, l'ANSM recommande une utilisation du baclofène au cas par cas, après échec d'autres thérapies, et sous contrôle rapproché par des praticiens expérimentés dans le domaine de l'addiction.

Les études autorisées par l'ANSM (Bacloville, Alpadir) devront permettre de conclure sur l'usage ou non du baclofène en France mais les résultats ne seront pas connus avant 2014.

Une nouvelle molécule, le sodium oxybate (GHB), agoniste GABA-B dispose de l'AMM en Italie et en Autriche pour le traitement de la dépendance alcoolique. Les études montrent une efficacité supérieure au placebo mais elles sont limitées en nombre et en qualité méthodologique. Par ailleurs, il est à prendre sérieusement en compte le risque de détournement toxicomanogène d'un tel produit. Celui-ci concernait plus de 15% des sujets inclus dans certaines études. Le topiramate est également envisagé dans le traitement de l'alcoolisme mais les études le concernant sont limitées (161).

Le nalméfène (Selincro®), antagoniste des récepteurs aux opiacés, vient récemment d'obtenir l'autorisation de l'agence européenne du médicament dans le traitement du craving (162). Celui-ci vise, non pas le maintien du sevrage du sujet alcoolique, mais la diminution de la consommation d'alcool journalière afin de revenir aux normes définies par l'OMS.

Ces médicaments devront être évalués par rapport aux traitements actuels mais également vis-à-vis du baclofène. Le baclofène et le topiramate présentent par ailleurs l'intérêt d'être disponible en générique permettant des économies pour la sécurité sociale.

Actuellement, les recherches sur le baclofène porte également sur le traitement d'autres addictions telles que celles de la cocaïne (163) (164), des opiacées (165), de l'héroïne (166), des méthamphétamines (167) (168) et de la nicotine (169).

Une étude a été menée en double aveugle pendant 9 semaines chez 60 sujets consommateurs de tabac. Le baclofène, utilisé à la dose de 20 mg, a démontré une efficacité statistiquement significative par rapport au placebo et tous les patients traités ont ressenti une forte diminution du craving. Le baclofène est donc une nouvelle piste de recherche pour les traitements d'aide à l'arrêt du tabac.

Le baclofène pourrait également être indiqué dans le traitement de l'anxiété et de la dépression pour ses propriétés anti-craving (90) (170) (171) (172). L'effet du baclofène sur l'anxiété et la dépression est d'ailleurs en cours d'études.

Autrefois limité au traitement de la spasticité, les possibilités d'utilisation du baclofène concernent désormais de multiples domaines thérapeutiques. Cependant, les conséquences liées à un mésusage possible, limite le développement de son utilisation.

Le baclofène reste donc un sujet toujours d'actualité, en attendant la publication des résultats des études Bacloville et Alpadir, qui devrait permettre l'obtention de l'AMM dans le traitement de l'alcoolodépendance.

Annexe N°1 : Test AUDIT sur la consommation d'alcool

Le test AUDIT (pour Alcohol Use Disorders Identification Test) permet de dépister les mauvais usages de l'alcool.

Son interprétation repose sur 10 questions à choix unique.

Le test prend moins de 3 minutes.

Questions	cotation					score
	0	1	2	3	4	
Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?	Jamais	1 fois par mois	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	au moins 4 fois par semaine	
Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 - 2	3 - 4	5 - 6	7 - 9	10+	
Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une soirée particulière ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	tous les jours ou presque	

cotation:

Un total de 5 et + montre une augmentation ou un haut risque.

Un score total global de 5 ou plus donne un test AUDIT-C positif.



Remaining AUDIT questions

Questions	cotations					score
	0	1	2	3	4	
Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	tous les jours ou presque	
Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	tous les jours ou presque	
Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	tous les jours ou presque	

Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	tous les jours ou presque	
Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	tous les jours ou presque	
Avez-vous été blessé ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?	non		oui, mais pas au cours de l'année écoulée		oui, au cours de l'année	
Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	non		oui, mais pas au cours de l'année écoulée		oui, au cours de l'année	

Scoring: 0 – 7 faible risque, 8 – 15 risque régulier,
16 – 19 risque ponctuel, 20+ risqué chronique ou dépendant.



Bibliographie

1. Maryvonne BRIOT. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. ASSEMBLEE NATIONALE; 2006. Report No.: 3187.
2. Code de la santé publique - Article L5111-1 | Legifrance.
3. Organe internationale de contrôle des stupéfiants (OICS). Liste verte, Liste des substances psychotropes placées sous contrôle international [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://www.incb.org>
4. Organe internationale de contrôle des stupéfiants (OICS). Liste Jaune, Liste de stupéfiants placés sur contrôle international, en vertu de la Convention Unique sur les stupéfiants de 1961 et du Protocole du 25 mars 1972 portant amendement de la Convention Unique sur les stupéfiants de 1961 [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://www.incb.org>
5. Senon J.L, Sechter D., Richard D. Thérapeutique psychiatrique. Hermann. 1995.
6. European Pharmaceutical Marketing Research Association (EphMRA). ATC Guidelines 2012 [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.ephmra.org/>
7. Reynaud M., Direction générale de la santé. Usages nocifs de substances psychoactives : Identification des usages à risque, outils de repérage, conduites à tenir. La Documentation française; 2002.
8. François Beck, Romain Guignard, Jean-Baptiste Richard, Marie-Line Tovar, Stanislas Spilka. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010 - Exploitation des données du Baromètre santé. OFDT, Tendances N°76. 2011;2-3.
9. Organization WH. Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence. World Health Organization; 2004.
10. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®. American Psychiatric Pub; 2000.
11. Véléla D. Toxicomanie Et Conduites Addictives. Heures de France; 2005.
12. L'étape : centre communautaire d'intervention en dépendance. [Internet]. Disponible sur: <http://etape.qc.ca/>
13. Gorwood P, Le Strat Y, Ramoz N. Le concept des addictions sous l'angle de la génétique. Psychotropes. 2008;14(3):29.
14. Kimura M, Higuchi S. Genetics of alcohol dependence. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2011;65(3):213-25.
15. Schellekens AFA, Franke B, Ellenbroek B, Cools A, de Jong CAJ, Buitelaar JK, et al. Reduced dopamine receptor sensitivity as an intermediate phenotype in alcohol dependence and the role of the COMT Val158Met and DRD2 Taq1A genotypes. Arch. Gen. Psychiatry. 2012;69(4):339-348.

16. Lawford BR, Young RM, Noble EP, Sargent J, Rowell J, Shadforth S, et al. The D(2) dopamine receptor A(1) allele and opioid dependence: association with heroin use and response to methadone treatment. *Am. J. Med. Genet.* 2000;96(5):592-598.
17. Noble EP, Blum K, Khalsa ME, Ritchie T, Montgomery A, Wood RC, et al. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 1993;33(3):271-285.
18. Li T, Liu X, Zhao J, Hu X, Ball DM, Loh E-W, et al. Allelic association analysis of the dopamine D2, D3, 5-HT2A, and GABA(A)gamma2 receptors and serotonin transporter genes with heroin abuse in Chinese subjects. *Am. J. Med. Genet.* 2002;114(3):329-335.
19. Pickens RW, Svikis DS, McGue M, Lykken DT, Heston LL, Clayton PJ. Heterogeneity in the inheritance of alcoholism. A study of male and female twins. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1991;48(1):19-28.
20. Pickens RW, Svikis DS, McGue M, LaBuda MC. Common genetic mechanisms in alcohol, drug, and mental disorder comorbidity. *Drug Alcohol Depend.* 1995;39(2):129-138.
21. Pinto E, Anseau M. Facteurs génétiques de l'alcool-dépendance: Revue des principales données de la littérature. *L'Encéphale.* 2009;35(5):461-469.
22. Cadoret RJ, Gath A. Inheritance of alcoholism in adoptees. *The British Journal of Psychiatry.* 1978;132:252-258.
23. Nicole Horassius, Philippe Mazet. Conséquences des maltraitances sexuelles. Reconnaître, soigner, prévenir, Conférence de consensus. [Internet]. 2003. Disponible sur: <http://www.decitre.fr/>
24. M. LAVENTURE, K. BOISVERT. Initiation précoce aux psychotropes chez les préadolescents. Université de Sherbrooke, Département de psychoéducation; 2009 p. 18 p.
25. Marcelli D. les conduites addictives du préadolescent les consommations de produits du préadolescent. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* 2002;15(5):270-274.
26. DeWit DJ. Age at First Alcohol Use: A Risk Factor for the Development of Alcohol Disorders. *American Journal of Psychiatry.* 2000;157(5):745-750.
27. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2004;61(8):807-816.
28. Bailly-lambin, Venisse Jean Luc. Angoisse de séparation et troubles addictifs. *Addictions et psychiatrie.* Masson. Paris; 1999. p. 123-39.
29. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* 1990;264(19):2511-2518.
30. Reynaud M. *Traité d'addictologie.* Flammarion Médecine-Sciences; 2006.

31. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Drogues et dépendance, le livret d'information. éditions INPES; 2007.
32. Clark DB, Cornelius JR, Kirisci L, Tarter RE. Childhood risk categories for adolescent substance involvement: a general liability typology. *Drug and Alcohol Dependence*. 2005;77(1):13-21.
33. Cupa D, Reynaud M, Marinov V, Pommier F. Entre corps et psyché : les addictions. L'Editeur : EDP Sciences; 2010.
34. Dr C. BOY, Pr L. SCHMITT. Personnalités addictives. CSAPA Maurice DIDE, Hôpital La Grave, Toulouse; 2010.
35. Fernandez L. Psychopathologie des addictions: 12 cas cliniques. In Press; 2010.
36. Richard D, Senon J-L, Kouchner B. Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances. Larousse; 1999.
37. Pedinielli J-L, Rouan G, Gimenez G, Bertagne P. Psychopathologie des conduites à risques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2005;163(1):30-36.
38. Stahl S-M. Psychopharmacologie essentielle: Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Médecine Sciences Publications; 2010.
39. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé; 2011.
40. Stanislas Spilka, Olivier Le Nézet, Marie-Line Tovar. Les drogues à 17 ans : premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011. OFDT, Tendances n°79. 2012;
41. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Alcool, consommation : niveau et fréquence. 2012. <http://www.ofdt.fr/>
42. Marie N, Noble F. Dépendance aux drogues : avancées de la neurobiologie et perspectives thérapeutiques. La Presse Médicale. 2012;41.
43. Lovinger DM, White G, Weight FF. Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *Science*. 1989;243(4899):1721-1724.
44. Brust JCM. Aspects neurologiques de l'addiction. Elsevier Masson; 2011.
45. De Waele JP, Gianoulakis C. Enhanced activity of the brain beta-endorphin system by free-choice ethanol drinking in C57BL/6 but not DBA/2 mice. *Eur. J. Pharmacol*. 1994;258(1-2):119-129.
46. Johnson BA, Ait-Daoud N. Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Psychopharmacology*. 2000;149(4):327-344.
47. Diamond I, Gordon AS. Cellular and molecular neuroscience of alcoholism. *Physiol. Rev*. 1997;77(1):1-20.

48. Guppy LJ, Crabbe JC, Littleton JM. Time course and genetic variation in the regulation of calcium channel antagonist binding sites in rodent tissues during the induction of ethanol physical dependence and withdrawal. *Alcohol Alcohol.* 1995;30(5):607-615.
49. Association Prévention Routière. Risques : Alcool au volant [Internet]. Disponible sur: www.preventionroutiere.asso.fr
50. Maillot F, Farad S, Lamisse F. Alcool et nutrition. *Pathologie Biologie.* 2001;49(9):683-688.
51. Expertise collective Inserm. Alcool, Effets sur la santé, synthèse. 2001.
52. Lejoyeux M, Adès J, Auriacombe M, Batel P, Collectif. *Addictologie.* Masson; 2008.
53. Naassila Mickaël. Alcool et santé : Bilan et perspectives. INSERM. 2011.
54. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA.* 2011;306(17):1884-1890.
55. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann. Oncol.* 2011;22(9):1958-1972.
56. Paré C, Fortier J. Le traitement du syndrome de sevrage de l'alcool. *Pharmactuel* [Internet]. 2007;40(1). Disponible sur: <http://www.pharmactuel.com>
57. Perney P, Rigole H, Blanc F. Alcoolodépendance : diagnostic et traitement. *La Revue de Médecine Interne.* 2008;29(4):297-304.
58. Fuller RK, Gordis E. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? *Addiction.* 2004;99(1):21-24.
59. Hughes JC, Cook CC. The efficacy of disulfiram: a review of outcome studies. *Addiction.* 1997;92(4):381-395.
60. Neto D, Lambaz R, Tavares JE. Compliance with aftercare treatment, including disulfiram, and effect on outcome in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol.* 2007;42(6):604-609.
61. Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H. The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2011;35(10):1749-1758.
62. Whitworth AB, Fischer F, Lesch OM, Nimmerrichter A, Oberbauer H, Platz T, et al. Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet.* 1996;347(9013):1438-1442.
63. Mann K, Leher P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2004;28(1):51-63.
64. Berg BJ, Pettinati HM, Volpicelli JR. A risk-benefit assessment of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Drug Saf.* 1996;15(4):274-282.

65. Romach MK, Sellers EM, Somer GR, Landry M, Cunningham GM, Jovey RD, et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: a Canadian trial. *Can J Clin Pharmacol.* 2002;9(3):130-136.
66. Garbutt JC. Efficacy and tolerability of naltrexone in the management of alcohol dependence. *Curr. Pharm. Des.* 2010;16(19):2091-2097.
67. Colombo G, Agabio R, Carai MA, Lobina C, Pani M, Reali R, et al. Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I--Preclinical evidence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2000;24(1):58-66.
68. Colombo G, Serra S, Brunetti G, Atzori G, Pani M, Vacca G, et al. The GABAB receptor agonists baclofen and CGP 44532 prevent acquisition of alcohol drinking behaviour in alcohol-preferring rats. *Alcohol and alcoholism.* 37(5):499-503.
69. Colombo G, Vacca G, Serra S, Brunetti G, Carai MAM, Gessa GL. Baclofen suppresses motivation to consume alcohol in rats. *Psychopharmacology (Berl.).* 2003;167(3):221-224.
70. Colombo G, Serra S, Brunetti G, Vacca G, Carai MAM, Gessa GL. Suppression by baclofen of alcohol deprivation effect in Sardinian alcohol-preferring (sP) rats. *Drug Alcohol Depend.* 2003;70(1):105-108.
71. Liang J-H, Chen F, Krstew E, Cowen MS, Carroll FY, Crawford D, et al. The GABA(B) receptor allosteric modulator CGP7930, like baclofen, reduces operant self-administration of ethanol in alcohol-preferring rats. *Neuropharmacology.* 2006;50(5):632-639.
72. Walker BM, Koob GF. The γ -Aminobutyric Acid-B Receptor Agonist Baclofen Attenuates Responding for Ethanol in Ethanol-Dependent Rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2007;31(1):11-8.
73. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II--Preliminary clinical evidence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2000;24(1):67-71.
74. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, et al. Baclofen Efficacy in Reducing Alcohol Craving and Intake: A Preliminary Double-Blind Randomized Controlled Study. *Alcohol and Alcoholism.* 2002;37(5):504-508.
75. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol.* 2005;40(2):147-150.
76. Smith CR, LaRocca NG, Giesser BS, Scheinberg LC. High-dose oral baclofen: experience in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 1991;41(11):1829-1831.
77. Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol Alcohol. avr* 2007;42(2):158-160.
78. Thomas PE. Suppression of alcohol dependence using high-dose baclofen: a self-case report. *Progress in Neurology and Psychiatry.* 2012;16(1):30-1.

79. Addolorato G, Leggio L, Agabio R, Colombo G, Gasbarrini G. Baclofen: a new drug for the treatment of alcohol dependence. *Int. J. Clin. Pract.* 2006;60(8):1003-1008.
80. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *Am. J. Med.* 2006;119(3):276.e13-18.
81. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, DeLorenzi G, Parente A, Caputo F, et al. Suppression of alcohol delirium tremens by baclofen administration: a case report. *Clin Neuropharmacol.* oct 2003;26(5):258-262.
82. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007;370(9603):1915-1922.
83. Evans SM, Bisaga A. Acute Interaction of Baclofen in Combination with Alcohol in Heavy Social Drinkers. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(1):19-30.
84. Afssaps. Utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance, Point d'information. 2011.
85. GILLES DAUXERRE. Etude d'efficacité du baclofène dans le maintien de l'abstinence des patients alcool-dépendants. Alpadir; 2012.
86. Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, Beaurepaire R de, Jeunne CL, Jaury P. Abstinence and 'Low-Risk' Consumption 1 Year after the Initiation of High-Dose Baclofen: A Retrospective Study among 'High-Risk' Drinkers. *Alcohol and Alcoholism.* 7 janv 2012;47(4):439-442.
87. Beaurepaire R de. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. *Front. Psychiatry.* 2012;3:103.
88. F. PAILLE, L. MALET. Baclofène et alcool. Société française d'alcoologie; 2011.
89. Vidal. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition. Vidal; 2012.
90. Knapp DJ, Overstreet DH, Breese GR. Baclofen blocks expression and sensitization of anxiety-like behavior in an animal model of repeated stress and ethanol withdrawal. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2007;31(4):582-595.
91. Ameisen O. Gamma-Hydroxybutyrate (GHB)-Deficiency in alcohol-dependence? *Alcohol and Alcoholism.* 2007;42(5):506-506.
92. Van Nieuwenhuijzen PS, McGregor IS, Hunt GE. The distribution of gamma-hydroxybutyrate-induced Fos expression in rat brain: comparison with baclofen. *Neuroscience.* 2009;158(2):441-455.
93. De Beaurepaire R. Traitement de l'alcoolisme par le baclofène. *PSN.* 2011;9(1):1-6.
94. Pan B-X, Dong Y, Ito W, Yanagawa Y, Shigemoto R, Morozov A. Selective gating of glutamatergic inputs to excitatory neurons of amygdala by presynaptic GABA_A receptor. *Neuron.* 2009;61(6):917-929.

95. Faigle JW, Keberle H. The chemistry and kinetics of Lioresal. *Postgrad Med J.* 1972;48:Suppl 5:9-13.
96. Gerkin R, Curry SC, Vance MV, Sankowski PW, Meinhart RD. First-order elimination kinetics following baclofen overdose. *Ann Emerg Med.* 1986;15(7):843-846.
97. Brent J, Wallace K, Burkhart K. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*, 1e. 1^{re} éd. Mosby; 2004.
98. Novartis Pharma Canada Inc. Renseignements posologique Lioréal® Cp 10 ou 20 mg. 2011.
99. Novartis Pharma Canada Inc. Renseignements posologique Lioréal® intrathécal. 2012.
100. Coffey JR, Cahill D, Steers W, Park TS, Ordia J, Meythaler J, et al. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study. *J. Neurosurg.* 1993;78(2):226-232.
101. Gilmartin R, Bruce D, Storrs BB, Abbott R, Krach L, Ward J, et al. Intrathecal baclofen for management of spastic cerebral palsy: multicenter trial. *J. Child Neurol.* févr 2000;15(2):71-77.
102. Sallerin B, Lazorthes Y. [Intrathecal baclofen. Experimental and pharmacokinetic studies]. *Neurochirurgie.* 2003;49(2-3 Pt 2):271-275.
103. Saviuc P. Cas d'exposition au baclofène: données des centres antipoison et de toxicovigilance. 2009.
104. Dasarwar N, Shanbag P, Kumbhare N. Baclofen intoxication after accidental ingestion in a 3-year-old child. *Indian J Pharmacol.* 2009;41(2):89-90.
105. Hsieh M-J, Chen S-C, Weng T-I, Fang C-C, Tsai T-J. Treating baclofen overdose by hemodialysis. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2011; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/>
106. Berger B, Vienenkoetter B, Korporal M, Rocco A, Meinck H-M, Steiner T. Accidental intoxication with 60 mg intrathecal baclofen: survived. *Neurocrit Care.* 2012;16(3):428-432.
107. Mahvash M, Maslehaty H, Warneke N, Doukas A, Petridis AK, Mehdorn HM. Potential correlation of intrathecal baclofen concentration and clinical improvement after high dose intrathecal intoxication: a case report. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(9):806-807.
108. Yeh RN, Nypaver MM, Deegan TJ, Ayyangar R. Baclofen toxicity in an 8-year-old with an intrathecal baclofen pump. *The Journal of Emergency Medicine.* 2004;26(2):163-167.
109. De Beaurepaire R, Jaury P, Rapp A, De la Selle P, Gache P. *Guide de prescription du baclofène dans le traitement des problèmes d'alcool. A l'usage des médecins.* 2012.
110. Chen KS, Bullard MJ, Chien YY, Lee SY. Baclofen toxicity in patients with severely impaired renal function. *Ann Pharmacother.* 1997;31(11):1315-1320.
111. Brvar M, Vrtovec M, Kovac D, Kozelj G, Pezdir T, Bunc M. Haemodialysis clearance of baclofen. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007;63(12):1143-1146.

112. Wu V-C, Lin S-L, Lin S-M, Fang C-C. Treatment of baclofen overdose by haemodialysis: a pharmacokinetic study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;20(2):441-443.
113. Weißhaar GF, Hoernberg M, Bender K, Bangen U, Herkenrath P, Eifinger F, et al. Baclofen intoxication: a « fun drug » causing deep coma and nonconvulsive status epilepticus-a case report and review of the literature. *European journal of pediatrics.* 2012;
114. Perry HE, Wright RO, Shannon MW, Woolf AD. Baclofen overdose: drug experimentation in a group of adolescents. *Pediatrics.* 1998;101(6):1045-1048.
115. Leung NY, Whyte IM, Isbister GK. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity. *Emerg Med Australas.* 2006;18(1):77-82.
116. Lee TH, Chen SS, Su SL, Yang SS. Baclofen intoxication: report of four cases and review of the literature. *Clin Neuropharmacol.* 1992;15(1):56-62.
117. Sullivan R, Hodgman MJ, Kao L, Tormoehlen LM. Baclofen overdose mimicking brain death. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50(2):141-144.
118. Boutte C, Vercueil L, Durand M, Vincent F, Alvarez J-C. Apport de l'EEG dans le diagnostic d'une intoxication au baclofène. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology.* 2006;36(2):85-89.
119. Dunand A-C, Jallon P. [Pseudoperiodic and paroxysmal electroencephalographic activities]. *Neurophysiol Clin.* 2002;32(1):2-37.
120. KIKYO H, FURUKAWA T. Creutzfeldt-Jakob-like syndrome induced by lithium, levomepromazine, and phenobarbitone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(6):802-803.
121. Jallon P, Fankhauser L, Du Pasquier R, Coeytaux A, Picard F, Hefft S, et al. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiol Clin.* 2000;30(6):383-386.
122. Abarbanel J, Herishanu Y, Frisher S. Encephalopathy associated with baclofen. *Ann. Neurol.* 1985;17(6):617-618.
123. Hormes JT, Benarroch EE, Rodriguez M, Klass DW. Periodic Sharp Waves in Baclofen-Induced Encephalopathy. *Arch Neurol.* 1988;45(7):814-815.
124. Fakhoury T, Abou-Khalil B, Blumenkopf B. EEG changes in intrathecal baclofen overdose: a case report and review of the literature. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 1998;107(5):339-342.
125. Slaughter AF, Roddy SM, Holshouser BA, Abd-Allah SA. Magnetic resonance spectroscopy and electroencephalography in baclofen coma. *Pediatr. Neurol.* 2006;34(2):151-155.
126. Rochart N, Berger P, Brochet-Paille A, Poirion L, Chillet P. Intoxication aiguë au baclofène : places de l'EEG et de la baclofénémie ? *Journal Européen des Urgences et de Réanimation.* 2012;24(1):54-59.
127. Ostermann ME, Young B, Sibbald WJ, Nicolle MW. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med.* 2000;26(8):1144-1146.

128. Hasselmann M. Etat confusionnel et trouble de la conscience, comas non traumatique In Urgences et détresses vitales. 2005.
129. Graphic EI. Livre Prévention & secours civiques : Niveau 1. 4^{ème} édition. Editions Icone graphic; 2009.
130. Schneider F. Les états de choc, Extrait de « Urgences et détresses vitales ». 2005.
131. Centre Antipoisons [Internet]. Disponible sur: <http://www.poissoncentre.be/>
132. De Rinaldis M, Losito L, Gennaro L, Trabacca A. Long-term oral baclofen treatment in a child with cerebral palsy: electroencephalographic changes and clinical adverse effects. *J. Child Neurol.* 2010;25(10):1272-1274.
133. Ferner RE. Atropine treatment for baclofen overdose. *Postgrad Med J.* 1981;57(671):580-581.
134. Peng CT, Ger J, Yang CC, Tsai WJ, Deng JF, Bullard MJ. Prolonged severe withdrawal symptoms after acute-on-chronic baclofen overdose. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1998;36(4):359-363.
135. Roberge RJ, Martin TG, Hodgman M, Benitez JG, Brunswick JE. Supraventricular tachyarrhythmia associated with baclofen overdose. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1994;32(3):291-297.
136. Müller-Schwefe G, Penn RD. Physostigmine in the treatment of intrathecal baclofen overdose. Report of three cases. *J. Neurosurg.* 1989;71(2):273-275.
137. Delhaas EM, Brouwers JR. Intrathecal baclofen overdose: report of 7 events in 5 patients and review of the literature. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1991;29(7):274-280.
138. Saltuari L, Baumgartner H, Kofler M, Schmutzhard E, Russegger L, Aichner F, et al. Failure of physostigmine in treatment of acute severe intrathecal baclofen intoxication. *N. Engl. J. Med.* 1990;322(21):1533-1534.
139. Saissy JM, Vitris M, Demazière J, Seck M, Marcoux L, Gaye M. Flumazenil counteracts intrathecal baclofen-induced central nervous system depression in tetanus. *Anesthesiology.* 1992;76(6):1051-1053.
140. Byrnes SM, Watson GW, Hardy PA. Flumazenil: an unreliable antagonist in baclofen overdose. *Anaesthesia.* 1996;51(5):481-482.
141. J. Descotes, C. Payen, C. Pulce, F. Testud, T. Vial. Intoxication aiguë et sevrage au cours des traitements par baclofène. centre antipoison et centre de pharmacovigilance de lyon. 2010;(Vigitox N°45).
142. Broggi G, Dones I, Servello D, Ferrazza C. A possible pharmacological treatment of baclofen overdose. *Ital J Neurol Sci.* 1996;17(2):179-180.
143. Wall GC, Wasiak A, Hicklin GA. An Initially Unsuspected Case of Baclofen Overdose. *Am J Crit Care.* 2006;15(6):611-613.
144. Albright AL, Thompson K, Carlos S, Minnigh MB. Cerebrospinal fluid baclofen concentrations in patients undergoing continuous intrathecal baclofen therapy. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(6):423-425.

145. Leo RJ, Baer D. Delirium associated with baclofen withdrawal: a review of common presentations and management strategies. *Psychosomatics*. 2005;46(6):503-507.
146. O'Rourke F, Steinberg R, Ghosh P, Khan S. Withdrawal of baclofen may cause acute confusion in elderly patients. *BMJ*. 2001;323(7317):870.
147. Barker I, Grant I. Convulsions after abrupt withdrawal of baclofen. *The Lancet*. 1982;320(8297):556-557.
148. Terrence CF, Fromm GH. Complications of baclofen withdrawal. *Arch. Neurol*. 1981;38(9):588-589.
149. Green LB, Nelson VS. Death after acute withdrawal of intrathecal baclofen: case report and literature review. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80(12):1600-1604.
150. Coffey RJ, Edgar TS, Francisco GE, Graziani V, Meythaler JM, Ridgely PM, et al. Abrupt withdrawal from intrathecal baclofen: Recognition and management of a potentially life-threatening syndrome. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2002;83(6):735-741.
151. Mandac BR, Hurvitz EA, Nelson VS. Hyperthermia associated with baclofen withdrawal and increased spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74(1):96-97.
152. Christine C. Medical neurosciences: An approach to anatomy, pathology, and physiology by systems and levels, 4th Edition. *Muscle & Nerve*. 2000;23(8):1303-4.
153. Meythaler JM, Roper JF, Brunner RC. Cyproheptadine for intrathecal baclofen withdrawal. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(5):638-642.
154. Samson-Fang L, Gooch J, Norlin C. Intrathecal baclofen withdrawal simulating neuroleptic malignant syndrome in a child with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(8):561-565.
155. Sampathkumar P, Scanlon PD, Plevak DJ. Baclofen withdrawal presenting as multiorgan system failure. *Anesthesia and analgesia*. 1998;87(3):562-563.
156. Khorasani A, Peruzzi WT. Dantrolene treatment for abrupt intrathecal baclofen withdrawal. *Anesth. Analg*. 1995;80(5):1054-1056.
157. Carbone JR. The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. *Emerg. Med. Clin. North Am*. 2000;18(2):317-325, x.
158. Bose P, Parmer R, Parker J, Hayes RL, Thompson FJ. Traumatic brain injury (TBI)-induced spasticity: monoamine changes and possible mechanism. *J Neurotrauma*. 2002;
159. Salazar ML, Eiland LS. Intrathecal baclofen withdrawal resembling serotonin syndrome in an adolescent boy with cerebral palsy. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24(10):691-693.
160. Saveika JA, Shelton JE. Cyproheptadine for pediatric intrathecal baclofen withdrawal: a case report. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86(12):994-997.
161. Arbaizar B, Diersen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Llorca J. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(1):8-12.

162. Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie. Le Nalmefène autorisé par l'Agence européenne du médicament [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.anpaa.asso.fr/>
163. Kahn R, Biswas K, Childress A-R, Shoptaw S, Fudala PJ, Gorgon L, et al. Multi-center trial of baclofen for abstinence initiation in severe cocaine-dependent individuals. *Drug Alcohol Depend.* 2009;103(1-2):59-64.
164. Slattery DA, Markou A, Froestl W, Cryan JF. The GABAB receptor-positive modulator GS39783 and the GABAB receptor agonist baclofen attenuate the reward-facilitating effects of cocaine: intracranial self-stimulation studies in the rat. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(11):2065-2072.
165. Assadi SM, Radgoodarzi R, Ahmadi-Abhari SA. Baclofen for maintenance treatment of opioid dependence: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [ISRCTN32121581]. *BMC Psychiatry.* 2003;3:16.
166. Spano MS, Fattore L, Fratta W, Fadda P. The GABAB receptor agonist baclofen prevents heroin-induced reinstatement of heroin-seeking behavior in rats. *Neuropharmacology.* 2007;52(7):1555-1562.
167. Heinzerling KG, Shoptaw S, Peck JA, Yang X, Liu J, Roll J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of baclofen and gabapentin for the treatment of methamphetamine dependence. *Drug and Alcohol Dependence.* 1 déc 2006;85(3):177-184.
168. Ranaldi, Robert, Poeggel, Kerry. Baclofen decreases methamphetamine self-administration in rats. *NeuroReport* [Internet]. 2002;13. <http://journals.lww.com/neuroreport>
169. Franklin TR, Harper D, Kampman K, Kildea-McCrea S, Jens W, Lynch KG, et al. The GABA B agonist baclofen reduces cigarette consumption in a preliminary double-blind placebo-controlled smoking reduction study. *Drug and Alcohol Dependence.* 2009;103(1-2):30-36.
170. Frankowska M, Filip M, Przeglasiński E. Effects of GABAB receptor ligands in animal tests of depression and anxiety. *Pharmacol Rep.* 2007;59(6):645-655.
171. Jacobson LH, Cryan JF. Evaluation of the anxiolytic-like profile of the GABAB receptor positive modulator CGP7930 in rodents. *Neuropharmacology.* 2008;54(5):854-862.
172. Nowak G, Partyka A, Pałucha A, Szewczyk B, Wierońska JM, Dybała M, et al. Antidepressant-like activity of CGP 36742 and CGP 51176, selective GABAB receptor antagonists, in rodents. *Br. J. Pharmacol.* 2006;149(5):581-590.

Nom - Prénoms : NAHAN Pierre

Titre de la thèse : Le baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance.

Résumé de la thèse :

L'addiction à l'alcool est un problème de santé publique très préoccupant dont le traitement est toujours problématique. Actuellement, les traitements disposant de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) sont bien souvent insuffisants et les rechutes très fréquentes.

Récemment, des études tendent à démontrer une efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance. Celui-ci entraînerait une forte réduction du craving permettant à l'individu de diminuer fortement sa consommation et de devenir abstinent.

L'utilisation du baclofène à fortes doses dans cette nouvelle indication expose le patient à des effets indésirables plus fréquents. Par ailleurs, le baclofène peut entraîner un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal et faire l'objet d'un usage détourné exposant l'individu à la toxicité du baclofène.

L'objectif de ce travail est de faire le point sur l'efficacité et la sécurité du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance.

MOTS CLÉS

BACLOFENE ; ADDICTION ; ALCOOL ; TOXICOLOGIE ; SEVRAGE ; TRAITEMENT.

JURY

PRÉSIDENT : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mme Elise VERRON, Maître de Conférences de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Gwenaëlle VEYRAC, Praticien hospitalier
CHU de Nantes, service de pharmacovigilance

Mr Olivier QUANCARD, Pharmacien
