



ETRE « ADDICT » A L'ALCOOL

Dr Benoît FLEURY
Addictologue – Equipe ELSA
CHU de Bordeaux
benoit.fleury@chu-bordeaux.fr

LES ENJEUX



PLAISIR/CONVIVIALITE (et emplois !)

- Ne pas priver l'immense majorité des humains du plaisir et de la convivialité que peuvent procurer une consommation modérée d'alcool

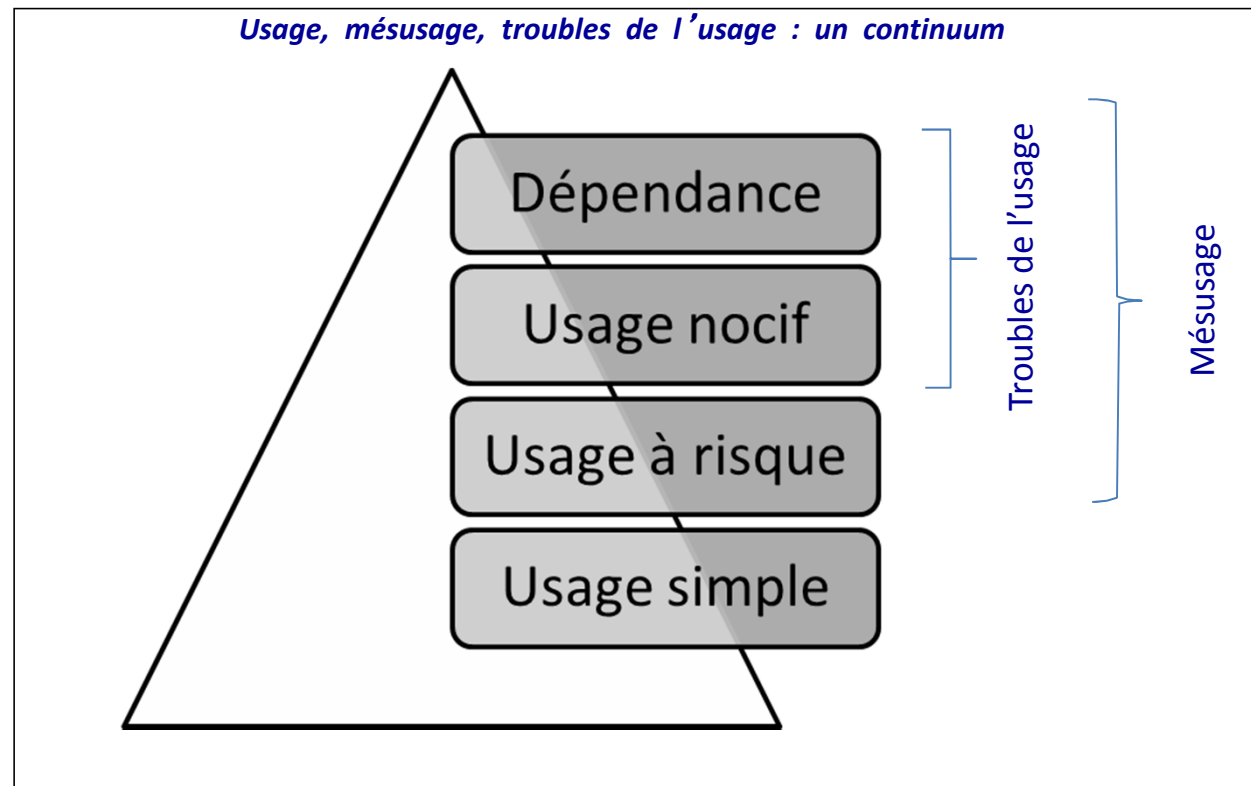
SANTE PUBLIQUE

- Réduire les risques d'abus d'alcool
- Soulager les malades de l'alcool

Docteur

- Suis-je alcoolique ? (dites-moi que non !!!)
- Si oui :
 - Pourquoi ?
 - Et pourquoi moi et pas mon frère, mes amis ?
- Ne me privez pas définitivement d'alcool
!!! Aidez-moi à boire comme tout le monde
!!!

MESUSAGE - TROUBLE DE L'USAGE



Le DSM-5 récemment publié fait évoluer les critères cliniques ⁽¹⁵⁾

Critères diagnostiques		DSM-IV		DSM-5
		Abus d'alcool (présence d'au moins 1 critère)	Dépendance à l'alcool (présence d'au moins 3 critères)	Troubles de l'usage d'alcool (présence de : - 2 à 3 critères : trouble léger ; - 4 à 5 critères : trouble modéré ; - 6 critères ou plus : trouble sévère)
1	Consommation plus prolongée et plus importante que prévu		X	X
2	Désir persistant et efforts infructueux pour réduire ou arrêter la consommation d'alcool		X	X
3	Temps considérable consacré à chercher de l'alcool, à en boire ou à se remettre de ses effets		X	X
4	Craving ou un fort désir de consommation d'alcool			X
5	Problèmes sociaux/interpersonnels liés à l'abus d'alcool	X		X
6	Consommation d'alcool malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de l'alcool	X		X
7	Nombreuses activités, familiales, sociales, professionnelles ou de loisir, abandonnées ou réduites à cause de l'alcool		X	X
8	Consommation d'alcool dans des situations à risque (conduite de voiture ou manipulation de machines)	X		X
9	Consommation de l'alcool poursuivie malgré la connaissance des problèmes physiques ou psychologiques persistants et récurrents, dus à l'alcool		X	X
10	Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : a. besoin d'une quantité d'alcool notablement plus forte pour atteindre l'intoxication (ivresse) ou l'effet désiré b. un effet notablement diminué pour une quantité d'alcool inchangée		X	X
11	Syndrome de sevrage		X	X
-	Problèmes légaux liés à l'abus d'alcool	X		-

15. Alcohol Use Disorder: A Comparison Between DSM-IV and DSM-5. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. *NIH Publication No. 13-7999*. November 2013. www.niaaa.nih.gov.

Repérage de l'abus/dépendance

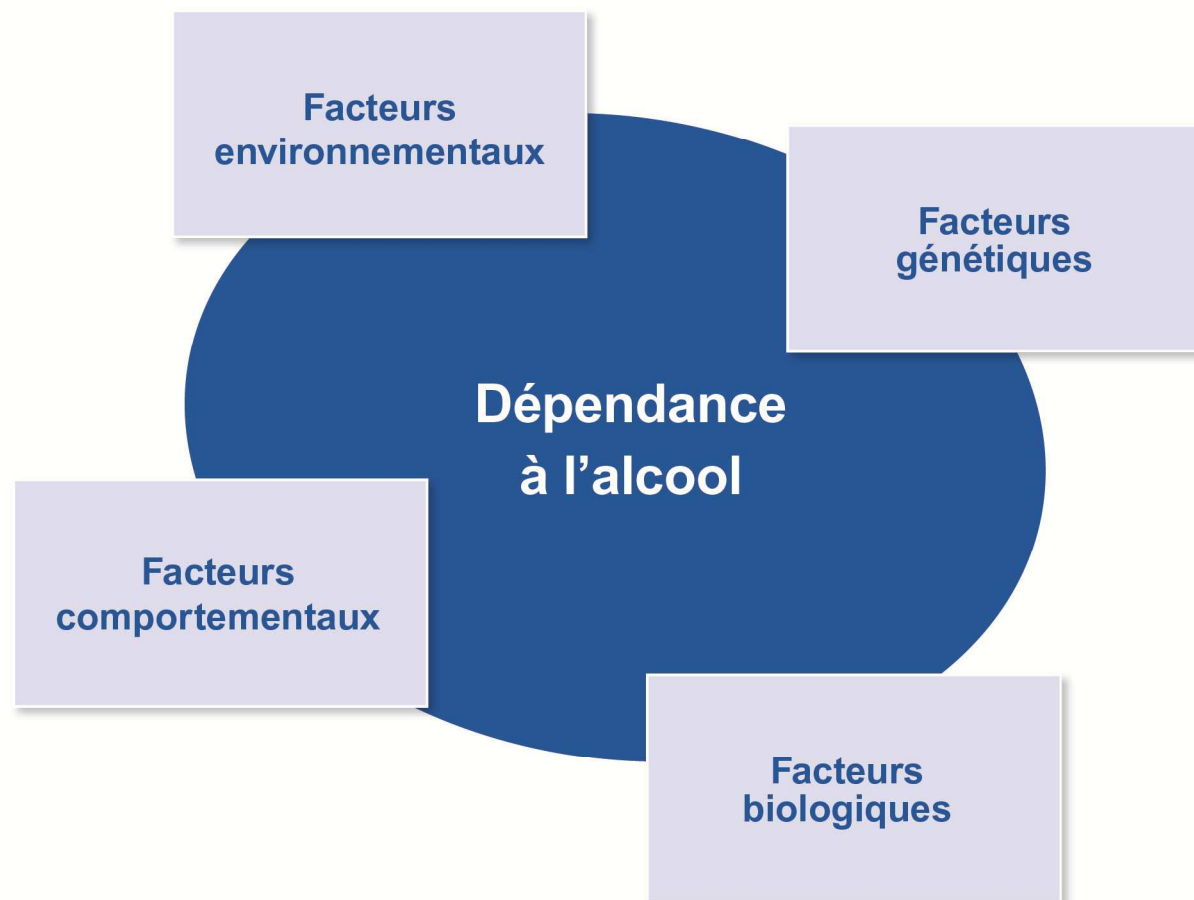
➤ Clinique

- Adultes : AUDIT (10 questions) , AUDIT-C (3 questions), FACE (5 questions)
- Jeunes : DEP-ADO, ADOSPAL/CRAFT et TSTS
- Femmes enceintes : AUDIT, TWEAK

➤ Biologique

- Abus d'alcool
- Retentissement hépatique, neurologique, cancer
- Carences en vitamines

Différents facteurs de vulnérabilité (16-21)



16. Le Strat Y *et al.* Molecular genetics of alcohol dependence and related endophenotypes. *Curr Genomics* 2008;9:444-51.

17. Palmer RHC *et al.* The genetics of alcohol dependence: advancing towards systems-based approaches. *Drug Alcohol Depend* 2012;125:179-91.

18. McLellan *et al.* Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 2000;284:1689-95.

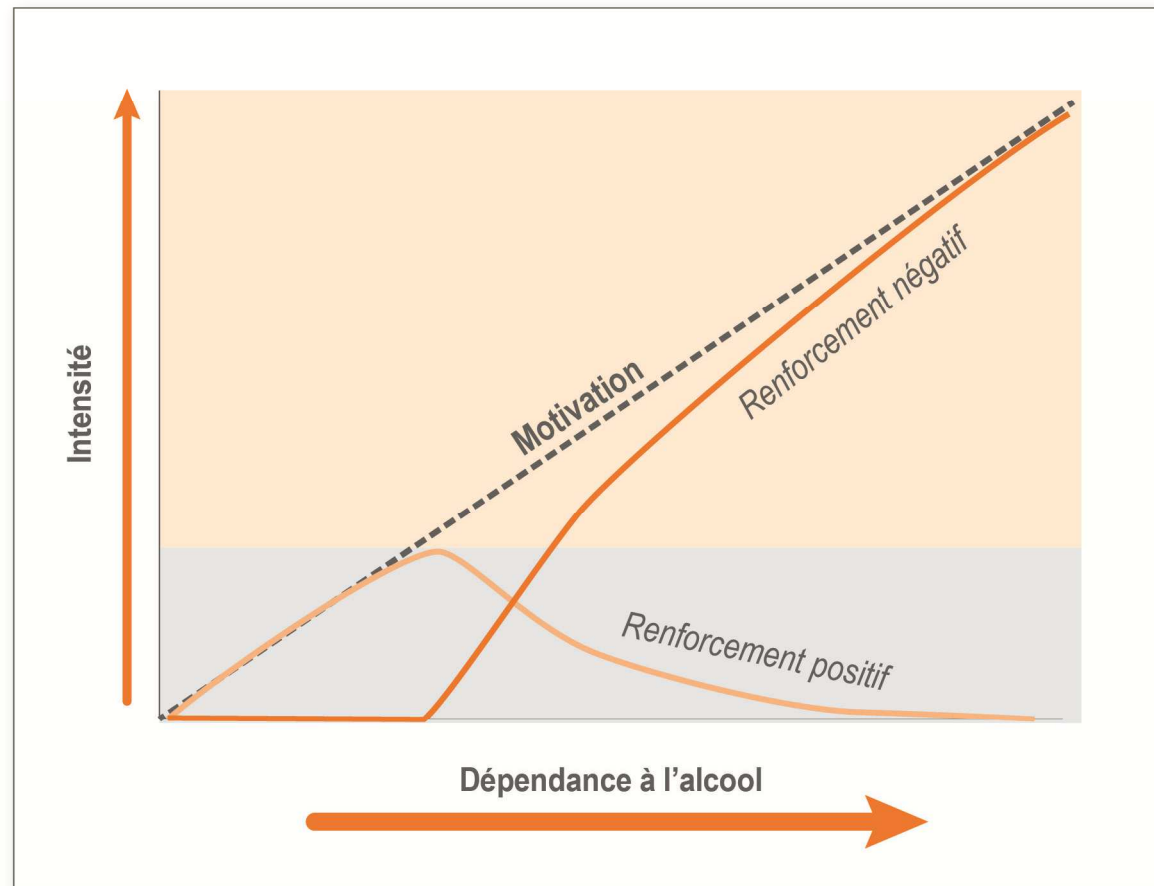
19. Com-Ruelle L, Celant N. Evolution de la prévalence des différents profils d'alcoolisation chez les adultes en France de 2002 à 2010. *BEH* 16-17-18;7 mai 2013:185-90.

20. Bulloch, *Alcool and Depression Dep Anx* 2012.

21. Alcool, guide pratique pour le médecin. INPES. www.inpes.sante.fr

Alcool et système opioïde :

Du renforcement positif au renforcement négatif ⁽²⁶⁾



Différents facteurs de vulnérabilité : **Facteurs génétiques**

- › L'héritabilité compte pour **50 à 60% dans le risque de devenir dépendant à l'alcool** ⁽¹⁶⁾
- › **Identification de 602 gènes** liés à la dépendance à l'alcool ⁽¹⁷⁾
- › Cette héritabilité est **similaire aux autres maladies chroniques** (hypertension, diabète, asthme, ...) ⁽¹⁸⁾

Estimation de la transmissibilité génétique de différentes maladies chroniques ⁽¹⁸⁾

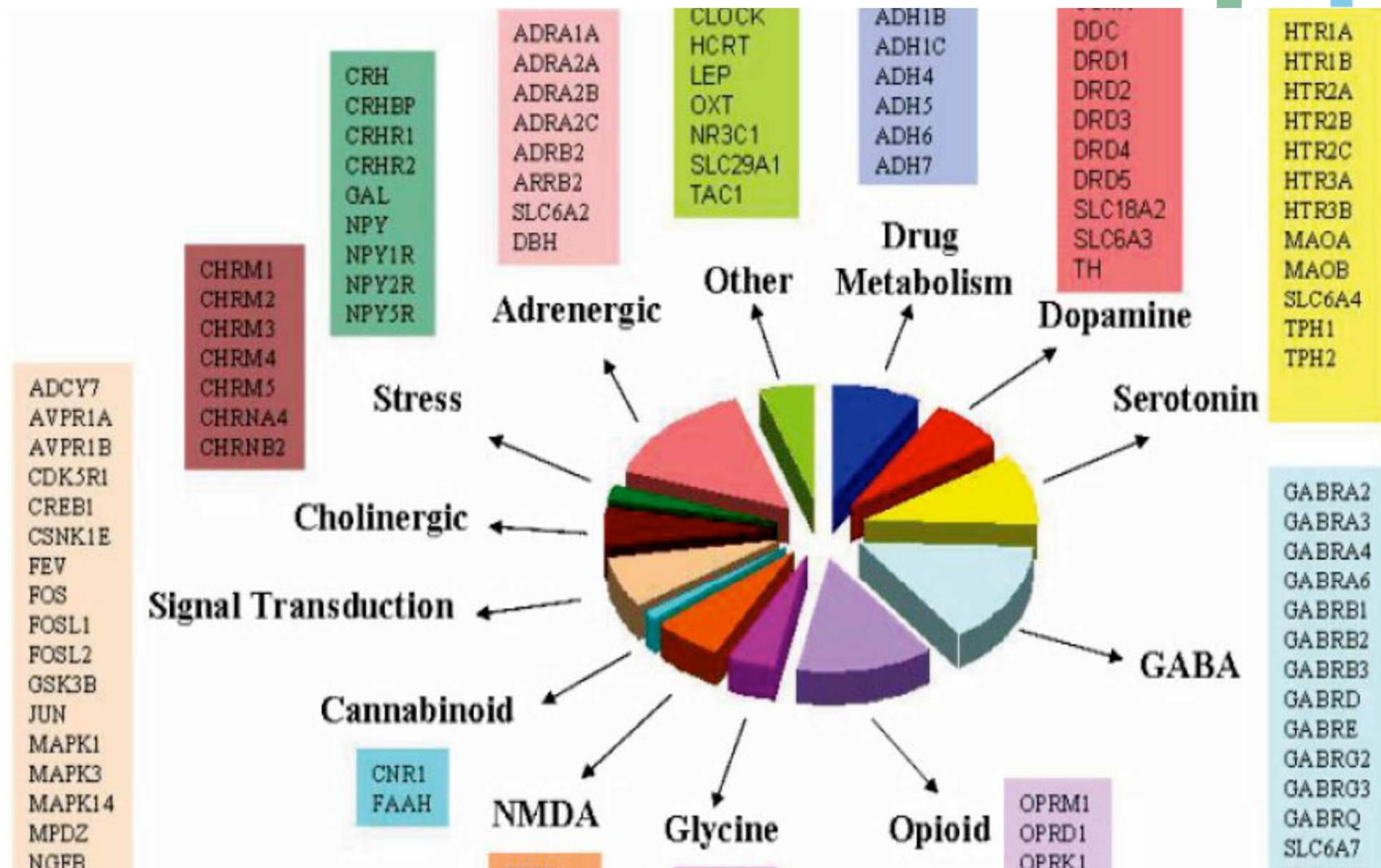
Hypertension	0,25 – 0,50
Diabète de type 1	0,35 – 0,50
Diabète de type 2	0,80
Asthme	0,36 – 0,70
Dépendance à l'alcool	0,55

16. Le Strat Y *et al.* Molecular genetics of alcohol dependence and related endophenotypes. *Curr Genomics* 2008;9:444-51.

17. Palmer RHC *et al.* The genetics of alcohol dependence: advancing towards systems-based approaches. *Drug Alcohol Depend* 2012;125:179-91.

18. McLellan *et al.* Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 2000;284:1689-95.

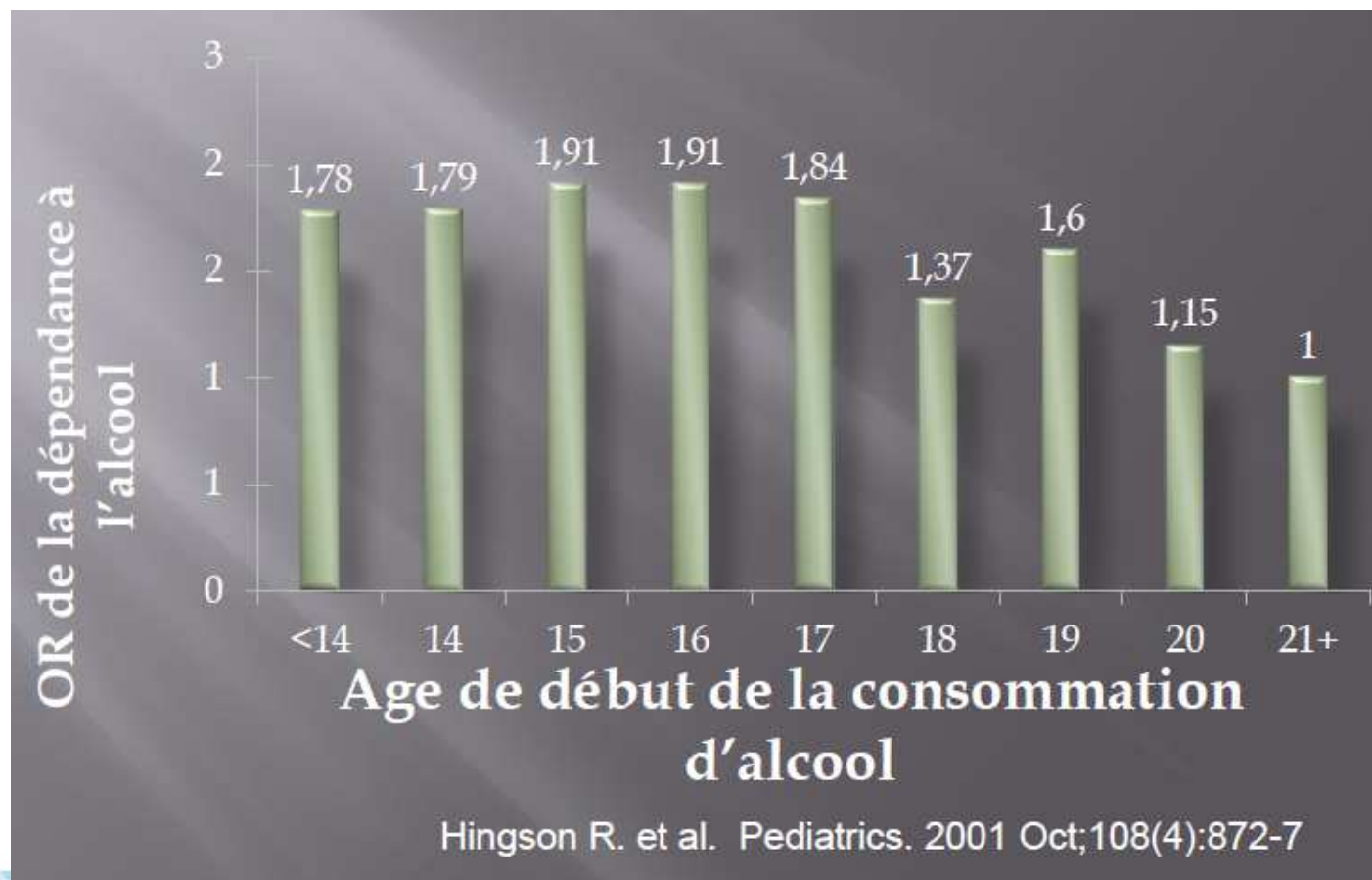
LES GENES DE SUSCEPTIBILITE (Pr Demattéis)



Facteurs de risque

- Comme toute pathologie complexe, la dépendance à l'alcool peut être modélisée comme un **syndrome** résultant d'une combinaison de multiples **facteurs de risque**. Chaque individu peut donc présenter des symptômes et un stade de sévérité différents.
- Par exemple, la **prévalence des comorbidités psychiatriques** est augmentée chez les individus présentant une dépendance par rapport à ceux ne présentant qu'un abus d'alcool.
- L'ensemble des facteurs génétiques identifiés pourrait expliquer **50 à 60 %** de cette **variation clinique**, en interaction avec des **facteurs environnementaux** (Schuckit, Kendler).
- Ces facteurs génétiques pourraient être associés à différentes **sous-entités** physio- et psychopathologiques, comme par exemple, le métabolisme individuel de l'alcool, la personnalité ou certaines fonctions cognitives et neurophysiologiques.

Age de début de la consommation et risque de développer une dépendance



Relation entre âge de début et prévalence de l'abus et de la dépendance à l'alcool (DSM-IV) (Grnat, 2001).

7 ans après			12 ans après		
Age	Abuse	Dépendance	Abuse	Dépendance	N
12 and younger	10.5	5.7	13.0	6.2	204
13	14.3	8.1	17.1	10.6	208
14	19.6	10.3	14.9	9.0	338
15	15.7	9.8	15.1	5.4	614
16	13.7	4.0	10.7	5.1	1286
17	14.1	4.8	9.6	3.8	1067
18	8.7	2.2	6.9	2.1	1358
19	6.5	2.8	6.4	2.4	353
20	5.6	1.0	2.7	1.4	199
21 and older	2.2	0.5	1.1	1.0	165
TOTAL	12.2	4.7	10.0	4.3	5792

Relation entre âge de début et prévalence de l'abus et de la dépendance à l'alcool (DSM-IV) (Grant, 2001)

7 ans après			12 ans après		
Age	Abuse	Dépendance	Abuse	Dépendance	N
12 and younger	10.5	5.7	13.0	6.2	204
13	14.3	8.1	17.1	10.6	208
14	19.6	10.3	14.9	9.0	338
15	15.7	9.8	15.1	5.4	614
16	13.7	4.0	10.7	5.1	1286
17	14.1	4.8	9.6	3.8	1067
18	8.7	2.2	6.9	2.1	1358
19	6.5	2.8	6.4	2.4	353
20	5.6	1.0	2.7	1.4	199
21 and older	2.2	0.5	1.1	1.0	165
TOTAL	12.2	4.7	10.0	4.3	5792

LES ENDOPHENOTYPES ET LES MARQUEURS DE SUSCEPTIBILITE (I)

- Ces **sous-entités** physio- et psychopathologiques : une approche classique dans l'identification des **gènes de susceptibilité** est de cibler des **caractéristiques particulières et mesurables de la pathologie**, également connues sous le nom d'**endophénotypes**.

De telles études ont permis d'identifier des gènes associés à un risque de développer une pathologie alcoolique.

Ces gènes sont plus particulièrement associés à des **endophénotypes** tels que des **enzymes** métabolisant l'alcool, la **sensibilité** clinique à l'alcool, l'intoxication aiguë, la « gueule de bois » (hangover) (Wu, 2014, chez 13 500 jumeaux mâles), **l'impulsivité** et d'autres caractéristiques de personnalité.

Les **marqueurs de susceptibilité** aux pathologies alcooliques auraient une utilité pour l'identification des individus présentant une prédisposition génétique à une addiction à l'alcool. Un **marqueur de susceptibilité** doit être héréditaire, associé à l'alcoolisme dans la population générale et être présent avant le développement d'une pathologie alcoolique.

LES ENDOPHENOTYPES ET LES MARQUEURS DE SUSCEPTIBILITE (II)

Au sein de la pathologie alcoolique, de nombreuses **endophénotypes** ont ainsi été proposées :

- **Faible niveau de réponse** (ou faible sensibilité) d'un individu à l'alcool ;
- **Trait de personnalité** tel que l'impulsivité, la recherche de nouveauté, la désinhibition .
- Des comorbidités psychiatriques majeures (schizophrénie, troubles bipolaires)
- Un **craving** d'alcool .
- Des particularités du **système peptidique opioïde**
- Des caractéristiques de populations à risque issues des études en **électrophysiologie** et **neuro-imagerie**.

LES GENES DE SUSCEPTIBILITE

Ils doivent être spécifiques de la maladie étudiée, faciles à mesurer, reproductibles. Les marqueurs de susceptibilité pourraient permettre d'estimer le risque de développer une addiction à l'alcool mais aussi d'étayer l'évaluation pronostique du trouble.

Le premier objectif serait d'abord d'aider au **diagnostique précoce** du trouble et ces marqueurs pourraient également influencer les stratégies de prévention de l'alcoolisme.

Par exemple, pour un **adolescent**, l'identification d'une plus grande susceptibilité à développer une addiction à l'alcool pourrait encourager la mise en place d'interventions **préventives** par les **parents** ou le milieu **scolaire**.

En apportant des informations sur la sévérité de la pathologie ou son pronostic, à marqueurs de susceptibilité peut également modifier le choix de la stratégie thérapeutique, notamment l'intensité ou la durée d'un traitement.

Enfin un marqueur de susceptibilité pourrait permettre d'identifier différents sous-types de pathologies alcooliques et ainsi de proposer des options thérapeutiques individualisées.

FAIBLE REPONSE A L'ALCOOL

- Certains sujets présentant un usage nocif ou étant à risque d'un usage nocif d'alcool ont besoin de **consommer une quantité plus importante** d'alcool que la population générale pour atteindre les effets recherchés (Enoch 2003).
- Des études de jumeaux indiquent que des **facteurs génétiques sous-tendent 60% de la variance du risque pour cette caractéristique** (Heath 1999, Viken 2003). Environ 40% des descendants de patients alcooliques auraient également une faible réponse à l'alcool, et ce, en l'absence de consommation excessive (Pollock 1992, Schuckit 2000).
- La faible réponse à l'alcool est à la fois influencée **génétiquement** et a également une bonne valeur prédictive de l'apparition de troubles liés à l'alcool. Les **gènes candidats** sont les gènes liés aux transporteurs de la **sérotonine**, aux **récepteurs GABA_A**, à l'**adénylate cyclase**, ainsi qu'aux **canaux de potassium**. Plus récemment, des polymorphismes du gène codant le **cytochrome CYP2E1** impliqué dans le métabolisme de l'alcool et du gène GABRA1, qui encode la sous-unité γ -1 du récepteur GABA_A, ont montré une association au phénomène de faible réponse à l'alcool (Ray 2009, Webb2011).

INTERACTIONS GENES-ENVIRONNEMENT :

« LA BALANCE RISQUES-RESILIENCE » - Enoch 2006

- La manière dont les facteurs environnementaux modèrent l'impact des facteurs génétiques est de plus en plus décrite dans la littérature, notamment dans des études de **jumeaux**.
- Un facteur intermédiaire de cette association pourrait être lié à des **caractéristiques de personnalité**. D'autres facteurs peuvent faire varier l'impact des facteurs génétiques : la **qualité du soutien social**, les **croyances religieuses**, le **lieu de résidence** - rural ou urbain, le voisinage et les **ventes d'alcool** dans la région (*Dick 2001*) !
- Pour les **adolescents**, une **surveillance parentale faible** et un **groupe d'amis consommateurs** majorent l'influence génétique sur l'abus de substance (tabac, alcool)(*Dick 2007, jumeaux mâles*).
- Il apparaît ainsi que ces facteurs environnementaux permettent l'expression des prédispositions aux troubles liés à cette substance, comme le montre l'exemple de la faible surveillance parentale associée à un risque majoré d'usage d'alcool.
- 2 variants génétiques de l'ADH1B n'exercent pas leur effet protecteur vs l'alcool chez des adultes (n = 4 000) ayant subi des violences et abus sexuels pendant l'enfance (*Sartor, ISBRA 2014*).

INTERACTIONS GENES-ENVIRONNEMENT (II)

- Un facteur intermédiaire de cette association pourrait être lié à des **caractéristiques de personnalité**. **D'autres facteurs** peuvent faire varier l'impact des facteurs génétiques : la **qualité du soutien social**, les **croyanances religieuses**, le **lieu de résidence** - rural ou urbain, le voisinage et les ventes d'alcool dans la région (*Dick 2001*) !
- Pour les **adolescents**, une **surveillance parentale faible** et un **groupe d'amis consommateurs** majorent l'influence génétique sur l'abus de substance (tabac, alcool)(*Dick 2007*).
- Il apparait ainsi que ces facteurs environnementaux permettent l'expression des prédispositions aux troubles liés à cette substance, comme le montre l'exemple de la faible surveillance parentale associée à un risque majoré d'usage d'alcool.
- 2 variants génétiques de l'ADH1B n'exercent pas leur effet protecteur vs l'alcool chez des adultes (n = 4 000) ayant subi des violences et abus sexuels pendant l'enfance (*Sartor, ISBRA 2014*).

Différents facteurs de vulnérabilité : **Facteurs biologiques**

- › **Age** : Le risque ponctuel diminue fortement lorsque l'âge croît. Le risque chronique culmine aux âges intermédiaires ⁽¹⁹⁾
- › **Sexe** : Les hommes sont globalement 2,6 fois plus concernés par le risque d'alcoolisation excessive que les femmes ⁽¹⁹⁾
- › **Troubles psychiatriques** : La dépendance à l'alcool est associée à des épisodes dépressifs majeurs de manière bidirectionnelle. L'effet de ces épisodes sur le risque de dépendance à l'alcool a été confirmé chez les hommes, mais l'effet chez les femmes n'était pas statistiquement significatif ⁽²⁰⁾



19. Com-Ruelle L, Celant N. Evolution de la prévalence des différents profils d'alcoolisation chez les adultes en France de 2002 à 2010. *BEH* 16-17-18;7 mai 2013:185-90.

20. Bulloch, *Alcohol and Depression Dep Anx* 2012.

Différents facteurs de vulnérabilité : **Facteurs comportementaux**

› **Responsabilité personnelle** : Etant donné que l'utilisation de toute substance est un acte volontaire, le contrôle du comportement est important dans l'apparition de la dépendance à l'alcool ⁽¹⁸⁾

› **Changement de comportement** : Le modèle de Prochaska met en évidence que le changement de comportement n'est pas un événement ponctuel mais un long processus dynamique. Il comporte six étapes :

- la **pré-intention** : la personne n'envisage pas de changer de comportement,
- l'**intention** : la personne envisage de changer de comportement, elle pèse le pour et le contre,
- la **préparation** : la décision est prise, la personne se prépare,
- l'**action** : la personne modifie concrètement ses habitudes,
- le **maintien** : la personne consolide ses nouvelles habitudes,
- la **résolution** : la personne n'a plus jamais la tentation de revenir à son comportement antérieur

Le passage d'une étape à l'autre n'est pas linéaire : les retours en arrière et notamment le fait de revenir à son comportement antérieur (comme augmenter sa consommation d'alcool après une période de réduction), font partie du processus ⁽²¹⁾

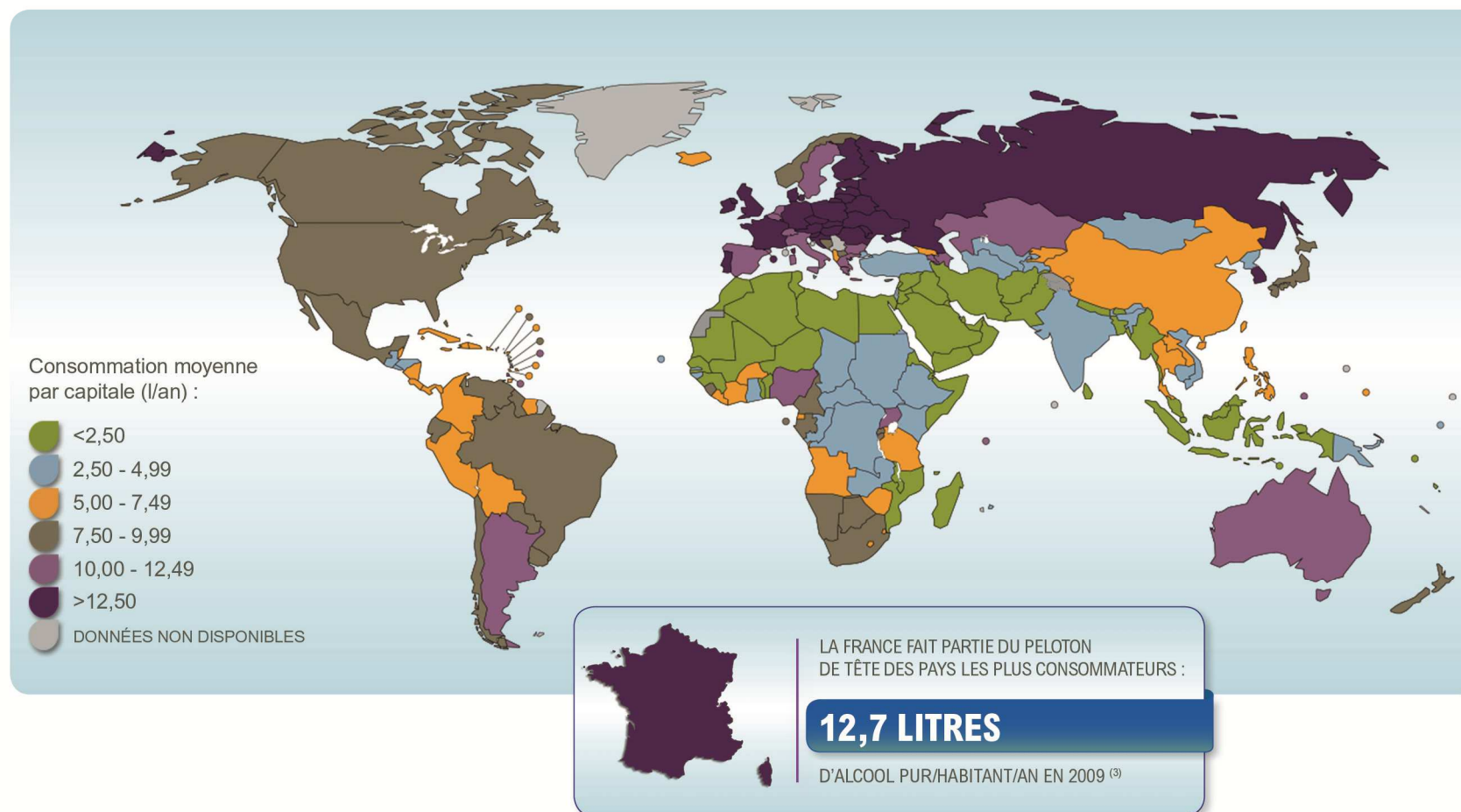
› **Personnalité / Culture** : Les facteurs de risque, tels que l'obésité, le niveau de stress et la sédentarité sont le fruit de choix familiaux, culturels et personnels ⁽¹⁸⁾

18. McLellan *et al.* Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 2000;284:1689-95.

21. Alcool, guide pratique pour le médecin. INPES. www.inpes.sante.fr

Consommation moyenne d'alcool dans le monde et en France

L'**Europe** fait partie des pays ayant la plus forte proportion de consommateurs, et le **plus haut niveau de consommation** d'alcool au monde ⁽²⁾



2. WHO. Global status report on alcohol and health. 2011.

3. Rehm J *et al.* Alcohol consumption, alcohol dependence and attributable burden of disease in Europe. Centre for Addiction and Mental Health 2012.

Niveaux de consommation d'alcool et risques associés selon l'OMS ⁽⁴⁾

Deux paramètres sont mesurés chez les patients dépendants à l'alcool :

➤ **TAC*** : Consommation totale d'alcool en g/jour

➤ **HDD**** : Jours de forte consommation

(> 60 g/jour pour un homme, > 40 g/jour pour une femme)



Niveaux de risque	TAC* (g/jour) - femmes	TAC* (g/jour) - hommes
Risque « très élevé »	> 60 g	> 100 g
Risque « élevé »	40 - 60 g	60 - 100 g
Risque « moyen »	20 - 40 g	40 - 60 g
Risque « faible »	1 - 20 g	1 - 40 g

* Total Alcohol Consumption

** Heavy Drinking Days



Organisation
mondiale de la Santé

4. WHO. International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and related Harm, 2000:38,48-54.

La dépendance à l'alcool est classée en 4^{ème} position des pathologies invalidantes en Europe par l'OMS ⁽¹⁾

Classement de l'OMS des principales pathologies invalidantes en Europe (DALY - Disability Adjusted Life years)

Rang	Maladies
1	Cardiopathie ischémique
2	Maladies vasculaires cérébrales
3	Trouble dépressif unipolaire et anxiété
4	Troubles liés à l'alcool
5	Perte auditive chez l'adulte
6	Accidents de la route
7	Cancer de trachée, bronches, poumons
8	Ostéoarthrite
9	Cirrhose du foie
10	Blessures auto-infligées



1. OMS. Classement des pathologies invalidantes en Europe [DALY Ranking – Disability adjusted life years] 2004,p.7.

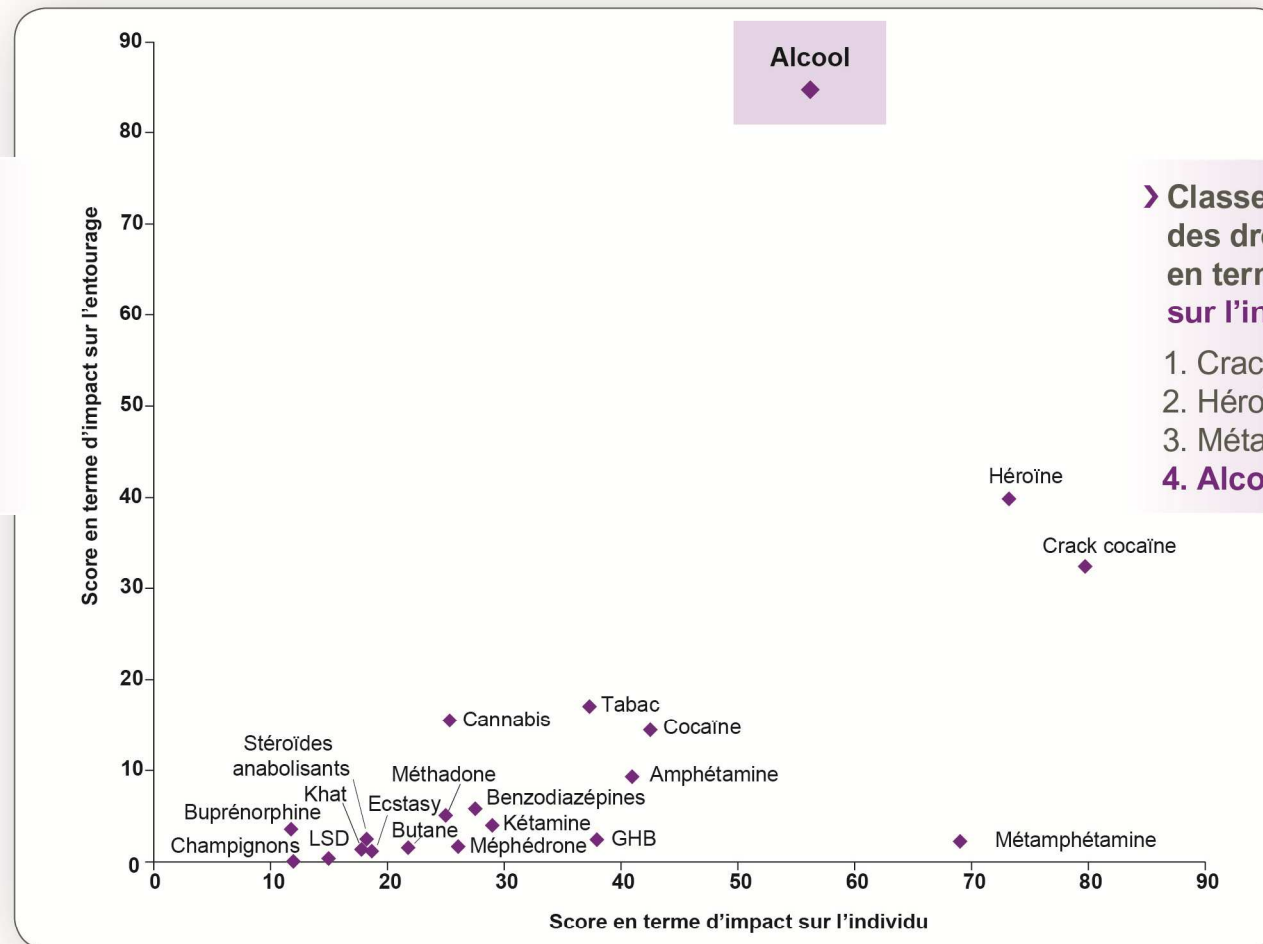
L'alcool est la drogue ayant l'impact le plus important sur l'individu et son entourage ⁽²³⁾

› Classement des drogues en terme d'impact sur l'entourage :

1. Alcool
2. Héroïne
3. Crack cocaïne
4. Tabac

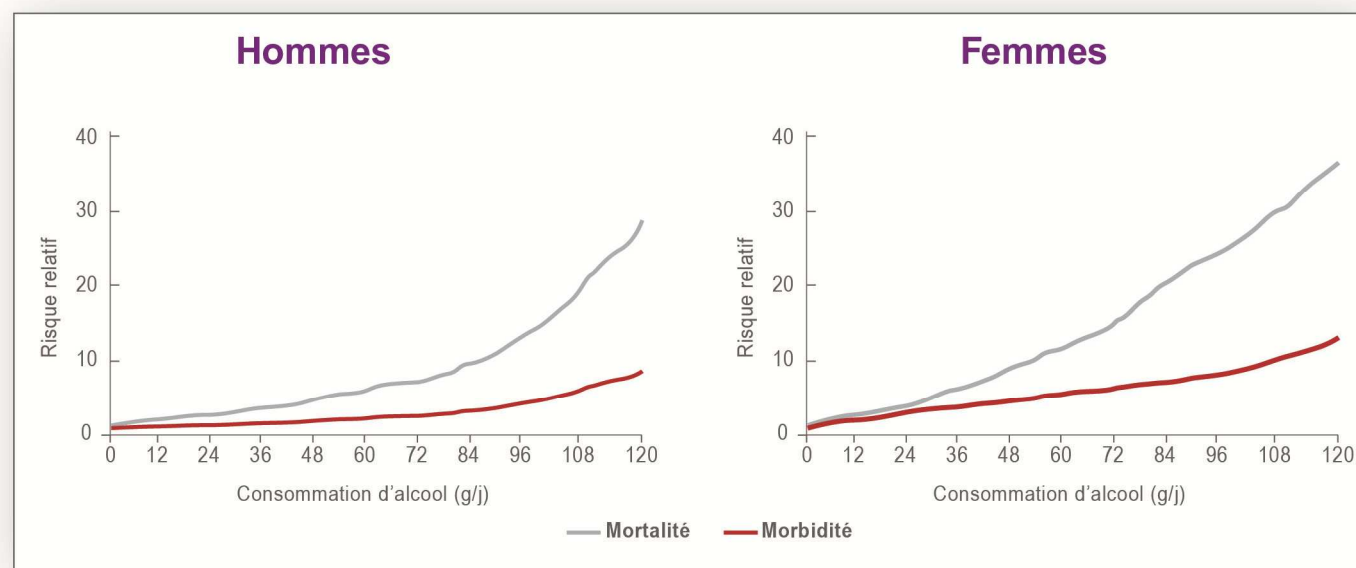
› Classement des drogues en terme d'impact sur l'individu :

1. Crack cocaïne
2. Héroïne
3. Métamphétamine
4. Alcool



Impact de la consommation d'alcool à long terme

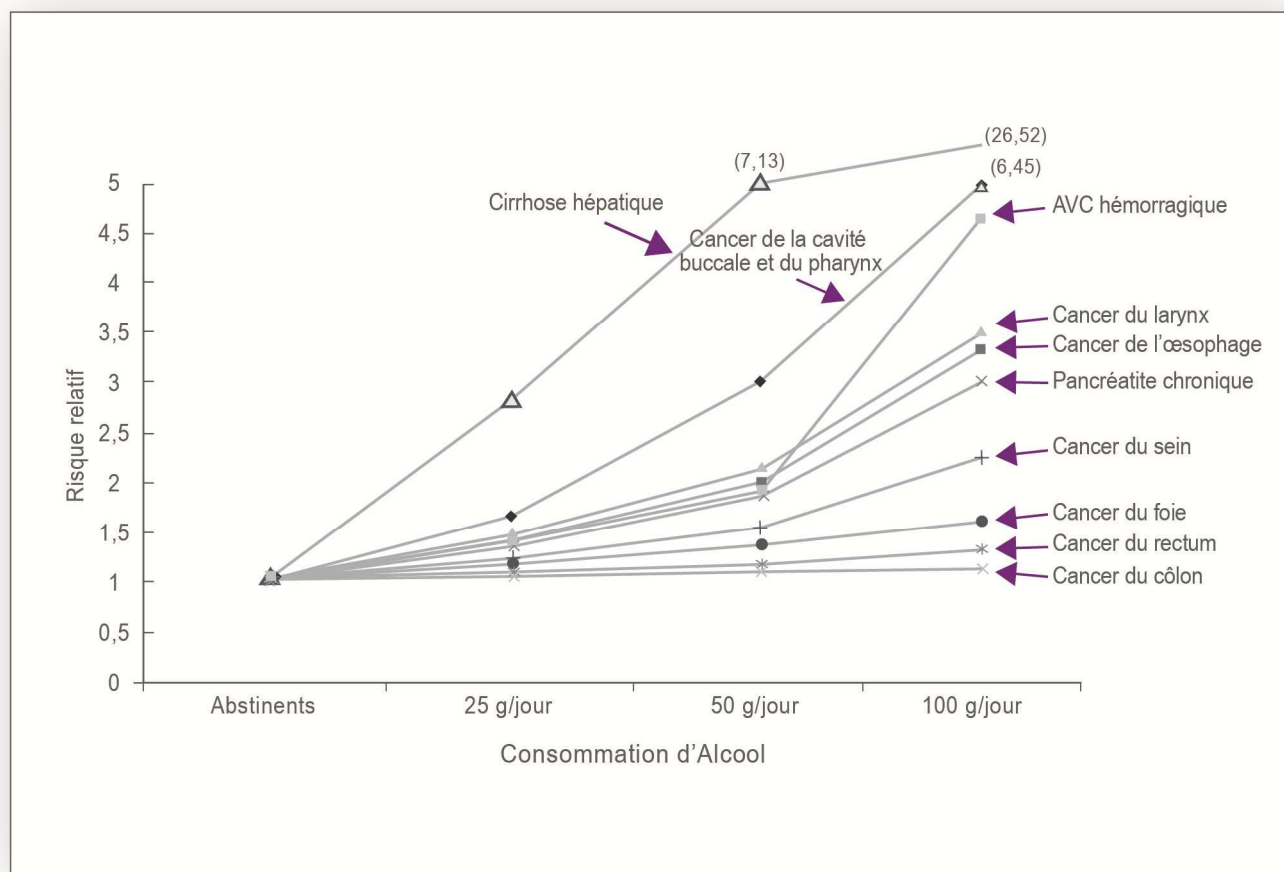
TAC* et risque relatif de cirrhose hépatique⁽²⁷⁾



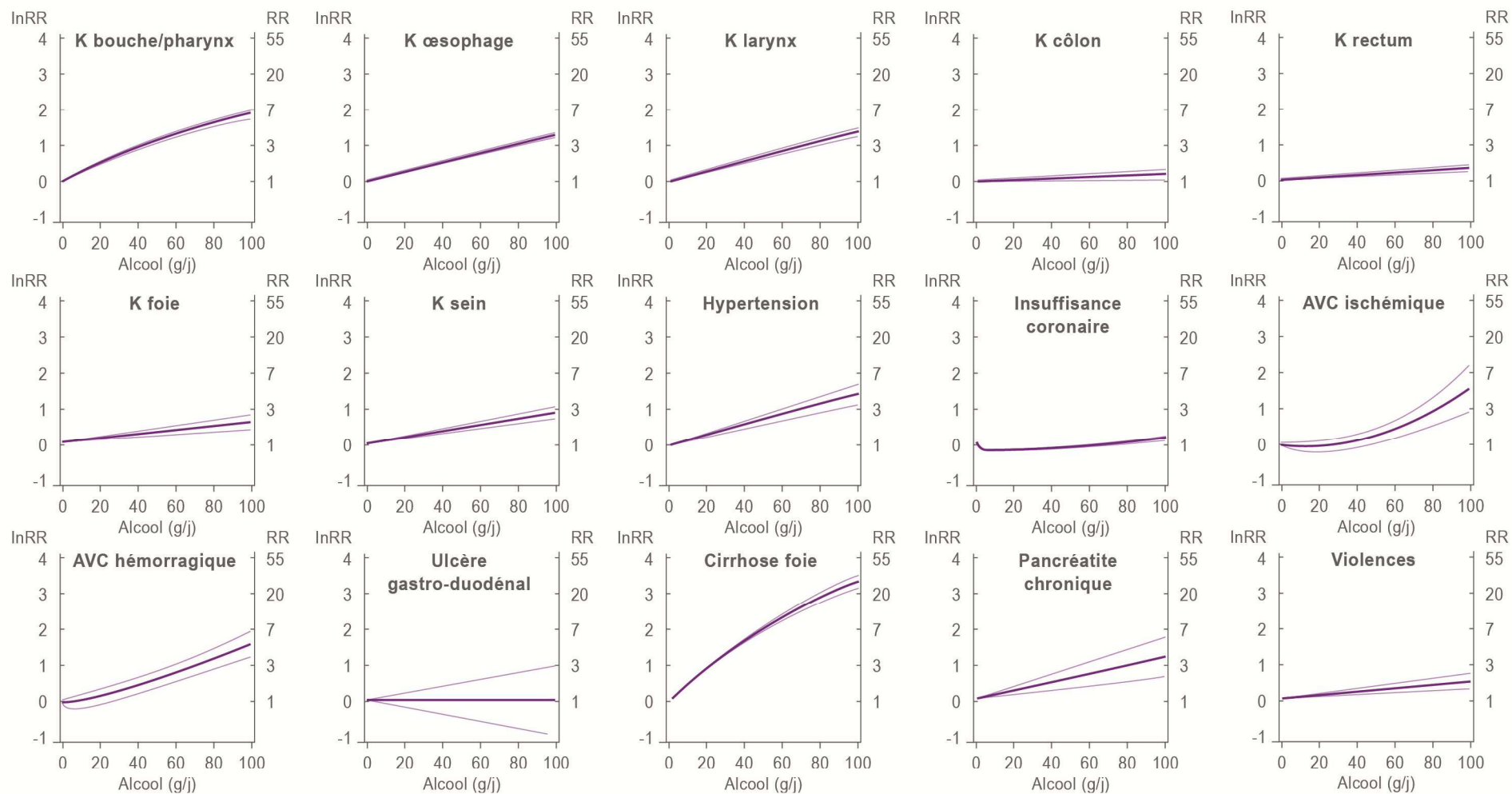
* TAC / Total alcohol consumption

Impact de la consommation d'alcool à long terme

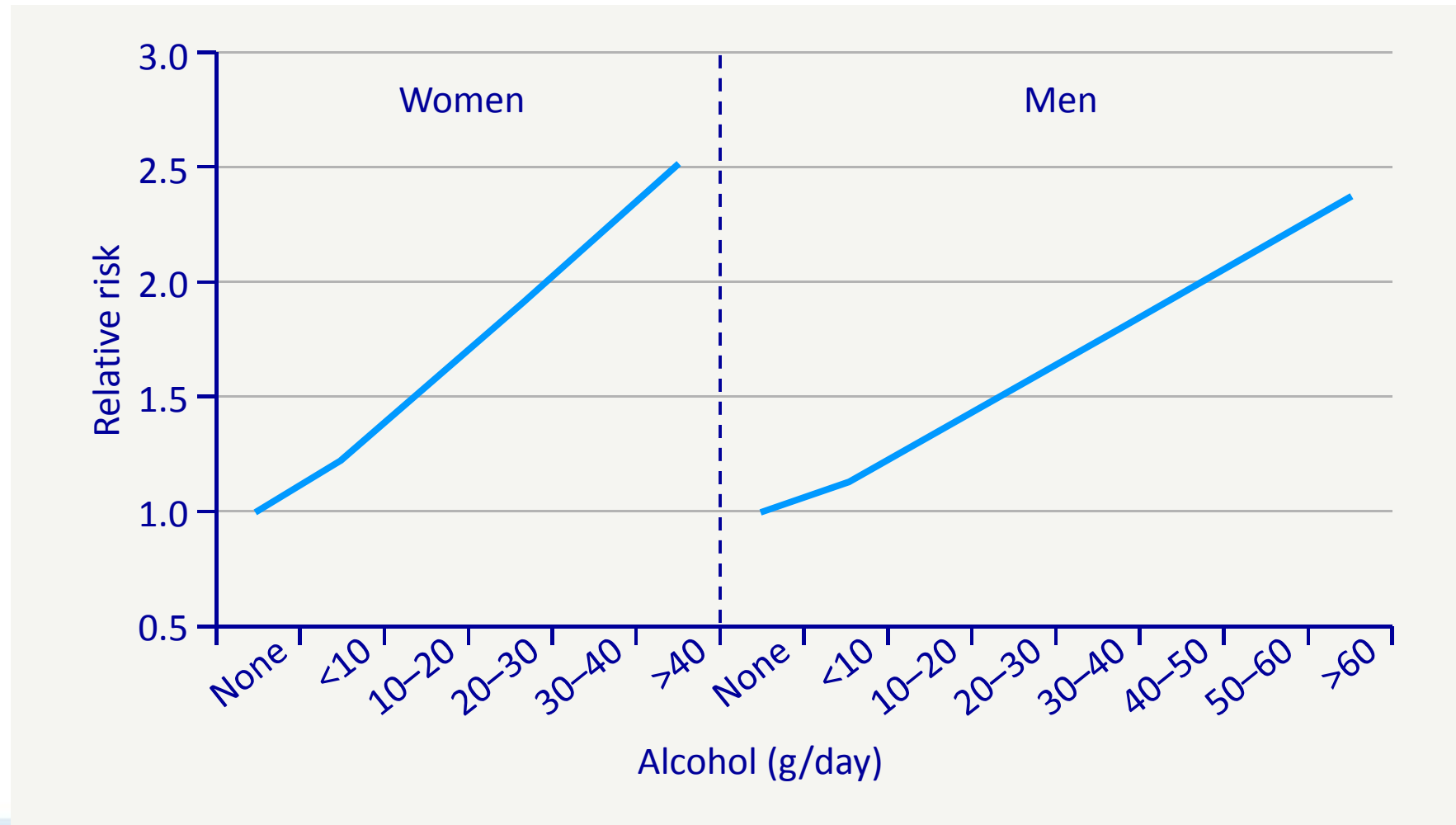
TAC et risque de cancer⁽²⁸⁾



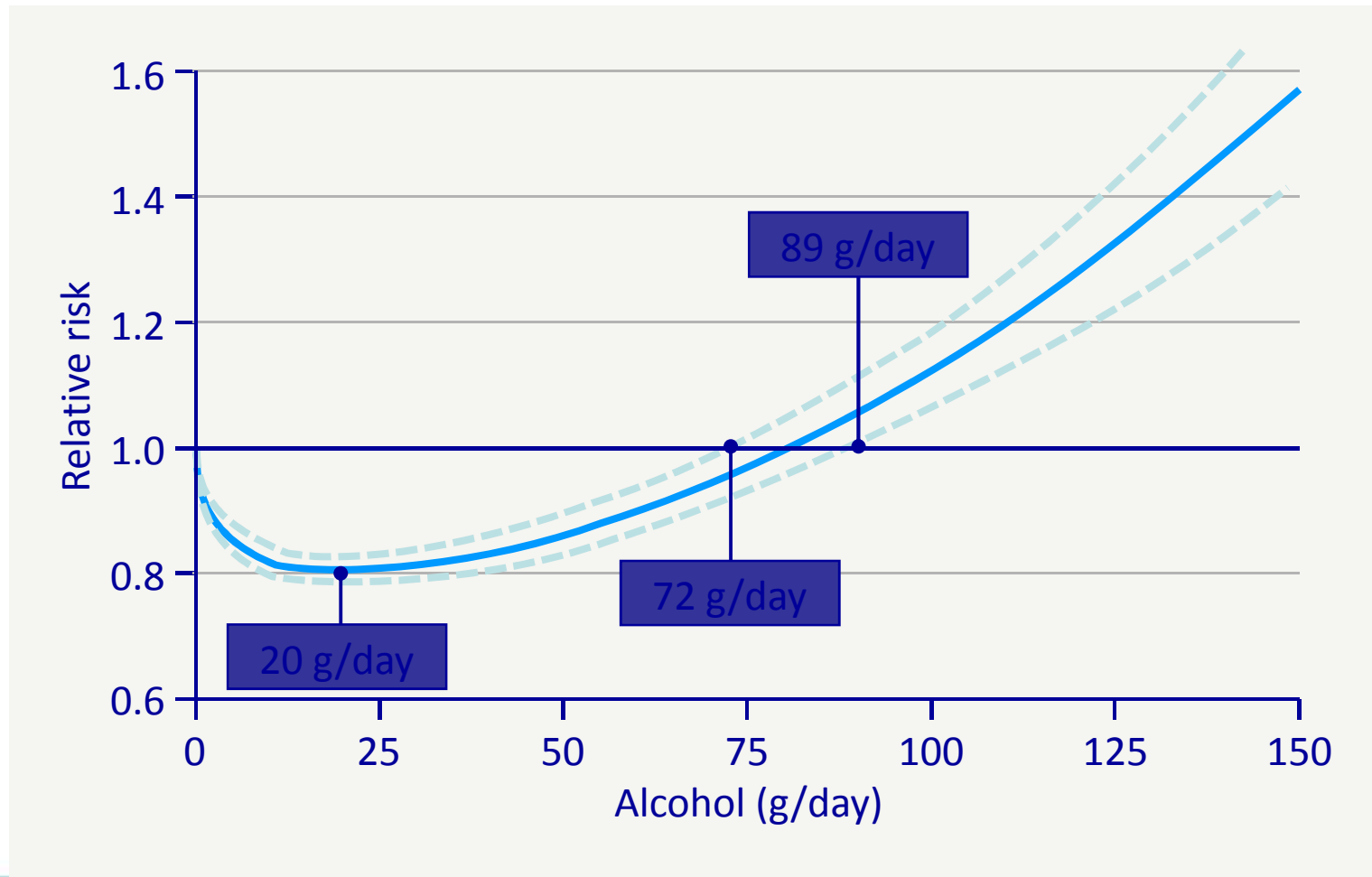
Consommation d'alcool et autres risques ⁽²⁹⁾



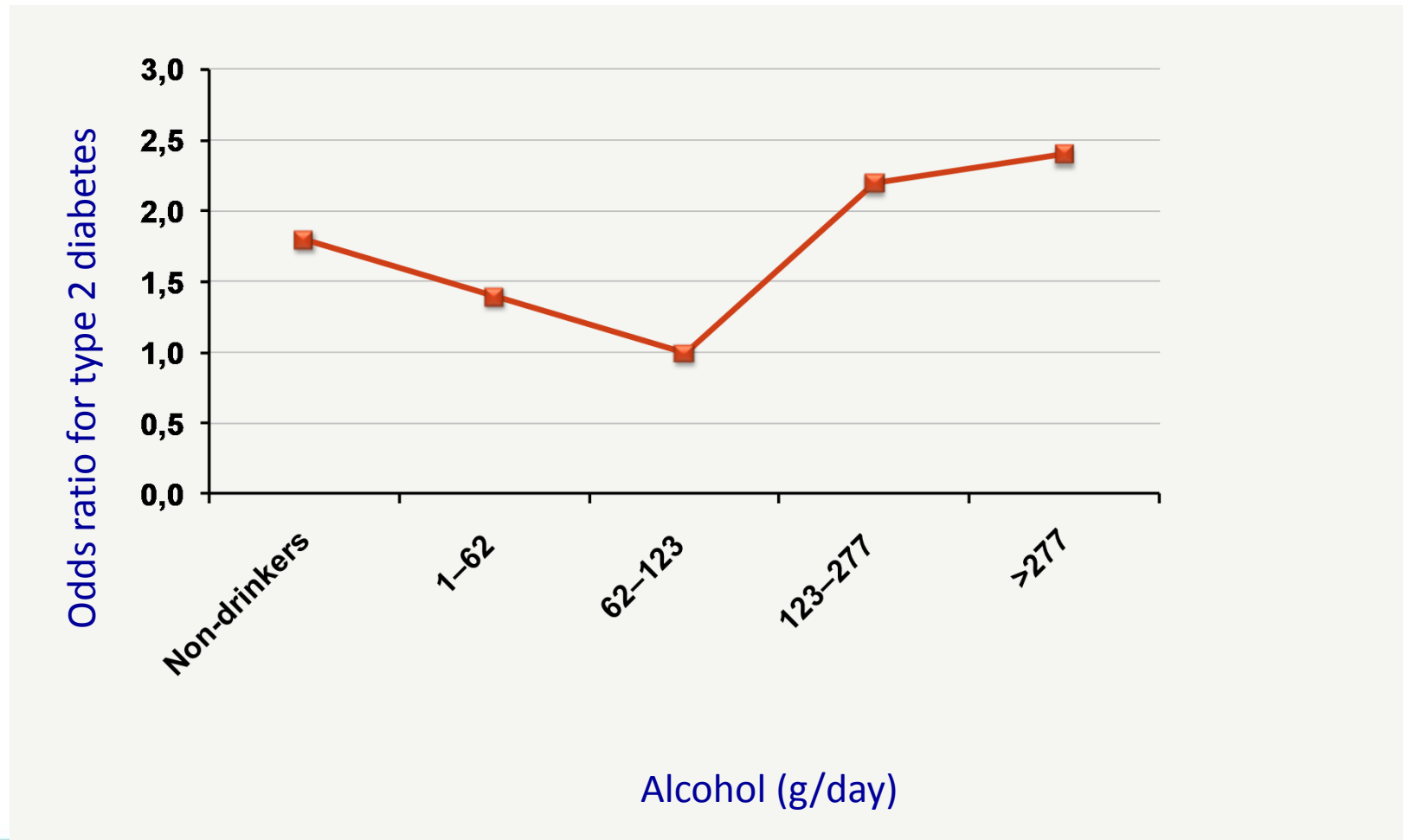
Relative risk of suicide by alcohol intake



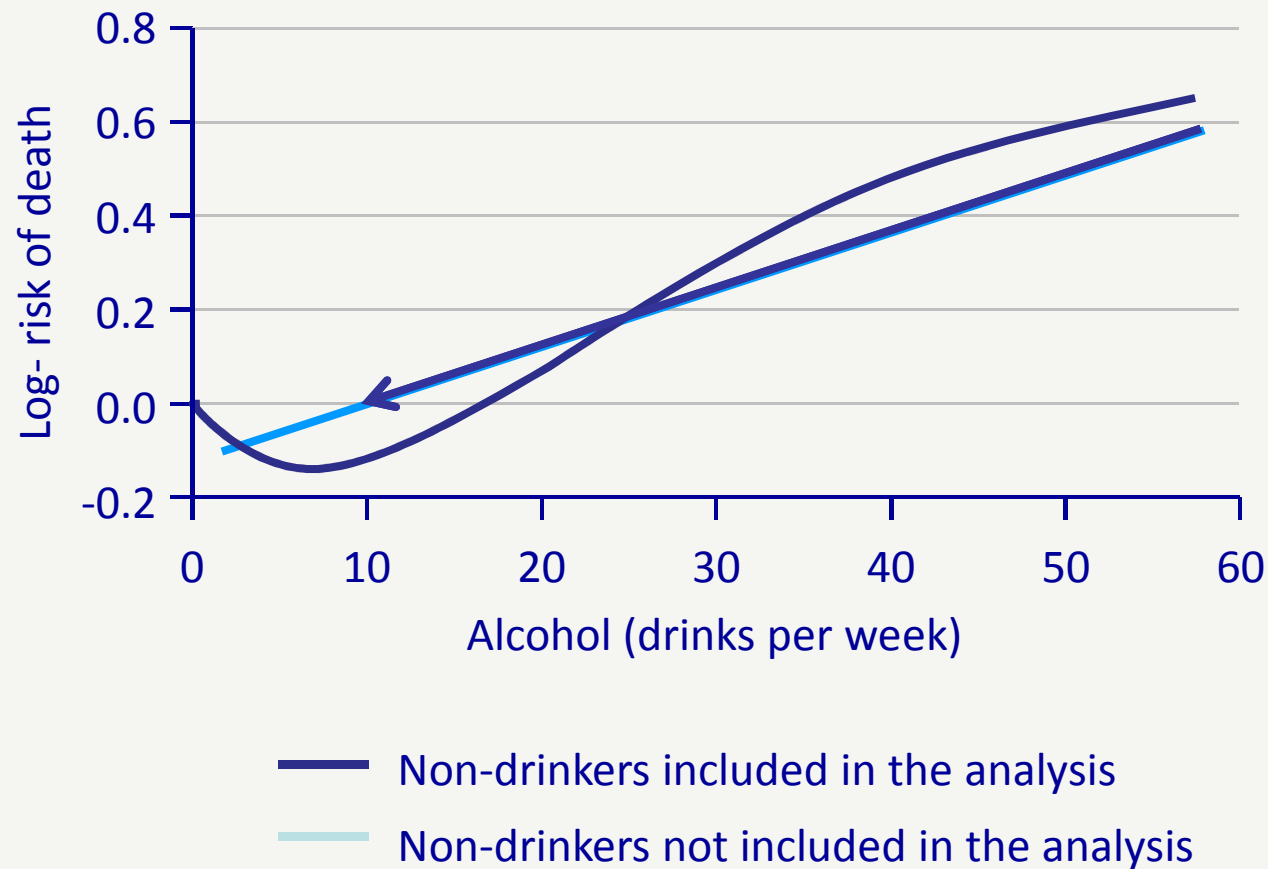
J-shaped relationship between alcohol consumption and coronary heart disease



Incidence of type 2 diabetes by average alcohol consumption



Alcohol intake and all-cause mortality



La mortalité liée à l'alcool est directement liée au niveau de consommation



- › L'alcool est responsable de **49 000 morts par an** en France ⁽³⁴⁾
- › L'alcool est responsable de **18% des décès prématurés** chez les 35-64 ans ⁽³⁴⁾
- › **Espérance de vie réduite de 20 ans** chez un homme dépendant à l'alcool ⁽³⁵⁾

34. Guérin S, Laplanche A, Dunant A and Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. 2013;23:588-93.

35. John *et al.* *Alcoholism Clin Exp Res* 2012.

Données ATIH 2011

« Ethylisme aigu ou avec dépendance »

MCO

GHM 20Z05 « Ethylisme aigu »
(106 952 séjours)

→ au 28^{ème} rang des GHM,
en nombre de séjours

GHM 20Z04 « Ethylisme avec
dépendance » (87 589 séjours)

→ au 39^{ème} rang des GHM,
en nombre de séjours

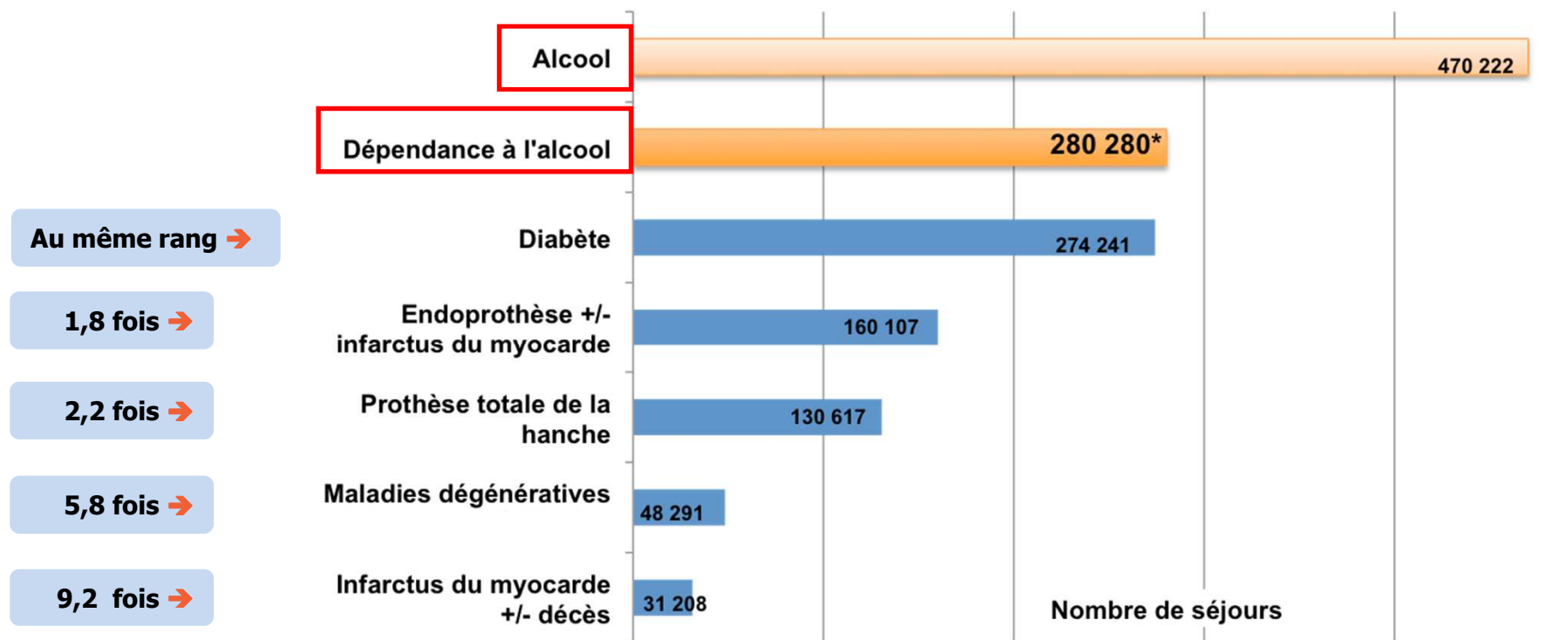
Après exclusion des GHM d'actes techniques ou d'obstétrique

Ethylisme : un des premiers motifs d'hospitalisation (194 541 séjours), supérieur à « Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire » qui est le premier GHM médical (193 390 séjours)

L'éthylisme aigu ou avec dépendance contribue non seulement fortement à la croissance de l'activité hospitalière mais **constitue un des premiers motifs d'hospitalisation**, parmi les quelques 600 GHM existants.

Comparaison avec d'autres pathologies en MCO

En 2011, le secteur MCO a accueilli un total de 17 384 894 séjours toutes causes confondues (hospitalisation complète)



Nombre de séjours pour problème d'alcool = 1,7 x nb séjours pour diabète
Nombre de séjours liés à la dépendance à l'alcool = nombre de séjours diabète

Conclusion

Poids majeur des hospitalisations liées à l'alcool sur l'ensemble des hospitalisations en 2012 :

- . 3,3 % de l'ensemble des séjours en MCO
- . 6,1 % de l'ensemble des journées en SSR
- . 14,8 % de l'ensemble des journées en Psy

■ Coût estimé = environ 3,5 milliards d'euros

■ Alcoolisation aiguë : ↗ de 50 % des patients en MCO = développement du « binge drinking ».

Stable chez les jeunes. ↗ surtout chez les 55 ans et plus (+ 18,7 % entre 2006 et 2012)

■ Traitement de la dépendance alcoolique : ↗ de 30 % des patients (séjours : 60 %) en MCO = effet plan, au - en partie ? Non observé en Psy.

↗ la plus importante chez les plus âgés (22,4 %)

Fibrose/Cirrhose du Foie

- ▣ Baisse importante de la mortalité depuis 20 ans
- ▣ Le meilleur test de dépistage : Fibroscan +++ (mieux que le simple bilan hépatique, qui peut être normal)
- ▣ La fibrose/cirrhose est réversible+++
- ▣ Les patients présentant un fibrose/cirrhose ne sont pas tous dépendants +++

Les troubles cognitifs



- Prévalence : +++
- Pluri-factoriels
- Pas de corrélation entre importance des troubles cliniques et des lésions cérébrales observables+++
- Réversibles +++
- Nécessitent une évaluation par un neuropsychologue



▣ L'Ensemble des Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale (ETCAF)









D...BEN. - C.I.V. - ST. PIL. - ANGIOMES



M. 42 ANS - ALC:3,30g -G.G.T.:93 -D-C-D:44 ANS(CIRRHOSE)



CONSEQUENCES DE L'ETCAF CHEZ L'ADULTE

- Les lésions du système nerveux central induites par l'alcool ne s'expriment pas que chez les nouveaux nés mais peuvent être présentes chez **l'adulte** sous une forme **cognitive** avec une **expression psycho comportementale et sociale** (Streissguth et al., 2000 ; Baer et al., 2003). Pour certains auteurs, les personnes atteintes de l'ETCAF sont nombreuses dans le dispositif psychiatrique adulte notamment pour **des troubles de l'attention avec hyperactivité (TDAH)**, des troubles de l'humeur ou des déficiences intellectuelles (Walloch et al., 2012). Pour d'autres, un trouble des habiletés ou compétences sociales est une des conséquences possibles (Kully-Martens et al., 2012).
- Il est vraisemblable que des personnes souffrant d'ETCAF sont nombreuses dans le dispositif addictologique du fait **d'une plus grande vulnérabilité à la dépendance et aux troubles liés à l'usage de l'alcool** (Popova et al., 2013). Cette vulnérabilité serait plus importante en cas d'exposition durant le premier trimestre que le dernier trimestre de la grossesse (Alati et al., 2006).

Binge drinking et fonctions cognitives

- Il est possible que des modifications neurobiologiques précèdent son développement, mais le Binge drinking est délétère pour le fonctionnement du cerveau. La quantité totale d'alcool semble moins corrélée avec les atteintes cérébrales qu'avec le mode de consommation.
- Les atteintes cognitives touchent préférentiellement l'attention, la mémoire épisodique et les fonctions exécutives.
- Une telle atteinte peut être à l'origine du renforcement des difficultés de contrôles de la consommation, qui, à son tour, peut conduire à aggraver les troubles cognitifs.



GROUPE DE TRAVAIL « ALCOOL ET TROUBLES COGNITIFS »



Françoise Albertini

Vanghélis Anastassiou

Hélène Beaunieux

Florent Bernardin

Céline Boudehent

Didier Boussiron

Thierry Danel

Maurice Demattéis

Benoît Fleury

Stéphanie Geiger-

Boichot

Marc Kusterer

Laurence Lalanne

Anne Maheut-

Bosser

François Paille

Frédéric Pinton

A.Lise Pitel

François Vabret

Résumé

- L'Alcool-dépendance est une maladie du cerveau de **développement progressif**, s'accompagnant parfois de **lésions cérébrales**, à l'origine de troubles cognitifs.
- Il existe une grande **hétérogénéité** des atteintes cérébrales et les facteurs de vulnérabilités ne sont pas encore bien connus.
- Les **lésions** cérébrales liées à l'alcool sont **diffuses**, entraînant des troubles de la **mémoire**, des **fonctions exécutives**, et de la **cognition sociale** et de la **métacognition**.
- Ces troubles peuvent être présents **très en amont** de l'apparition de maladies neurologiques « classiques », ils ont un impact majeur sur les PEC, leur dépistage précoce est essentiel à une bonne pratique des soins en addictologie.
- Ces connaissances incitent à réviser la nosographie sous la forme de « **Troubles Cognitifs Liés à l'Alcool** » ou **TCLA**.
- Du fait de la **réversibilité** des troubles, il est recommandé en cas de TCLA de favoriser la **RÉHABILITATION COGNITIVE**, notamment par une **neuro-protection institutionnelle et médicamenteuse**, et une réadaptation fonctionnelle, notamment dans le cadre des PEC addictologiques.

Continuum des atteintes cérébrales



Gayet-Wernicke +/-

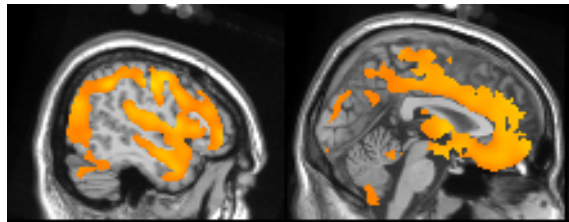
Trouble de l'usage OH

Syndrome de Korsakoff

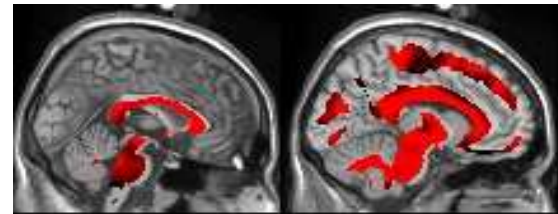


Atteintes morphologiques et fonctionnelles +

Atteintes morphologiques et fonctionnelles ++



ATROPHIE SUBSTANCE GRISE



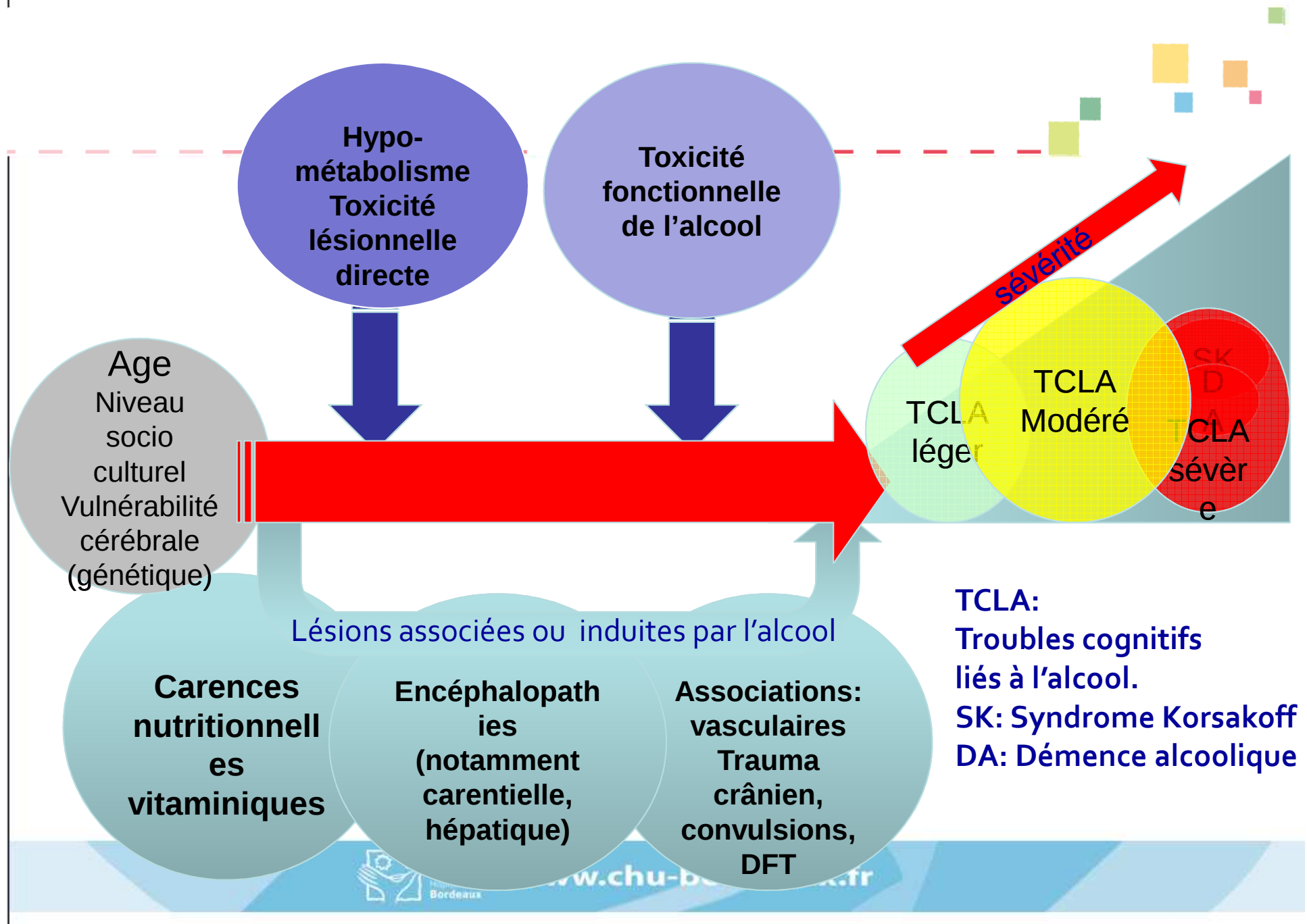
ATROPHIE SUBSTANCE BLANCHE

Troubles neuropsychologiques+ :

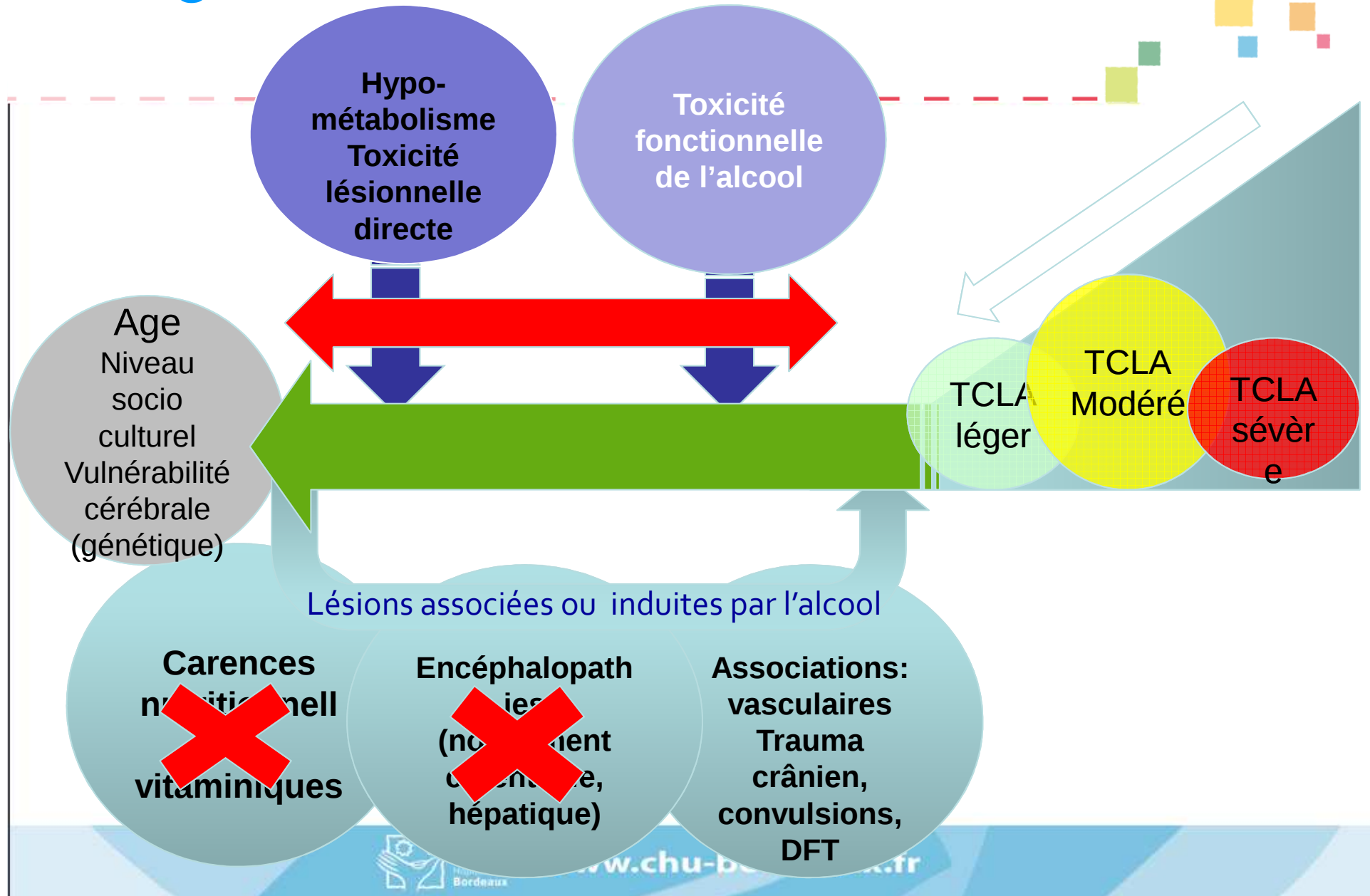
Difficultés de raisonnement, planification,
inhibition, prise de décision
Difficultés de mémoire
Difficultés de traitement des émotions
Difficultés à s'auto-évaluer

Troubles neuropsychologiques++:

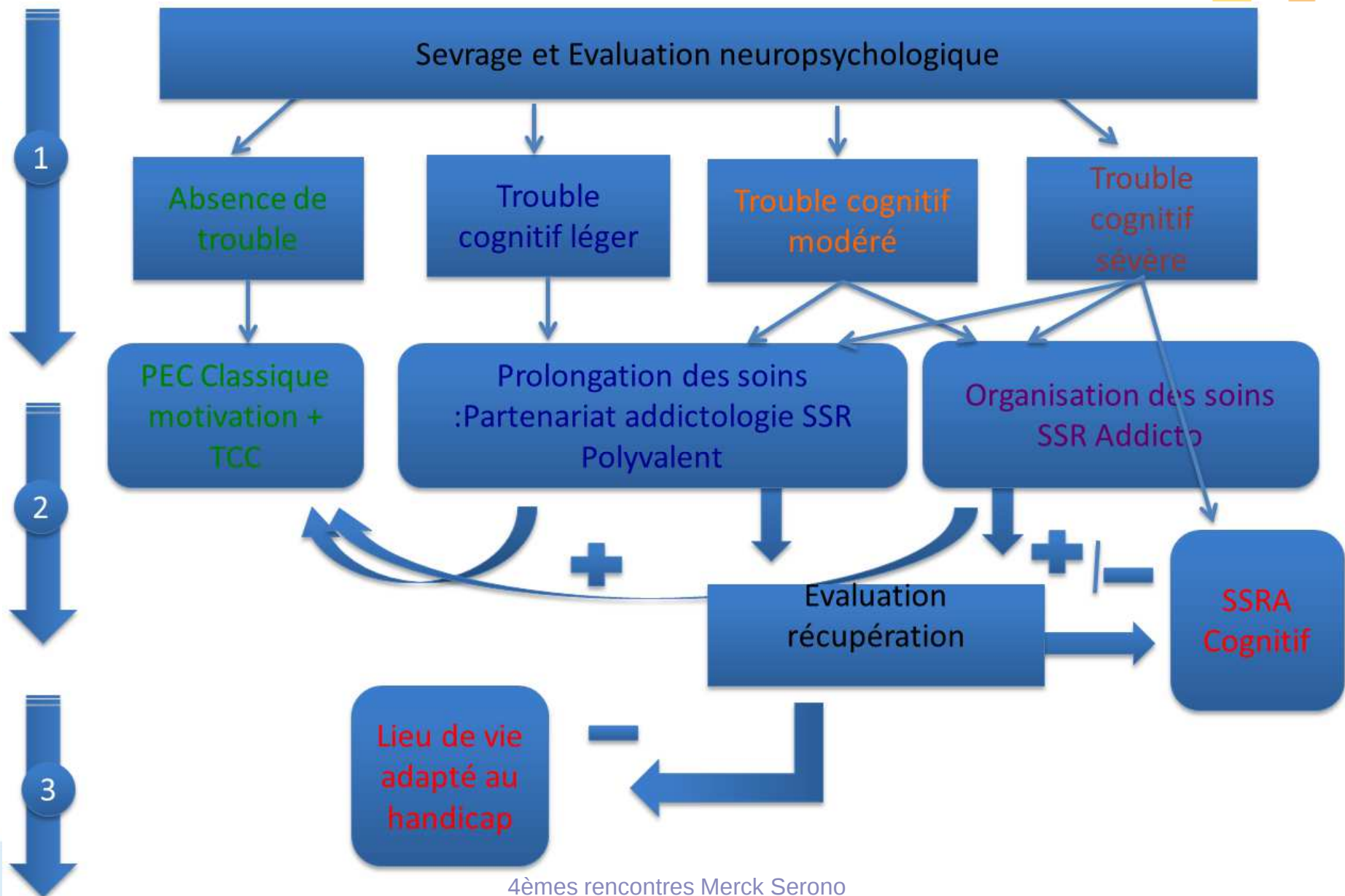
Difficultés de raisonnement, planification,
inhibition, prise de décision
Syndrome amnésique permanent
Difficultés de traitement des émotions
Anosognosie



agir sur les différents facteurs



Adapter la PEC en fonction de la sévérité et de la réversibilité des troubles





Société Française
d'Alcoologie
Reconnue d'utilité publique
(décret du 29 octobre 1998)



RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement



www.chu-bordeaux.fr

PRISE EN CHARGE

➤ Motivation du patient ?

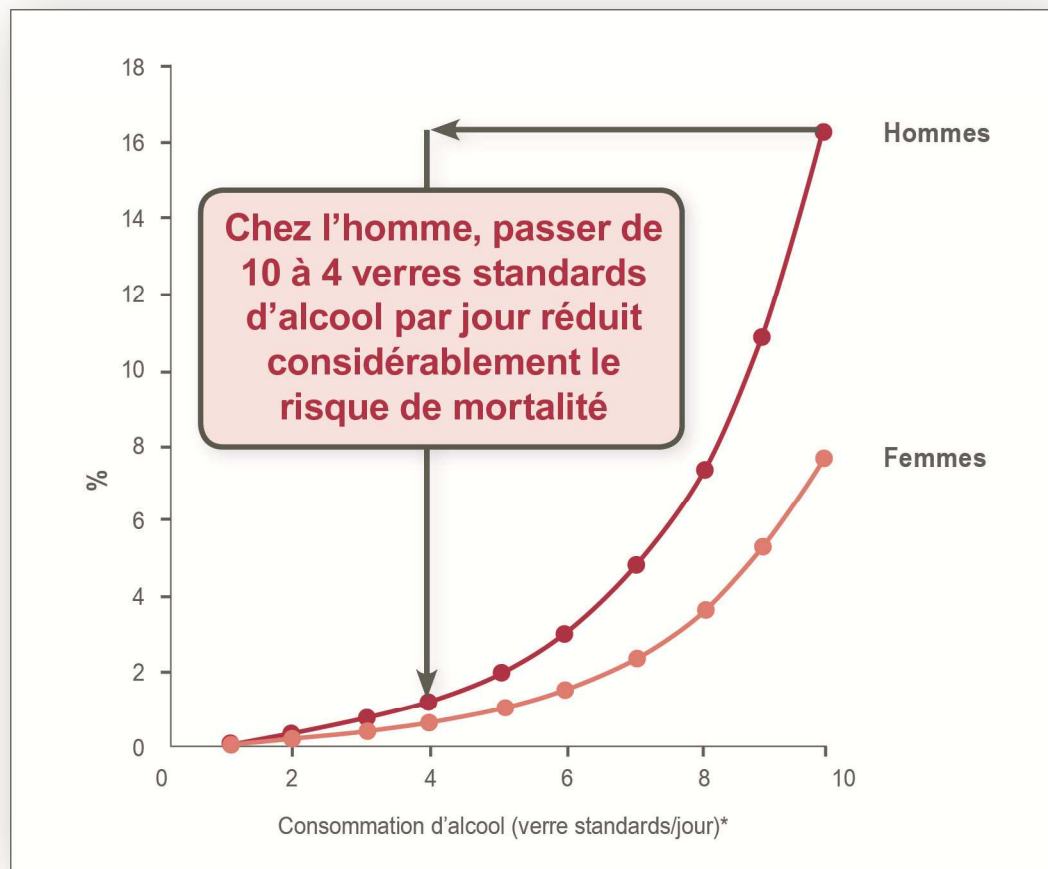
- Forte
- moyenne (sous pression de l'entourage),
- non demande de soins
- déni (échelles de motivation et de déni)

➤ Objectifs du patient :

- Réduction de la consommation
- Abstinance totale et durable

Réduction de la consommation d'alcool : **Risque de mortalité diminué** ⁽⁶⁰⁾

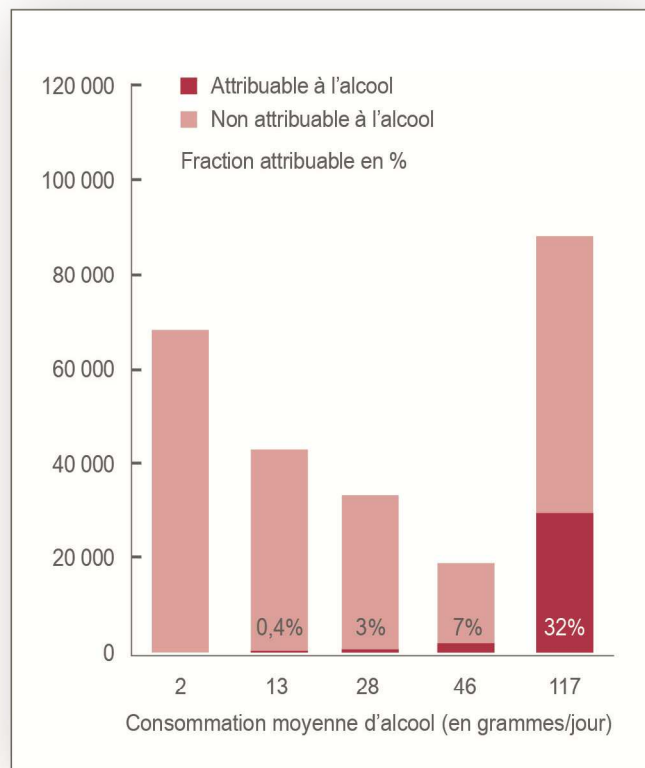
Risque de mortalité attribuable à l'alcool



* 1 verre standard = 10 grammes d'alcool ⁽³⁾

Réduction de la consommation d'alcool : Risque de mortalité diminué ⁽³⁴⁾

**Nombre de
décès en 2009
(données
chez l'homme)**

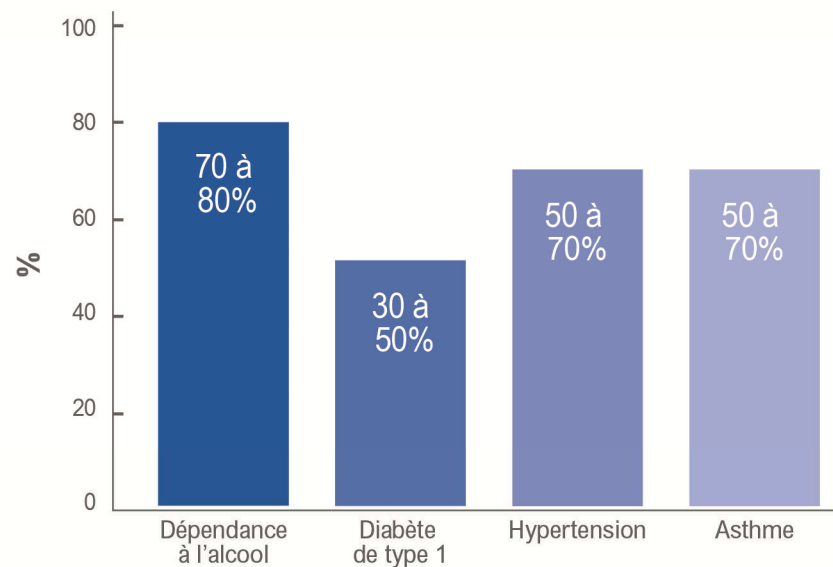


➤ En passant d'une consommation d'alcool de 117 g/jour à 46 g/jour, la part de la **mortalité liée à l'alcool est réduite de 78%** (chez l'homme)

34. Guérin S, Laplanche A, Dunant A and Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. 2013;23:588-93.

Une maladie évolutive et chronique

Proportion de patients avec rechute



› La dépendance à l'alcool est une maladie évolutive **avec des épisodes de rechute** ⁽²²⁾

› Les **taux de rechute sont élevés** et similaires à ceux d'autres maladies chroniques ⁽¹⁸⁾

18. McLellan *et al.* Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 2000;284:1689-95.

22. Boschloo L, Vogelzangs N, van den Brink W *et al.* Predictors of the 2-year recurrence and persistence of alcohol dependence. *Addiction* 2012;107:1590-8.

QUELLES INTERVENTIONS THERAPEUTIQUES ?

PRINCIPES GENERAUX

➤ **1/ Favoriser une alliance thérapeutique**

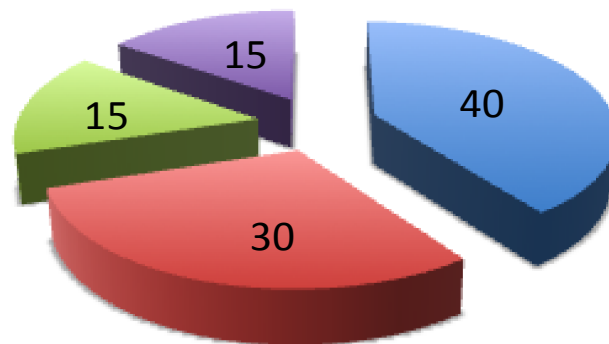
Il s'agit d'établir une relation de confiance avec le patient, fondée sur une écoute empathique, sur la manifestation du désir d'aider à résoudre les problèmes tels qu'exprimés par la personne et avec une approche dénuée de jugement.

Il est nécessaire de prendre en compte la dimension stigmatisante du mésusage d'alcool, qui peut conduire le sujet à minimiser ses consommations et leurs conséquences.

➤ **2 /Favoriser le soutien de l'entourage**

L'entourage peut contribuer aux progrès du patient. Il est souvent utile de faire participer l'entourage à la prise en charge, en lui apportant des informations sur le mésusage d'alcool, et en l'associant à la discussion sur les objectifs et les stratégies thérapeutiques.

L' alliance thérapeutique



- Implication et détermination Patient
- Qualité alliance thérapeutique
- Confiance en l'efficacité traitement / effet placebo
- Spécificités techniques



Lambert M. J. (1992) The Handbook of Psychology Integration, Basic Books (p. 97).

L'alliance thérapeutique



- Empathie, mise en confiance,
- Travailler sur la motivation
- Aborder les questions de la honte, de la culpabilité
- Travailler sur l'estime de soi
- Rassurer, donner espoir
- Auprès des patients comme de leur entourage
- Favoriser la compliance
- Favoriser la coordination des soins entre les différents professionnels de santé

LES INTERVENTIONS PSYCHO-SOCIALES (I)

- Les interventions psychosociales sont **historiquement prééminentes** dans l'arsenal thérapeutique. Elles se sont enrichies, au cours des années, de **nombreuses approches** : analytiques, sociales, systémiques, corporelles, méditatives, de soutien, cognitivo- comportementales et motivationnelles. Leurs **évaluations** se heurtent souvent à la rareté des études et à des limites méthodologiques, restreignant la comparaison des techniques entre elles. Ainsi, il ne semble actuellement pas possible d'affirmer la supériorité d'une intervention psychosociale par rapport aux autres. Cependant, dans la mesure où certaines interventions ont bénéficié d'une activité de recherche plus importante, le niveau de preuve d'efficacité est *de facto* plus important pour certaines techniques.
- Quel que soit le type d'intervention psychosociale utilisé, **les qualités personnelles du thérapeute** ont une importance déterminante dans l'efficacité de l'intervention. Les **qualités** qui participent à une meilleure efficacité de l'intervention sont : l'abord **empathique** et **soutenant** envers le patient, la mise en place d'une relation clairement orientée vers l'objectif thérapeutique, encourageant l'autonomie et l'utilisation de ressources extérieures. Les thérapeutes les moins efficaces sont plus distants, dénigrants, culpabilisants, centrés sur eux- mêmes plutôt que sur le patient, cherchant à contrôler ses décisions et évitant les questions difficiles.

LES INTERVENTIONS PSYCHO-SOCIALES (II)

▣ Les interventions brèves (IB)

ont fait la preuve de leur efficacité (O'Donnelle A : *A systematic review of reviews 2013*) : cible privilégiée : homme d'âge moyen présentant une consommation nocive, mais aussi :

- Jeunes (aux urgences, suivies d'envoi réguliers de SMS – Suffoletto 2014)
- femmes enceintes,
- personnes âgées.

▣ Les interventions de faible intensité (individuelles/familiales)

▣ Les interventions psychosociales spécialisées :

- Le renforcement communautaire
- L'entraînement à l'autocontrôle comportemental
- L'entraînement aux compétences sociales et de coping
- La méditation de pleine conscience

ACCOMPAGNEMENT PSYCHO-SOCIAL : les mouvements d'entraide

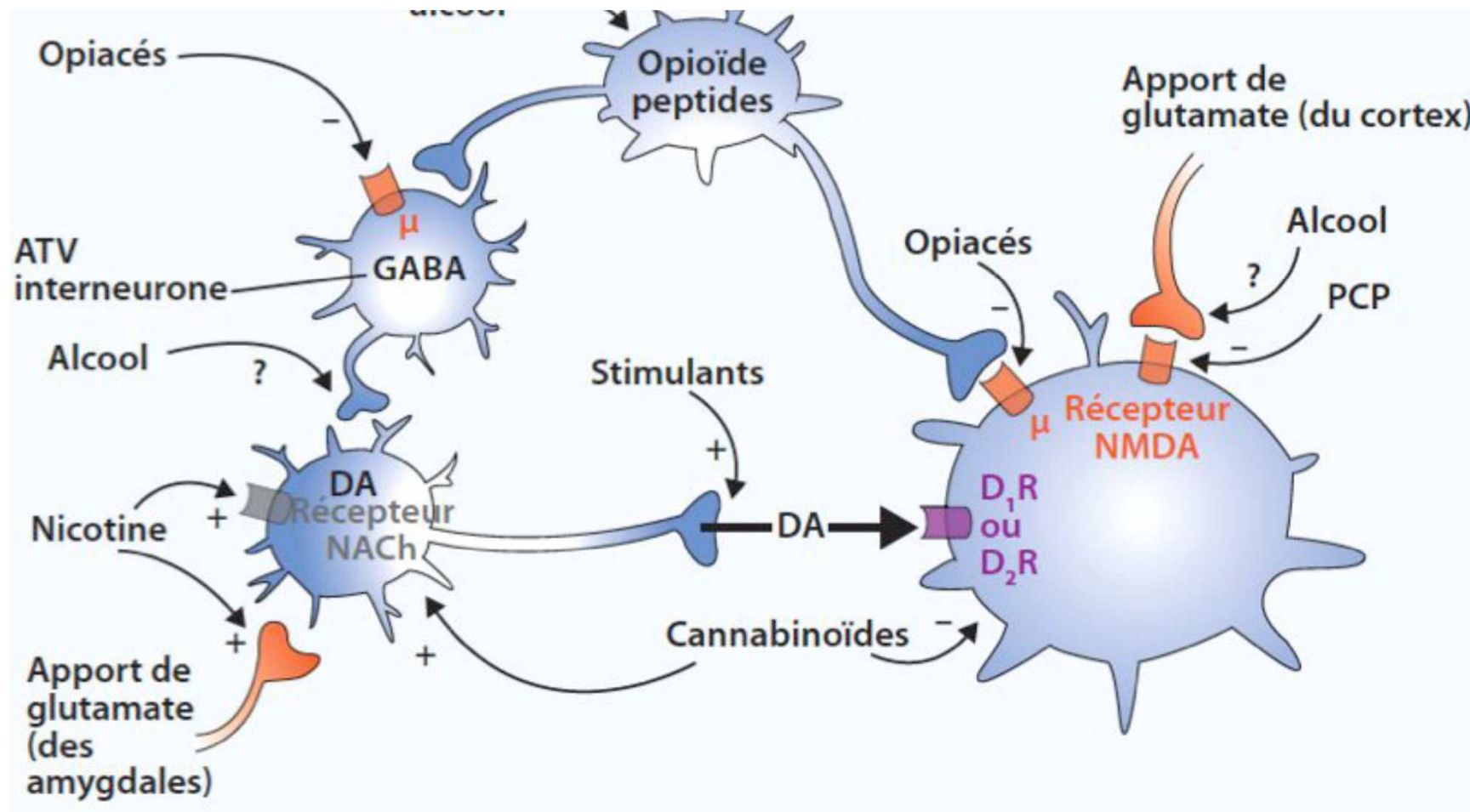
- La participation régulière à des associations d'entraide peut améliorer le pronostic addictologique de certains patients .
- Les patients doivent être informés de l'existence de ces associations et l'accès éventuel à ces derniers doit être facilité.
- Au sein des structures addictologiques, il est recommandé de faciliter l'intervention sur place de membres des associations d'entraide, à la condition que ces associations soient bien identifiées et intégrés au tissu socio-sanitaire local ou national.

INTERVENTIONS PHARMACOLOGIQUES (I)

Médicaments agissant sur l'appétence à l'alcool

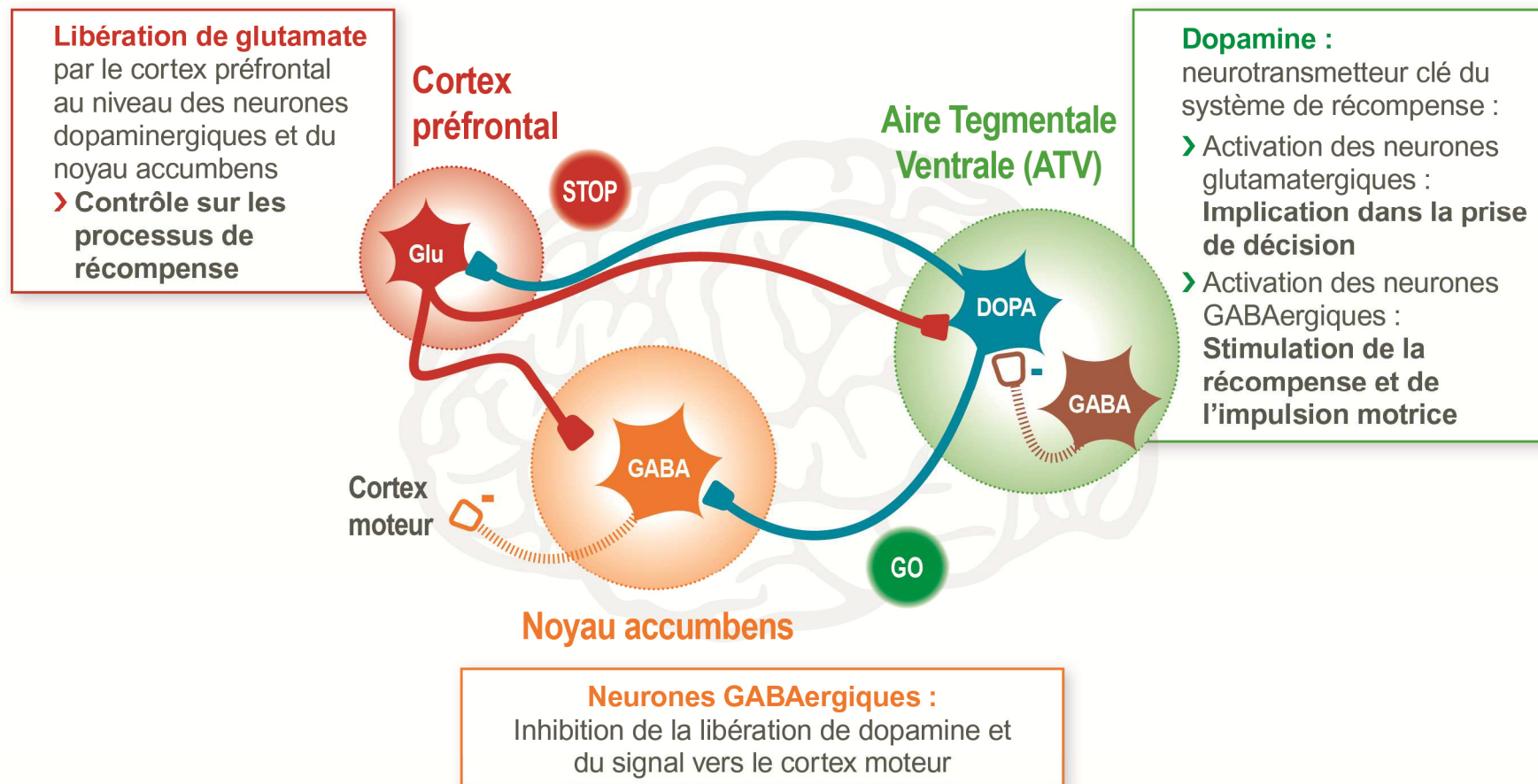
- Acamprosate (AOTAL)
- Naltrexone
- Nalméfène
- Baclofène
- Gamma-hydroxybutyrate (GHB)
- À part : Disulfirame

POINTS D'IMPACT DES MEDICAMENTS



Le système de la récompense : **Un système méso-cortico-limbique à la base de notre comportement**

- › Lors d'une stimulation, comme la consommation d'alcool, plusieurs neuromédiateurs entrent en jeu ^(18,19) :



DOPA : dopamine ; Glu : glutamate

18. Clapp P *et al.* How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective. *Alcohol Res Health* 2008;31:310-39.

19. Trigo JM *et al.* The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. *Drug Alcohol Depend* 2010;108:183-94.

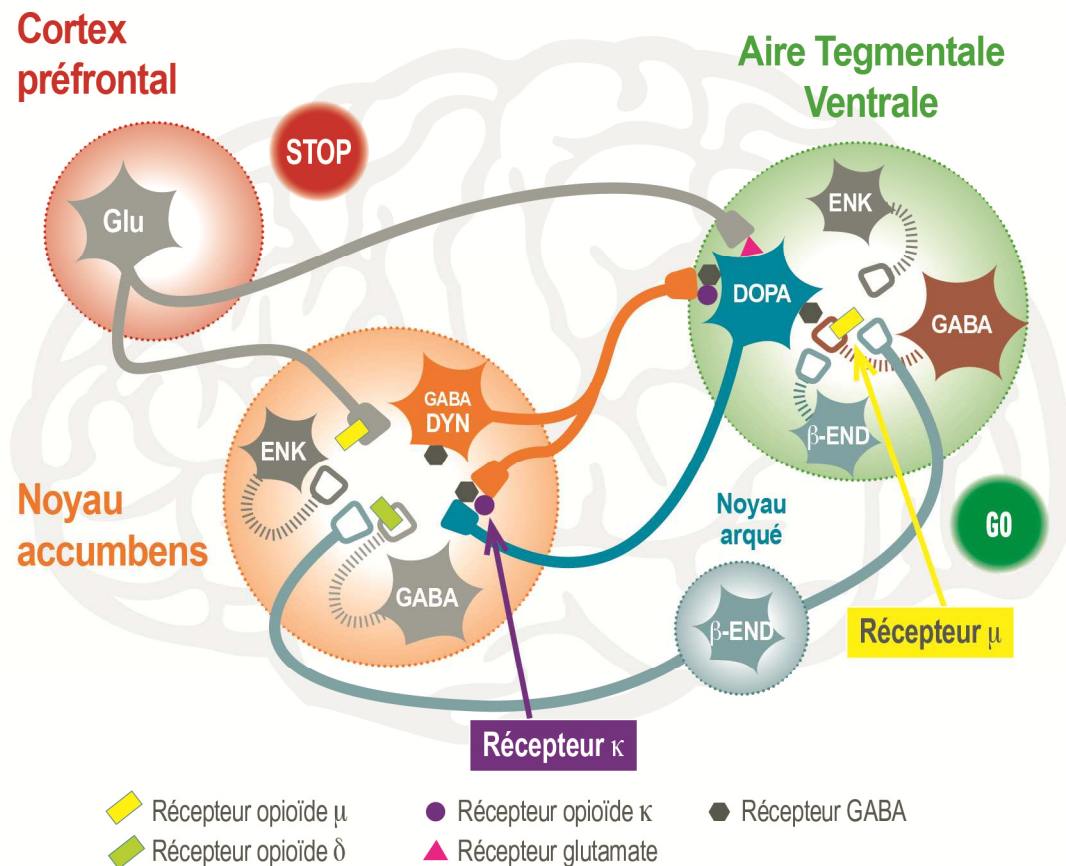
Le système opioïde endogène : **Modulateur du système de la récompense** ⁽¹⁹⁾

Le système opioïde endogène

› **Récepteurs μ** : présents sur les interneurons GABAergiques, au niveau de l'aire tegmentale ventrale

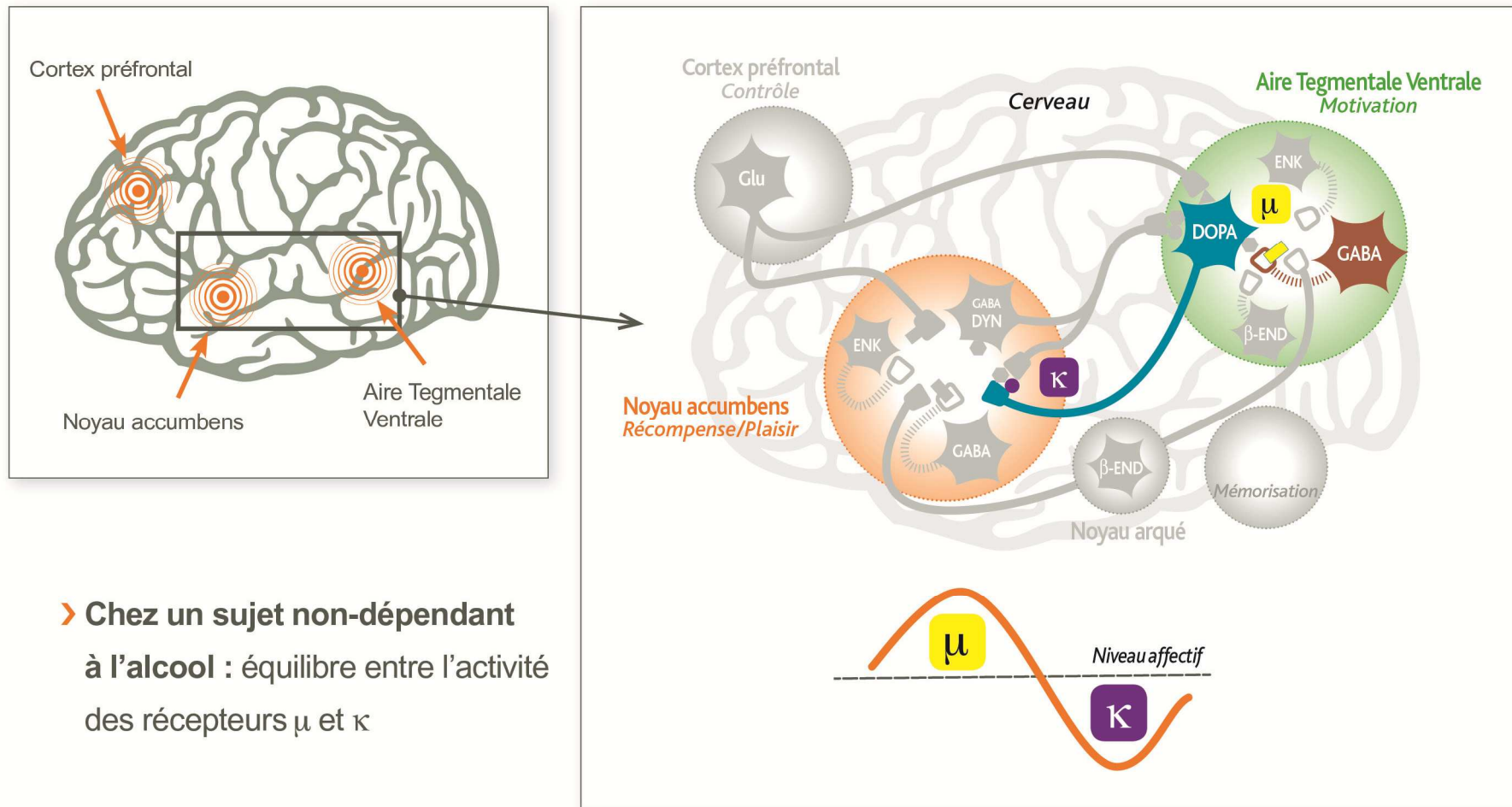
› **Récepteurs κ** : présents surtout au niveau des terminaisons des neurones dopaminergiques, dans le noyau accumbens

Le système de récompense dopaminergique est ainsi modulé par des actions activatrices/inhibitrices exercées par l'activation des récepteurs opioïdes.



DOPA : dopamine ; DYN : dynorphine ; β -END : β -endorphine ; ENK : enképhaline ; Glu : glutamate

Système opioïde et circuit de la récompense ^(17,19)



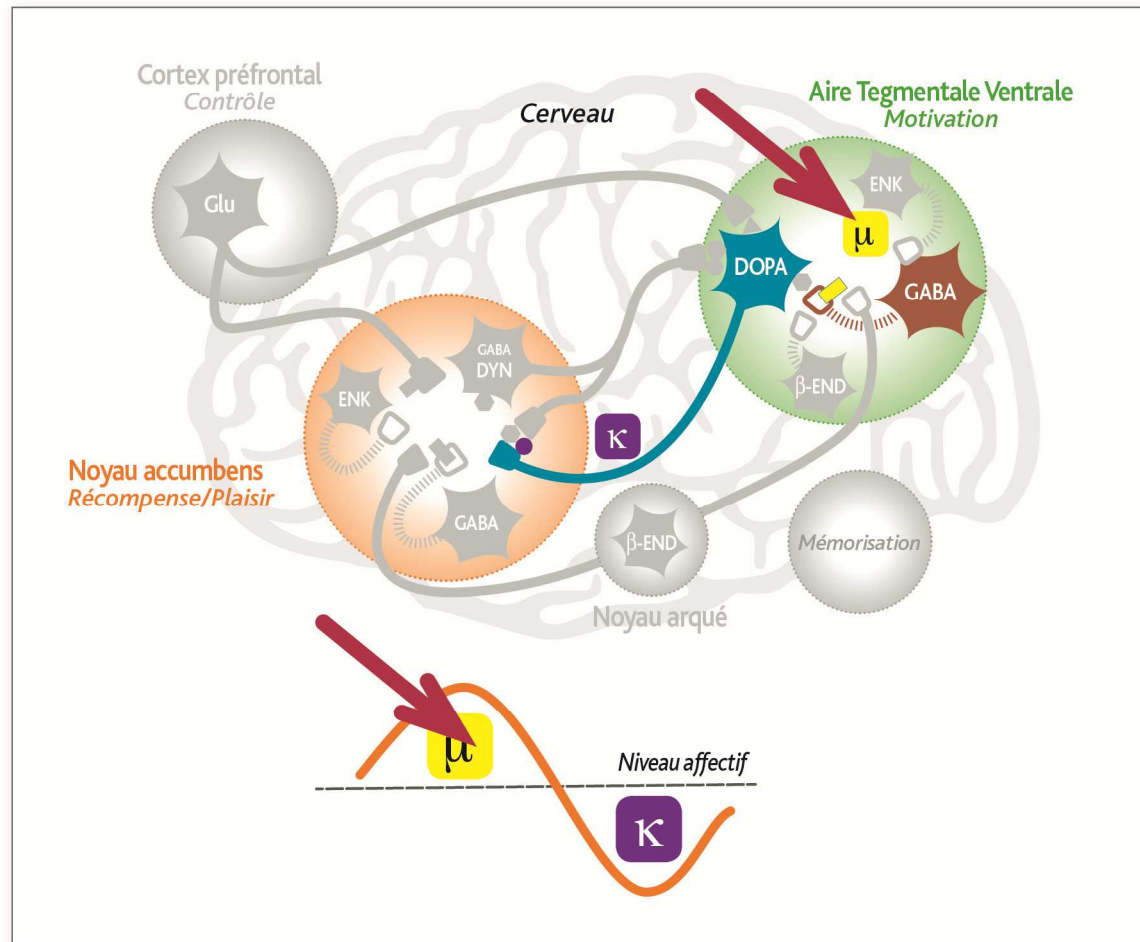
➤ **Chez un sujet non-dépendant à l'alcool** : équilibre entre l'activité des récepteurs μ et κ

17. Reynaud M. Traité d'addictologie. Médecine Sciences Flammarion 2006.

19. Trigo JM et al. The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. *Drug Alcohol Depend* 2010;108:183-94.

Alcool et système opioïde : **Renforcement positif** (17,19)

- L'activité μ explique l'euphorie liée à la consommation d'alcool. On parle de **renforcement positif**

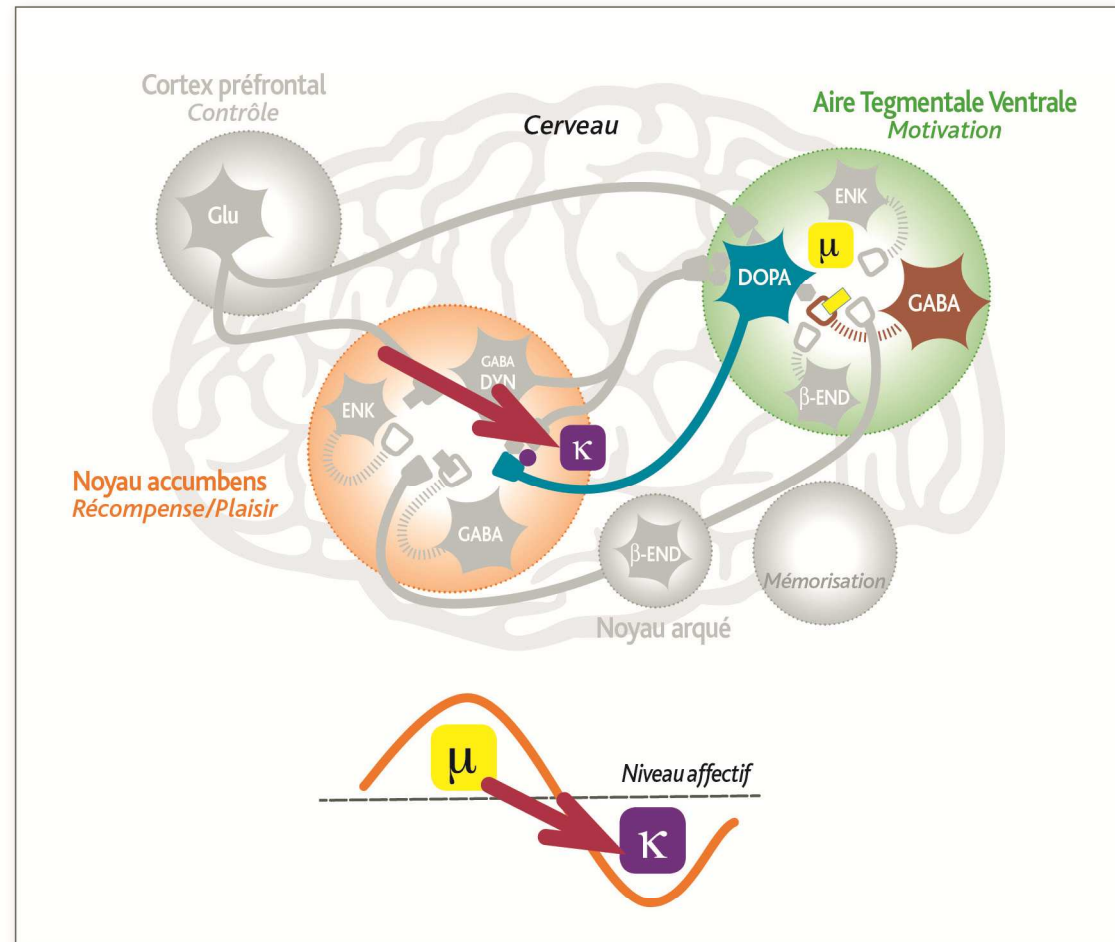


17. Reynaud M. Traité d'addictologie. Médecine Sciences Flammarion 2006.

19. Trigo JM *et al.* The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. *Drug Alcohol Depend* 2010;108:183-94.

Alcool et système opioïde : **Renforcement négatif**^(17,19)

- L'activité κ explique au contraire la dysphorie en l'absence de consommation d'alcool. On parle de **renforcement négatif**

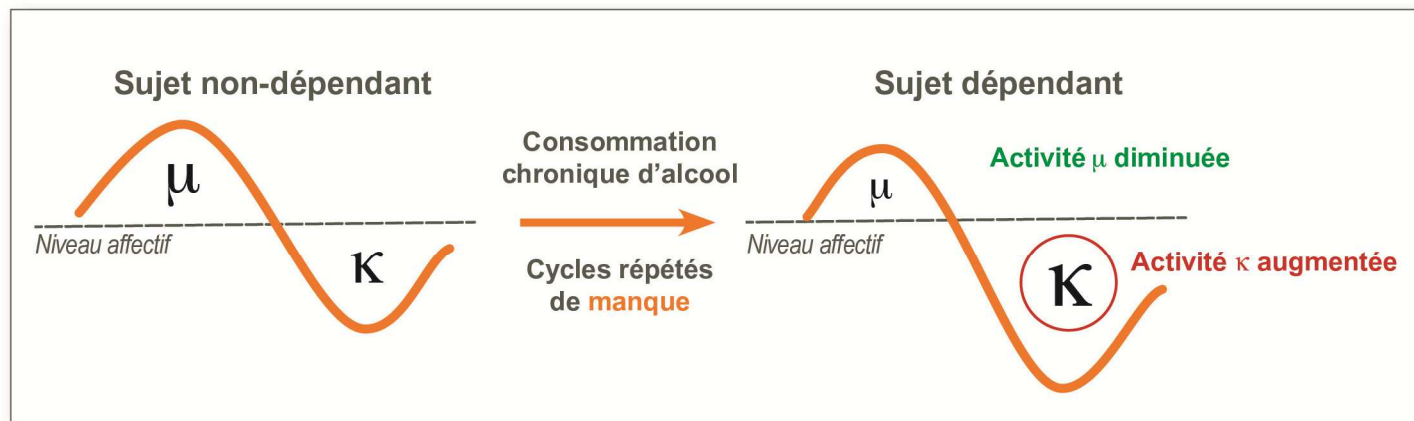


17. Reynaud M. Traité d'addictologie. Médecine Sciences Flammarion 2006.

19. Trigo JM *et al.* The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. *Drug Alcohol Depend* 2010;108:183-94.

Alcool : Du plaisir... au déplaisir

› Plasticité induite par l'alcool sur les récepteurs opioïdes **kappa** ⁽¹⁷⁾



› **Diminution** accrue de la libération de **dopamine** dans le noyau accumbens

› Sensation de **manque** en l'absence de consommation d'alcool



› **Cibler les récepteurs opioïdes kappa pour traiter l'abus et la dépendance à l'alcool**

Walker BM *et al.* *Alcohol* 2012 ⁽²⁷⁾

17. Reynaud M. Traité d'addictologie. Médecine Sciences Flammarion 2006.

27. Walker BM *et al.* Targeting Dynorphin/Kappa Opioid Receptor Systems to Treat Alcohol Abuse and Dependence. *Alcohol* 2012;46(4):359-370.

ACAMPROSATE (AOTAL®)

- Son mécanisme d'action est incomplètement élucidé. Développé comme un agoniste **GABA-A** (similitudes avec la taurine), puis considéré comme un antagoniste **glutamatergique** (récepteurs NMDA et mGluR1/5) qui permettait de compenser le renforcement glutamatergique induit par la consommation chronique d'alcool, c'est finalement le calcium associé (**homotaurinate de calcium**) qui pourrait sous-tendre ses différents effets thérapeutiques.
- L'acamprosate semble avoir un léger effet sur **l'anxiété** et les **troubles du sommeil** mais pas ou peu sur le craving. Les patients souffrant d'un état anxieux et/ou aux antécédents psychiatriques pourraient tirer un bénéfice de ce traitement. L'acamprosate est supérieur au placebo pour le **maintien de l'abstinence**, le **nombre de jour sans alcool**, et le **risque de rechute à 3 et à 12 mois après sevrage (GRADE A)**;
- Le médicament est introduit dès que possible après le sevrage (< 60 kg : 1 332 mg/j ; > 60 kg : 1 998 mg/j en 3 prises). La durée de prescription est d'un an (AMM), mais le traitement peut être poursuivi tant qu'il existe un bénéfice et que le patient le souhaite.

NALTREXONE (REVIA®)

- Cet antagoniste des récepteurs opiacés μ (mais aussi κ et à un moindre degré δ) réduit l'activation du circuit de la récompense induite par l'alcool (moindre libération de dopamine dans le noyau accumbens) diminuant ainsi la valeur renforçante de l'alcool et l'envie de consommer.
- La naltrexone diminue les reprises et les rechutes alcooliques (GRADE A), réduit davantage le craving et les jours de fortes consommations que l'acamprosate (GRADE A), mais apparaît moins efficace sur le maintien de l'abstinence (GRADE C). Ce médicament semble bénéfique chez les forts consommateurs, alors que les résultats sont contradictoires pour les sujets sévèrement dépendants.
- **Des différences de réponse ont été surtout mises en évidence par la pharmacogénétique**, les patients porteurs d'au moins un allèle Asp40 (polymorphisme du récepteur mu OPRM1) ayant moins de rechutes et un délai plus long avant la reprise des fortes consommations. De manière inconstante, l'association naltrexone-acamprosate peut être supérieure au placebo et à l'acamprosate sur la reprise des consommations et les fortes consommations (GRADE B).
- La naltrexone est prescrite après le sevrage (25 puis 50 mg/j en une prise). La durée de prescription est de 3 mois (AMM), l'effet bénéfique disparaissant après quelques mois. Cependant le traitement peut être poursuivi jusqu'à 6 mois ou tant qu'il existe un bénéfice et que le patient le souhaite.

Nalméfène (Selincro®)

- ▣ Ce médicament est indiqué dans la réduction de la consommation chez les patients alcoolo- dépendants. Le nalméfène est un **antagoniste** des **récepteurs opiacés** μ et δ et un agoniste partiel des récepteurs κ , avec une durée d'action plus longue et une moindre hépatotoxicité que la naltrexone. L'effet thérapeutique pourrait être sous-tendu par une réduction du craving de récompense (transmission μ) et des phénomènes dysphoriques (transmission κ).
- ▣ Le traitement n'est pas pris de manière systématique, mais à la demande, chaque jour où le patient anticipe un risque de consommation d'alcool.

Baclofène (Liorésal®)

- En activant les récepteurs inhibiteurs **GABA-B**, le baclofène diminue les propriétés renforçantes de l'alcool (moindre libération de dopamine entre autres) et induit des effets sédatifs notamment anxiolytiques.
- Il permettrait ainsi de réduire les craving de récompense et de soulagement et par conséquent les rechutes. Alors que les résultats sont discordants dans les études contrôlées à faibles doses, les études observationnelles montrent la nécessité d'utiliser des **doses élevées**, avec une personnalisation du traitement concernant la dose à atteindre progressivement, et sa répartition dans la journée en fonction du craving. Il est proposé hors autorisation de mise sur le marché (AMM) en cas d'échec ou d'impossibilité d'utiliser l'acamprosate, la naltrexone, ou le disulfirame. Cette prescription est encadrée par une recommandation temporaire d'utilisation (**RTU**) depuis mars 2014, avec déclaration et suivi en ligne des patients.
- **A ce jour**, 5 900 patients sont enregistrés dans la base nationale de la RTU; pour ma part, je l'ai prescrit à environ 150 patients. Une trentaine d'entre eux revus récemment se trouvent bin ou très aidés.

Gamma-hydroxybutyrate (GHB)

- Les cibles sont plus nombreuses que celles du baclofène : agoniste des récepteurs GHB et GABA-B, mais aussi GABA-A via la transformation du GHB en GABA.
- Prescrit en France comme anesthésique (gamma-OH®) et dans les troubles du sommeil de la narcolepsie (oxybate de sodium, Xyrem®), il est utilisé depuis plusieurs années en Italie et Autriche dans le traitement de l'alcool-dépendance (Alcover®). **A 3 mois, le GHB (50 mg/kg en 3 prises) est plus efficace que le disulfirame et la naltrexone dans le maintien de l'abstinence et la réduction du craving après sevrage, sans induire plus d'effets indésirables.** Il existe cependant un risque de mésusage notamment chez les polyconsommateurs. Ce médicament fait l'objet d'une étude multicentrique en France et en Europe dans le maintien de l'abstinence.

AUTRES MEDICAMENTS



▣ SEVRAGE

- BENZODIAZEPINES

- VITAMINES

▣ CO-MORBIDITES PSYCHIATRIQUES

Médicaments psychotropes

CONCLUSION



- ▣ Les connaissances scientifiques actuelles concernant l'alcool sont encore bien partielles.
- ▣ Elles sont cependant suffisantes pour faire de la prévention efficace et soulager les patients et leurs familles avec des équipes formées et motivées.